На правах рукописи

Степанова Наталья Александровна

ПЕРСОНАЛИЗИРОВАННЫЕ ПОДХОДЫ К ПОВЫШЕНИЮ ЭФФЕКТИВНОСТИ И БЕЗОПАСНОСТИ ФАРМАКОТЕРАПИИ ТУБЕРКУЛЕЗА ОРГАНОВ ДЫХАНИЯ

3.1.26. Фтизиатрия
3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
доктора медицинских наук

Москва – 2022

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования Астраханский государственный медицинский университет Министерства Здравоохранения Российской Федерации

Научные консультанты:
доктор медицинских наук, профессор Стрельцова Елена Николаевна
доктор медицинских наук, доцент Кантемирова Бэла Исмаиловна

Официальные оппоненты:

Мякишева Татьяна Владимировна, доктор медицинских наук, профессор ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» МЗ РФ, заведующий кафедрой фтизиопульмонологии.

Шовкун Людмила Анатольевна, доктор медицинских наук, профессор ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» МЗ РФ, заведующий кафедрой туберкулеза.

Савельева Марина Ивановна, доктор медицинских наук, доцент ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» МЗ РФ, кафедра клинической фармакологии и терапии им. Б.Е. Вотчала, профессор кафедры.

Ведущая организация:

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования «Воронежскй государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита состоится «21» июня 2022 г. в 13:00 часов на заседании диссертационного совета 24.1.264.01, созданного на базе Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза», по адресу: 107564, г. Москва, ул. Яузская аллея, дом 2.

С диссертацией можно ознакомится в библиотеке и на сайте ФГБНУ «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза» (107564, г. Москва, ул. Яузская аллея, дом 2; www.critub.ru).

Автореферат разослан « » 2022 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета, д.м.н. Юхименко Наталья Валентиновна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность исследования. Туберкулёз – распространенное социально зависимое инфекционное заболевание, которое вызывается патогенными микобактериями, относящимися к классу *Actinobacteria*, порядку *Actinomycetales*, семейству *Mycobacteriaceae*, образующими группу *Mycobacterium* tuberculosis complex (Нечаева О.Б., 2015, 2019; Перельман М.И., 2003, 2013; Shuaib Y.A., 2020).

По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) треть населения земного шара инфицировано микобактериями туберкулеза. Ежегодно заболевают туберкулезом 10 млн. человек, умирают от туберкулеза 1,2 млн. человек. Однако, как отмечено в документах ВОЗ, серьезным препятствием на пути ликвидации туберкулеза являются две проблемы - туберкулез с множественной и широкой устойчивостью МБТ к противотуберкулезным препаратам (МЛУ/ШЛУ ТБ) и туберкулез, сочетанный с ВИЧ-инфекцией. В Российской Федерации с 2012 года отмечается благоприятная динамика основных показателей по туберкулезу: заболеваемость снизилась на 46,2% и в 2018 году составила 44,4 на 100 тысяч населения (2009 – 82,6), смертность уменьшилась на 65,3%, составив в 2018 году 5,8 на 100 тысяч населения (в 2009 году - 16,7). Снижение показателей в различных федеральных округах России происходит неравномерно. Вектор развития эпидемического процесса во всем мире однонаправленный. Темп снижения смертности в Астраханской области аналогичен общероссийскому. За последние 15 лет достигнуто снижение в 4,3 раза (ЦНИИОИЗ, 2014, 2018-2021, Росстат, 2015, 2019, Васильева И.А., 2017, 2019, 2020, 2021 Касаева Т.Ч., 2014, Шилова М.В., 2014, WHO, 2010-2021).

Среди причин низкой эффективности лечебных мероприятий, наряду с лекарственной устойчивостью, рядом социальных факторов следует отметить частое формирование нежелательных побочных эффектов противотуберкулёзных препаратов (ПТП). Непереносимость ПТП заставляет лечащих врачей пересматривать схемы лечения, что нередко влияет на качество этиотропной терапии, удлиняет процесс медикаментозного лечения, способствует распространению туберкулеза и несет дополнительные экономические затраты, связанные с поиском новых, более безопасных и эффективных режимов терапии (Васильева И.А., 2020, 2019, Кантемирова Б.И., 2016, Комиссарова О.Г., 2020, Косарев В.В., 2010, Павлова М.В., 2015, Шовкун Л.А., 2019, Gaude S., 2014).

Вышеприведенные изменения в структуре контингентов пациентов с туберкулезом отражаются в стагнации показателей эффективности работы противотуберкулезных учреждений. За период 2012-2020 гг. показатель клинического излечения активных пациентов с туберкулезом повысился незначительно – с 34,6% до 39,3%, соотношение излеченных к умершим в 2015 году составило 2,76, в 2016 г. – 2,72, 2017 г. – 2,87, 2018 – 2,81, 2019 – 2,63, 2020 – 2,60 (Васильев А.В., 1991, Васильева И.А., 2016, 2019, 2021, ЦНИИОИЗ, 2014, 2018, 2020,2021, North R.J., 2004, Russel D.G., 2017, 2018).

В последние годы, благодаря развитию молекулярной генетики активно развивающимся направлением практического звена здравоохранения становится персонализированная медицина, основанная на принципах доказательности и позволяющая разработать алгоритмы индивидуального лечения больных с учетом генетической предрасположенности к формированию ответа на фармакотерапию. По данным литературных источников, именно генетические, наследственно обусловленные особенности пациентов могут определять до 50% случаев формирования атипичных ответов на фармакотерапию: неэффективность лекарственных средств, формирование нежелательных побочных реакций (Перельман М.И., 2013; Можокина Г.Н., 2016; Голубчиков П.Н., 2020, Комиссарова О.Г., 2020, Юнусбаева М.М., 2020, Andres H.H., 1986, 1987; Huang Y.S., 2002, 2007; Witschi A., 1992; Shelly D., 2002).

В детоксикации организма от продуктов перекисного окисления, продуктов жизнедеятельности микобактерий туберкулёза, лекарственных средств, в том числе

противотуберкулезных, принимают участие ферменты II фазы детоксикации – семейства глутатионтрансферазы. Полиморфизм этих генов, а именно носительство нулевых аллелей, может способствовать утяжелению течения заболевания, удлинению сроков пребывания в стационаре, формированию нежелательных побочных реакций, коррекция которых потребует дополнительных экономических затрат (Сычев Д.А., 2010, 2015, 2018; Кукес В.Г., 2008, 2013; Соколова Г.Б., 2000; Samani N.J., 2010).

Идентификация генов, участвующих в контроле восприимчивости к туберкулёзу и тяжести течения заболевания, всегда многофакторная, сложная проблема (Коротецкая М.В., 2014, Павлова М.В., 2013, Schurr E., 2008). Сегодня имеются данные об участвующих в ответе на туберкулёз цитокинах, хемокинах и ферментах, а также о каскадах реакций с участием этих молекул (North R.J., 2004; Russel D.G., 2007).

Кроме того, имеются публикации, свидетельствующие о роли полиморфизма генов иммунокомпетентных клеток в формировании иммунного ответа на МБТ и предрасположенности к развитию заболевания (Шовкун Л.А., 2019).

Одним из методов анализа роли генетических факторов в возникновении и развитии распространенных заболеваний является исследование ассоциаций генетических маркеров с заболеваниями (Пузырев В.П., 2000; Collins F.S., 1999; Dubaniewicz A., 2000; McKusick V., 2000).

Литературные источники свидетельствуют, что генетические факторы системы HLA влияют на восприимчивость к туберкулезу, характер, объем поражения, течение и исход заболевания (Апт А.С., 2001; Павлова М.В., 2013; Старшинова А.А., 2020, Miller S.A., 1988). Феномен ассоциации генетического маркера с заболеванием или каким-либо признаком болезни определяется дифференциальной приспособленностью носителей разных генотипов (Алтухов Ю.П., 2003).

Таким образом, несмотря на улучшение эпидситуации в стране, туберкулез остается важнейшей проблемой современного здравоохранения: трудности диагностики, рост лекарственно-устойчивого туберкулеза, увеличение числа нежелательных побочных реакций (НПР) предопределили цель и задачи настоящего исследования.

Степень разработанности темы

Проблема эффективности и безопасности лечения пациентов с туберкулезом органов дыхания (частота нежелательных побочных реакций, отсутствие современных возможностей прогнозирования их возникновения), наличие разнообразных, противоречивых данных о генетических аспектах возникновения НПР, остро стоит перед фтизиатрами мира. В нашей стране, а также за ее пределами, не проводились исследования, направленные на комплексное решение проблемы совершенствования фармакотерапии туберкулеза органов на основе изучения фармако-, иммунногенетических особенностей каждого пациента. Выполненные ранее научно-исследовательские работы связаны в основном с изучением отдельных иммунологических, генетических и/ или клинических особенностей течения туберкулеза, включая характерные черты фармакорезистентных форм, в которых недостаточно освещены вопросы пошагового проведения лечебной специализированной и индивидуализированной фтизиатрической помощи, что определяет недостаточную разработанность выбранной темы, делая ее областью интереса фтизиатрии. Таким образом, несмотря на значительное число исследований, посвященных различным проблемам, связанным с биотрансформацией противотуберкулезных препаратов, широким спектром нежелательных побочных реакций на фармакотерапию туберкулеза, сегодня существует острая необходимость дальнейшего научнообоснованного совершенствования противотуберкулезного лечения пациентов с учетом их фармако-, иммунногенетических индивидуальных особенностей.

Цель исследования

Выявление клинико-генетических особенностей туберкулеза легких на основании изучения генетического полиморфизма генов биотрансформации и иммунного ответа для совершенствования тактики лечения.

Задачи исследования

1. Изучить распространенность полиморфных вариантов генов биотрансформации (*NAT2, GSTM1, GSTT1*) у больных туберкулезом легких, проживающих в Астраханской области;
2. Установить особенности клинического течения туберкулеза органов дыхания в зависимости от полиморфизма генов *GSTM1, GSTT1*;
3. Изучить генетический полиморфизм генов иммунного ответа *HLA – DRB 1, HLA-DQA1, HLA-DQB1* у больных туберкулезом легких;
4. Исследовать полиморфные варианты гена иммунного ответа *HLA – DRB 1* в ассоциации с концентрацией про- и противовоспалительных цитокинов (ИЛ-1β, ИЛ-2, ФНО-α, γ-ИНФ и ИЛ-10);
5. Выявить особенности клинического течения туберкулеза легких в установленных ассоциативных связях генов *HLA – DRB 1 HLA-DQA1, HLA-DQB1* с концентрацией про- и противовоспалительных цитокинов (ИЛ-1β, ИЛ-2, ФНО-α, γ-ИНФ и ИЛ-10);
6. Оценить эффективность и безопасность специфической химиотерапии туберкулеза органов дыхания в зависимости от генетического полиморфизма генов системы биотрансформации (*NAT2, GSTM1, GSTT1*);
7. Определить эффективность специфической химиотерапии туберкулеза органов дыхания в зависимости от генетического полиморфизма гена иммунного ответа *HLA- DRB1, HLA-DQA1, HLA-DQB1* и вариабельности цитокиновой активности;
8. Разработать персонализированные клинико-генетические подходы к фармакотерапии туберкулеза органов дыхания и оценить их эффективность.

Научная новизна исследования

При исследовании фармако-, иммунногенетических особенностей пациентов с туберкулезом органов дыхания выявлена взаимосвязь полиморфизма гена *NAT2* и частотой нежелательных побочных реакций на ПТП; полиморфизмом генов *GSTM1* и *GSTT1* и степенью выраженности клинической симптоматики туберкулезного процесса; генов иммунного ответа локусов *HLA – DRB 1, HLA-DQA1, HLA-DQB1* с концентрацией про- и противовоспалительных цитокинов (ИЛ-1b, ИЛ-2, ФНО-а, γ-ИНФ и ИЛ-10) с особенностями течения заболевания. Проведена оценка эффективности и безопасности специфической химиотерапии туберкулёза легких в зависимости от генетического полиморфизма генов биотрансформации и иммунного ответа противотуберкулезных лекарственных средств у пациентов Астраханского региона. Разработанные клинико-генетические подходы фармакотерапии позволили персонализировать тактику лечения туберкулеза органов дыхания, повышая ее эффективность и безопасность.

Теоретическая и практическая значимость работы

Оценена распространенность полиморфных генотипов *NAT2, GSTM1, GSTT1, HLA-DRB1, HLA-DQA1, HLA-DQB1* у пациентов, страдающих туберкулёзом органов дыхания – жителей Астраханской области. Проведен сравнительный анализ особенностей клинического течения туберкулёза лёгких в зависимости от генетического полиморфизма генов *GSTM1, GSTT1, DRB1*. Исследована концентрация цитокинов (ИЛ-1β, ИЛ-2, ФНО-α, γ-ИНФ и ИЛ-10) у больных туберкулёзом легких в зависимости от генетического полиморфизма генов иммунного ответа *HLA-DRB1 HLA-DQA1, HLA-DQB1*. Оценена эффективность и безопасность специфической химиотерапии туберкулёза легких в зависимости от генетического полиморфизма генов биотрансформации противотуберкулезных лекарственных средств, иммунного ответа у пациентов Астраханского региона. Разработаны и персонализированы клинико-генетические подходы к повышению эффективности и безопасности фармакотерапии туберкулеза органов дыхания. Использование во фтизиатрии определения генотипа скорости метаболизма противотуберкулезных препаратов позволит своевременно корректировать химиотерапию, в частности дозировку, сроки терапии и проведение профилактики побочных эффектов специфических лекарственных средств, что поможет повысить эффективность и безопасность лечения данной категории больных, уменьшить затраты государства на их выявление и устранение НПР. Установление

ассоциации гена иммунного ответа с цитокинами позволит прогнозировать течение и исходы специфического процесса.

Методология и методы диссертационного исследования

Теоретико-методологической базой диссертационной работы являются труды российских и зарубежных ученых, посвященные проблемам туберкулеза, нежелательных побочных явлений при лечении противотуберкулезными препаратами, определения генетического полиморфизма у пациентов больных туберкулезом. Исследование выполнялось в 5 этапов: 1. Анализ результатов фундаментальных и поисковых исследований отечественных и зарубежных ученых и составление аналитического литературного обзора. 2. Генотипирование: изучение полиморфизма генов *NAT2, GSTM1, GSTT1, HLA-DRB1, HLA-DQA1, HLA-DQB1*. 3. Разработка и выбор направлений исследования: определение цели, задач, практической значимости. 4. Выявление ассоциативных связей (полиморфизм *NAT2* и частота НПР на ПТП; полиморфизм *GSTM1* и *GSTT1* и степень выраженности клинической симптоматики туберкулезного процесса; *HLA – DRB 1 HLA-DQA1, HLA-DQB1* с концентрацией про- и противовоспалительных цитокинов (ИЛ-1b, ИЛ-2, ФНО-α, γ-ИНФ и ИЛ-10) с особенностями течения заболевания). 5. Разработка персонализированных клинико-генетических подходов к повышению эффективности и безопасности фармакотерапии туберкулеза органов дыхания и оценки их клинической эффективности. Для достижения поставленной цели и решения задач использован современный комплекс наукоемких методов исследования: эпидемиологический, клинический, молекулярно-генетический, лабораторный, аналитический, экспертный и статистический (программы Microsoft Excel для Windows 10 Pro).

Основные положения, выносимые на защиту:

1. У пациентов, больных туберкулезом органов дыхания, проживающих в Астраханском регионе, отмечается высокая частота полиморфизма генов ферментов биотрансформации (*NAT2, GSTM1, GSTT1*).
2. Установлены ассоциативные связи между носительством делеционных вариантов *GSTM*1 и *GSTT1* и степенью выраженности клинической симптоматики туберкулезного процесса.
3. Проанализированы ассоциации вариантов генотипов (*NAT2*) пациентов с туберкулезом органов дыхания и частотой нежелательных побочных реакций на специфическую химиотерапию, что предполагает удлинение сроков лечения;
4. Обнаружена предикторная значимость и диагностическая ценность определения 04*,14*,16* аллелей гена *DRB1,* 0501* *DQA1,* 0201* *DQB1* в развитии и прогрессирующем течении туберкулеза легких, что следует учитывать при разработке профилактических мероприятий.
5. Дисбаланс цитокинов в сторону провоспалительных в сочетании с носительством 04*,14*,16* аллелей гена *DRB1;* 0501* *DQA1,* 0201* *DQB1* предполагает длительно сохраняющиеся, выраженные клинические проявления туберкулеза органов дыхания.
6. Выявленные особенности клинического течения туберкулеза легких в установленных ассоциативных связях генов *HLA – DRB 1 HLA-DQA1, HLA-DQB1* с концентрацией про- и противовоспалительных цитокинов (ИЛ-1β, ИЛ-2, ФНО-α, γ-ИНФ и ИЛ-10) предполагают низкую эффективность специфической терапии;
7. Установленная связь между носительством делеционных вариантов *GSTM1* и *GSTT1* и медленной скоростью ацетилирования предполагает низкую эффективность лечения и высокую частоту НПР токсического характера.
8. Дисбаланс цитокинов в сторону провоспалительных в сочетании с носительством 04*,14*,16* аллелей гена *DRB1*; 0501* *DQA1* предполагает длительно сохраняющиеся, выраженные клинические проявления туберкулеза органов дыхания и низкую эффективность терапии.
9. Генотипирование пациентов, больных туберкулезом органов дыхания, является методом доказательной медицины, позволяющим разработать персонализированные подходы лечения и ведения больных туберкулезом.

Степень достоверности и апробация, полученных результатов исследования

Все научные положения, выводы и практические рекомендации, представленные в диссертации, четко аргументированы, обоснованы и достоверны, так как получены на основании анализа клинического материала с применением высокоинформативных методов обследования. Использовались строгие критерии включения и исключения при формировании групп сравнения. Достоверность научных положений и выводов базируется на достаточных по своему объему данных и количеству материала, современных методах исследования и статистической обработки данных. Комиссия по проверке первичной документации пришла к заключению, что достоверность и подлинность первичных материалов диссертации не вызывает сомнений; полнота и качество представленных материалов соответствуют теме и содержанию диссертационной работы.

Основные положения диссертации доложены и освещены в работах XVIII Международного конгресса по реабилитации в медицине и иммунореабилитации, 27 – 30 апреля, 2013 г., Лондон, Великобритания; научно-практической конференции «Высокотехнологичные и инновационные методы диагностики и лечения в практику здравоохранения» (к 95-летию основания ВУЗа), г. Астрахань, 2013 г.; III межрегиональной научно-практической и учебно-методической конференции с международным участием «Актуальные проблемы туберкулеза», Тверь, 2014 г.; Региональной научно-практической конференции, посвященной 25-летию организации службы профилактики ВИЧ/СПИДа в АО, Астрахань, 7-8 октября, 2014 г.; IV научно-практической конференции студентов и молодых ученых с международным участием «Современные аспекты инфекционной патологии» г. Астрахань, 13-15 октября, 2014 г.; Второй международной заочной научно-практической конференции «Туберкулез –глобальная катастрофа человечества - 2015» г. Ростов-на-Дону, 25 декабря, 2015 г.; II Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Социально-значимые и особо опасные инфекционные заболевания» г. Сочи, 2-5 ноября, 2015 г.; Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Нерешенные вопросы этиотропной терапии актуальных инфекций» г. Санкт-Петербург, 10-11 декабря, 2015 г.; XIV научно-практической конференции с международным участием «Лекарство и здоровье человека» г. Астрахань, 1-2октября, 2015 г.; Международной Научно-практической конференции «Новая наука: современное состояние и пути развития», г. Оренбург, 30 сентября, 2016 г.; Международной Научно-практической конференции «Новая наука: современное состояние и пути развития», г. Стерлитамак, 30 марта, 2017 г.; Научно-практической конференции «Природно-очаговые инфекции в современной практике врача», г. Астрахань, 2016 г.; II межрегионального научно-практического форума специалистов в области инфекции «Актуальные вопросы инфекционной патологии», 22-24 мая, 2017, г. Краснодар; Всероссийской конференции «Достижения профилактической медицины как основа сохранения национального здоровья и благополучия общества», г. Астрахань, 8 сентября, 2017 г.; Научно-практической конференции «Персонифицированная медицина – выбор будущего», г. Астрахань, 15 – 16 сентября, 2017 г.; IV международной научно-практической конференции прикаспийских государств «Актуальные вопросы современной медицины», г. Астрахань, 24-26 октября, 2019 г.; V международной научно-практической веб-конференции прикаспийских государств «Актуальные вопросы современной медицины», г. Астрахань, 9-10 октября, 2020 г.; XIX межрегиональной научно-практической конференции «Лекарство и здоровье человека», г. Астрахань, 12-13 ноября, 2020 г; Российский конгресс по клинической фармакогеномике, г. Москва, 2-5 февраля, 2022 г.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Научные положения диссертации соответствуют формулам специальностей 3.1.26. Фтизиатрия − области медицинской науки о туберкулезе как инфекционном заболевании человека, области исследования согласно паспорту научной специальности: п. 1. Патогенез туберкулеза, изучение свойств возбудителя микобактерий туберкулеза, взаимодействие возбудителя туберкулеза и организма больного, методы выявления микобактерий туберкулеза, иммунологические, генетические, патоморфологические, биохимические, патофизиологические изменения в организме больных в процессе болезни и лечения. п. 2. Клинические проявления

туберкулеза органов дыхания у детей, подростков и взрослых, нарушения функции органов дыхания и других органов и систем при туберкулезе, туберкулез с сопутствующими заболеваниями, диагностика туберкулеза органов дыхания с использованием клинических, лабораторных, лучевых, бронхолегочных и других методов исследования, дифференциальная диагностика туберкулеза органов дыхания и других заболеваний легких. п. 3. Лечение туберкулеза органов дыхания: химиотерапия, патогенетическая терапия, санаторно-курортное лечение, амбулаторная химиотерапия, организационные формы проведения химиотерапии, реабилитационное лечение туберкулеза и его последствий. п. 4. Выявление, эпидемиология и статистика туберкулеза, диспансерное наблюдение за контингентами больных туберкулезом, организация борьбы с туберкулезом. Профилактика, противотуберкулезная вакцинация, химиопрофилактика, санитарная профилактика туберкулеза, лучевая диагностика, туберкулинодиагностика, бактериологическая и молекулярногенетическая диагностика в выявлении туберкулеза, эпидемиология туберкулеза в меняющихся условиях, изучение резервуара туберкулезной инфекции и путей заражения, взаимозаражения туберкулезом человека и животных, новые формы противотуберкулезных мероприятий, диспансерной, стационарной и санаторной работы, статистической отчетности и обработки статистических данных. И 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология - области науки о взаимодействии лекарственных средств с живыми системами посредством химических механизмов, путем связывания с регуляторными молекулами, активацией или ингибированием процессов, происходящих в организме, области исследования согласно паспорту научной специальности: п. 1. Исследование взаимодействий между организмом и лекарственными средствами, изучение их фармакодинамики, фармакокинетики и метаболизма. п. 4. Установление связей между дозами, концентрациями и эффективностью лекарственных средств. Экстраполяция фармакологических параметров с биологических моделей на человека. п. 6. Исследование фармакодинамики лекарственных средств в клинике, включая оценку чувствительности возбудителей, вызывающих различные заболевания у человека, к химиопрепаратам. п. 8. Изучение фармакокинетического и фармакодинамического взаимодействия лекарственных средств, разработка наиболее рациональных комбинаций при проведении современной фармакотерапии. п. 10. Разработка методологии и проведение терапевтического лекарственного мониторинга препаратов с учетом клинической эффективности и возможности проявления нежелательного побочного действия лекарственных средств. п. 12. Проведение метаанализа и систематического анализа. п. 13. Разработка методов математического моделирования для выбора дозирования лекарственных средств при их первичном и курсовом назначении. п. 18. Разработка и оптимизация методов фармакотерапии и профилактики заболеваний у различных групп пациентов с учетом их индивидуальных особенностей, включая исследование приверженности фармакотерапии (комплаентности).

Внедрение результатов исследования в практику

Результаты диссертационного исследования используются в работе амбулаторных отделений и стационаров ГБУЗ АО «Областной клинический противотуберкулёзный диспансер», в частности «Способ прогнозирования риска развития нежелательных побочных реакций при лечении туберкулёза легких» (Патент РФ№ 2591615), «Способ оценки степени выраженности интоксикационного синдрома» и учебном процессе кафедр ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России при преподавании дисциплин у студентов 3-4-6 курсов лечебного, педиатрического, медико-профилактического и фармацевтического факультетов.

Публикации результатов исследования

По материалам диссертации опубликовано 43 работы, из них 17 в журналах, рекомендованных ВАК, в том числе 7 статей в журналах, индексируемых в международных базах данных Scopus, Web of Science. Получено 2 Патента РФ на изобретение.

Связь темы диссертационной работы с планом основных научно-исследовательских работ организации

Работа проводилась по плану НИР ГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России (№ 114070770022 гос. регистрации от 07. 07. 2014 г.). Работа выполнена в рамках реализации гранта Президента РФ по государственной поддержке молодых российских ученых докторов наук на выполнение научного исследования «Разработка алгоритмов персонализированного лечения и профилактики осложнений туберкулёза органов дыхания в Астраханском регионе». – МД – 6325.2015.7.

Личный вклад автора

Автором осуществлен аналитический обзор современной научной литературы, проведен информационно-патентный поиск; составлен дизайн исследования, выполнена разработка электронной картотеки, производился сбор клинических данных и биологических образцов, анализ, статистическая обработка и оформление результатов диссертационного исследования. Автор участвовал в клиническом обследовании пациентов, организовал проведение лабораторных и инструментальных исследований. Автор принимал непосредственное участие в обследовании и лечении пациентов.

Объем и структура работы

Диссертация изложена на 317 страницах машинописного текста и состоит из введения, 4 глав, включающих литературный обзор, описания материалов и методов исследования, результатов собственных исследований и обсуждения результатов, выводов, заключения, практических рекомендаций и указателя используемой литературы. Иллюстрирована 83 таблицами и 49 рисунками. Список литературы включает 380 отечественных и 193 иностранных источников.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

В работе с больными соблюдались этические принципы, предъявляемые Хельсинской Декларацией Всемирной медицинской ассоциации (1964, 2000 гг.). У всех пациентов было получено добровольное информированное согласие на проведение научного исследования. В соответствии с поставленными задачами обследовано 346 больных туберкулёзом лёгких, лечившихся стационарно в ГБУЗ АО ОКПТД г. Астрахань в период с 2015 по 2017 гг.

Критерии включения: пациенты с туберкулезом органов дыхания, уроженцы и жители Астраханской области, возраст старше 18 лет, наличие добровольного информированного согласия.

Критерии исключения: ВИЧ-инфекция, вирусные гепатиты, злокачественные новообразования.

Полиморфизм генов биотрансформации (*NAT2, GSTM1, GSTT1*) изучался у 176 больных, у 64 пациентов проведено изучение полиморфизма генов иммунного ответа *HLA – DRB 1, HLA – DQB 1, HLA – DQA 1* и у 106 больных туберкулёзом органов дыхания изучалась концентрация про- и противовоспалительных цитокинов (ИЛ-1□, ИЛ-2, ФНО, γ-ИНФ и ИЛ-10) на разных этапах специфической терапии. Всего обследовано 346 пациентов.

Общая характеристика пациентов

Больные в возрасте от 18 до 67 лет, находящиеся на лечении в отделениях терапии туберкулеза легких Областного клинического противотуберкулёзного диспансера г. Астрахани в 2013 – 2017 гг. представлены в Таблице 1.

Таблица 1 - Возрастная структура больных туберкулезом органов дыхания (n=346)

Число больных		Возраст (лет)									
		18-30		31-40		41-50		51-60		61 и старше	
абс	%	абс	%	абс	%	абс	%	абс	%	абс	%
346	100	87	25,1	94*	27,2	84	24,3	58*	16,8	23*	6,6

Примечание:* - r =0,7; p <0,05

Большая часть больных была представлена мужчинами 229 (66,2 %). Пациенты неработающие составили 248 (71,7 %). Городских жителей было 159 (46 %), сельских – 187 (54%). Контакт с больным туберкулёзом был установлен у 109 (31,5 %) пациентов. Выявлено при обращении с жалобами в ОЛС 222 (64,2 %) пациента, флюорографически – 124 (35,8 %). Впервые выявленных пациентов было 218 (63%) и 128 (37%) с рецидивом заболевания.

Распределение больных туберкулезом по клиническим формам было следующим: инфильтративный – 149 (43,1%), фиброзно-кавернозный – 101 (29,2%), диссеминированный – 87 (25,1%), кавернозный – 9 (2,6%). Чаще определялись распространенные клинические формы, с распадом лёгочной ткани (r=0,6). В удовлетворительном состоянии в стационар поступило 187 (54%) пациентов. Состояние средней степени тяжести оценено у 103 (29,8%) больных и у 56 (16,2%) как тяжелое.

Жалобы при поступлении на кашель с мокротой предъявляли 207 (59,8%) больных, снижение массы тела отмечали 221 (63,9%) пациент, слабость, повышенную утомляемость – 259 (74,9%), субфебрильную температуру тела, беспокоившую более одного месяца – 204 (59%). Одышку при физической нагрузке отмечали 138 (40%) пациентов, ночную потливость – 95 (27,5%). На снижение аппетита жаловались 176 (50,9%) больных, на боли в грудной клетке – 58 (16,8%). При поступлении в стационар на кровохаркание предъявляли жалобы 51 (14,7%) пациент. Везикулярное дыхание выслушивалось у 173 (50%) больных, ослабленное везикулярное у 117 (33,8%), жесткое у 55 (15,9%).

Рентгенологическая картина у 275 (79,5%) больных туберкулезом легких характеризовалась распространенным (долевое, полисегментарное) поражением лёгочной ткани и у 71 (20,5%) - ограниченным (в пределах 1 - 2 сегментов), чаще односторонним. Деструктивные изменения легочной ткани в виде полостей распада и сформированных каверн диагностировались в 260 (75,1%) случаях (Таблица 2).

Таблица 2 - Объем и характер туберкулёзного поражения лёгочной ткани (n=346)

Объем и характер туберкулёзного поражения лёгочной ткани							
инфильтрация				деструкция			
1-2 сегмента		более 2 сегментов		CV «+»		CV «-»	
абс	%	абс	%	абс	%	абс	%
71*	20,5	275*	79,5	260*	75,1	86*	24,9

Примечание:* - r =0,7; p <0,05

МБТ выделяли 299 (86,4%) пациентов, спектр ЛУ МБТ отражен в Таблице 3, из которой видно, что преобладающим типом ЛУ МБТ является множественная лекарственная устойчивость – 119 (39,8%).

Таблица 3 - Спектр лекарственной устойчивости МБТ у пациентов с туберкулезом легких (n=346)

Число больных		Тип ЛУ МБТ							
		Монорез-ть		Полирез-ть		МЛУ		ШЛУ	
абс	%	абс	%	абс	%	абс	%	абс	%
346	100	11*	3,7	83	27,8	119*	39,8	32*	10,7

Примечание:* - r =0,5; p <0,05

В гематологических показателях установлены следующие изменения: ускоренное СОЭ (свыше 20 мм/ч) у 237 (68,5%) больных, лимфопения у 86 (24,9%) и моноцитоз в 38 (11%) случаев. В биохимическом анализе крови сниженные показатели общего белка определялись у 105 (30,3%) пациентов. Чувствительность к диаскинтесту в 197 (57%) случаях была нормергическая, у 83 (24%) - анергия, у 66 (19,1%) - гиперергия. При фибробронхоскопическом исследовании патология обнаружена в виде катарального эндобронхита у 49 (14,2%) больных,

гнойного эндобронхита у 48(13,9%) и туберкулёза бронхов, трахеи, гортани у 98 (28,3%) пациентов.

Общеклинические методы обследования

Обязательные клинико-лабораторные методы исследования: бактериоскопическое и бактериологическое исследование мокроты, промывных вод бронхов, бронхоальвеолярного лаважа, плевральной жидкости на наличие МБТ, определение лекарственной чувствительности МБТ методом BACTEC MGIT – 960, абсолютных концентраций, ПЦР в реальном времени, «GeneXpert»; рентгенография и томография, компьютерная мультиспиральная томография органов грудной клетки; фибробронхоскопия, спирометрия, постановка Диаскинтеста;

Молекулярно-генетические методы исследования

Настоящее исследование включало анализ популяционной распространенности полиморфизма генов *NAT2, GSTM1, GSTT1,* оценку их патогенетической значимости в отношении туберкулеза, а также влияние исследуемых генов на эффективность и безопасность фармакотерапии заболевания. В соответствии с этим исследование проведено на материале выборки больных туберкулезом (346 человек), проживающих на территории Астраханской области, не родственных между собой. В ходе исследования сформировались следующие группы сравнения. Определено три полиморфных варианта гена *NAT2* (n=176): I - гетерозиготы с преимущественно медленным метаболизмом - S2/S3; S1/S2; S3/n; S2/n; S1/S3, II - генотипы S1/S1, S1/n нормальные (средние) ацетилляторы и III представлена гомозиготами n/n быстрые ацетилляторы.

Изучение полиморфизма генов *GSTM1*и *GSTT1* позволило сформировать четыре группы сравнения. В первую группу вошли пациенты, у которых синтез ферментов GSTM1 и GSTT1 осуществляется (I ++). Во вторую – пациенты, у которых фермент GSTM1 не синтезируется, вследствие делеции гена, а синтез фермента GSTT1 осуществляется (II 0/0 +). Третья группа представлена пациентами, у которых фермент GSTM1 синтезируется, а синтез фермента GSTT1 не осуществляется вследствие делеции гена *GSTT1*(III + 0/0). В четвертую вошли больные с «нулевым» генотипом по *GSTM1* и *GSTT1,* т.е. синтез данных ферментов не осуществляется (IV 0/0 0/0).

В качестве биологического материала использовалась цельная кровь, полученная из кубитальной вены, собранная в пробирки с ЭДТА. Определение полиморфизма генов *GSTM1, GSTT1* осуществляли методом полимеразной цепной реакции, предварительно выделив ДНК из образцов крови в лаборатории научно-исследовательского института акушерства и гинекологии им. Д.О. Отта Северо-Западного отделения РАМН г. Санкт-Петербург.

Концентрацию про- и противовоспалительных цитокинов (ИЛ-1β, ИЛ-2, ФНО, γ-ИНФ и ИЛ-10) изучали с помощью метода иммуноферментного анализа (преимущества перед другими методами - высокая чувствительность, специфичность, независимость от присутствия антагонистов, возможность точного автоматизированного учета, стандартизация учета). Уровень провоспалительных цитокинов определяли в периферической крови до начала специфического лечения и в динамике (через 2 и 4 месяца терапии), используя наборы реагентов фирмы «Вектор-БЕСТ» Россия в лаборатории клинической иммунологии и фармакотерапии Научно-исследовательского института краевой инфекционной патологии ФГБОУ ВО Астраханский ГМУ. В качестве контрольных значений концентраций цитокинов использованы данные ЗАО «Вектор-Бест» - ИЛ-1β (0 – 11 пг/мл), ИЛ-2 (15 – 20 пг/мл), ФНО (0 – 6 пг/мл), γ-ИНФ (4 – 15 пг/мл) и ИЛ-10 (0 – 20 пг/мл).

Методы медико-статистического анализа

Статистический анализ результатов исследования осуществляли методами вариационной статистики с помощью программ «Microsoft Excel 2010» с расчетом средних значений (M), среднеквадратического отклонения (σ). Достоверность изменений между отдельными показателями, возникающими на этапах исследования, оценивали по критерию t-Стьюдента, однофакторного дисперсионного анализа. Между отдельными зависимыми величинами вычисляли коэффициенты парной корреляции (r). Связь считали значительной при r = 0,5 - 0,7 и

сильной при r = 0,8 - 0,9. Выявленные закономерности и связи изучаемых параметров между группами и признаками были значимыми при вероятности прогноза P = 95% (p <0,05).

С целью выявления ассоциации маркеров исследуемых генов с количественными, патогенетически важными признаками туберкулеза проводили сравнение средних значений уровней метрических показателей у носителей разных генотипов с помощью χ^2.

Об ассоциации разных генотипов (или их комбинаций) с заболеванием судили по величине отношения шансов (odds ratio (OR)), которая показывает, во сколько раз выше вероятность заболеть для индивида с определенным генотипом (или комбинацией генотипов). Значения OR>1 указывают на возможную положительную ассоциацию с заболеванием. Обсуждение величин OR проводили при уровне значимости не более 5%. Если оба значения границ (верхней и нижней) 95% доверительного интервала находились по одну сторону от 1, то связь считали статистически значимой p <1.

Для изучения репрезентативности групп исследования использовали уравнение Харди-Вайнберга. Определение соответствия частот генотипов в популяциях равновесию Харди-Вайнберга проводили методом χ^2 по формуле: $\chi^2 = (N_1N_3 - 1/4N_2^2)^2N/(n_1^2n_2^2)$, где N_1, N_2 и N_3 – численности генотипов XX, Xx и xx, а N –общий объём выборки, n_1 и n_2 – число аллелей исследуемых генов в выборке. Соответствие уравнению Харди-Вайнберга считали достоверным при p<0,05.

РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

Частота носительства полиморфных аллелей *NAT2* была определена у 176 пациентов с туберкулезом органов дыхания, лечившихся стационарно в ГУЗ ОПТД г. Астрахани в период с 2013 по 2017 годы. Из них 120 (68,2%)-мужчин, 56 (31,8%)- женщин. В ходе исследования полиморфизма гена *NAT2* сформировались следующие группы сравнения: I-я - гетерозиготы с преимущественно медленным метаболизмом - S2/S3; S1/S2; S3/n; S2/n; S1/S3 – представленная 111 пациентами, что составило 63,1% от общей выборки исследования, II-я группа - генотипы S1/S1, S1/n — генотипы с нормальной скоростью ацетиллирования, представлена 47 (26,7%) больными и III-я группа представлена гомозиготами (n/n) - быстрыми ацетилляторами, которых определено 18 (10,2%) пациентов. При изучении равновесного распределения частот генотипов *NAT2*, согласно уравнению Харди-Вайнберга, было установлено, что частоты распределения генотипов в общей группе исследования (n=176) распределены равновесно — χ^2=1,9637; p=0,0411 (p<0,05).

Среди групп сравнения пациентов ранее не болевших туберкулезом органов дыхания было 120 (68,2%) человек, лиц с рецидивом заболевания – 56 (31,8%). Клинические формы туберкулеза легких в группах сравнения распределились следующим образом: инфильтративный туберкулез 79 (44,9%) пациентов, фиброзно-кавернозный туберкулез легких – 54 (30,7%), диссеминированный туберкулез - 39 (22,6%) и кавернозный туберкулез у 4 (2,3%) пациентов (Таблица 4). В I-й группе сравнения наиболее часто диагностировался инфильтративный туберкулез легких - 43 (24,4%), далее - фиброзно-кавернозный туберкулез легких – 39 (22,2%). Во II-й группе большее число приходилось на инфильтративный туберкулез легких – 31 (17,6%) и диссеминированный – 10 (5,7%), в то время как в группе пациентов с генотипом быстрого ацетилирования преобладал фиброзно-кавернозный туберкулез легких – 11 (6,2%) (r = 0,64; χ^2=1,9522; p = 0,045).

Таблица 4 - Распределение пациентов с полиморфными вариантами гена *NAT2* по клиническим формам туберкулеза легких (n=176)

Клиническая форма	Число больных		I-медленные ацетиляторы		II-средние ацетиляторы		III-быстрые ацетиляторы	
	абс	%	абс	%	абс	%	абс	%
Диссеминированный	39	22,6	28	15,9	10	5,7	1	0,6
Инфильтративный	79	44,9	43*	24,4*	31	17,6	5	2,8
Кавернозный	4	2,3	1	0,6	2	1,1	1	0,6
Фиброзно-кавернозный	54	30,7	39	22,2	4	2,3	11*	6,2*

Всего	176	100	111	63,1	47	26,7	18	10,2

Примечание: * - r = 0,64; χ^2=1,9522; p = 0,045

Бактериовыделение наблюдалось у 155 пациентов, что составило 88,1%, соответственно МБТ не выделяли – 21 (11,9%) больной (r = 0,78; p = 0,019) (Рисунок 1).

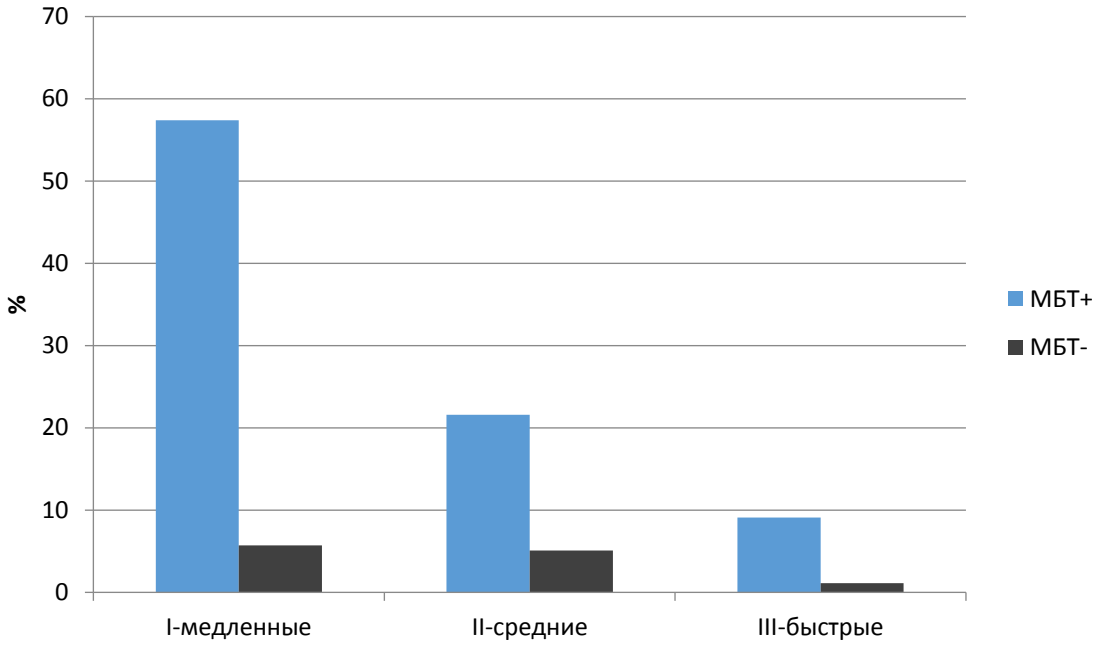

Рисунок 1 - Число бактериовыделителей в группах сравнения (n=176)

Из числа бактериовыделителей лекарственно-устойчивые штаммы МБТ выделяли 115 (74,2%) пациентов, лекарственно-чувствительные – 40 (25,8%). Спектр лекарственной устойчивости МБТ представлен в Таблице 5, из которой видно, что преобладала множественная лекарственная устойчивость у 72 (62,6%) пациентов, стоит отметить – во всех группах сравнения (r = 0,98; χ^2=3,7634; p = 0,046). В I-й группе сравнения, второй по численности, определялась полирезистентность МБТ у 25 (21,7%) больных, далее – широкая лекарственная устойчивость МБТ и монорезистентность 5 (4,3%) и 4 (3,5%) соответственно. Во II-й группе сравнения, второй по численности определялась широкая лекарственная устойчивость МБТ у 6 (5,3%) пациентов. Полирезистентность МБТ определилась у 1 (0,6%) пациента.

Таблица 5 - Спектр лекарственной устойчивости МБТ у пациентов с полиморфными вариантами гена *NAT2* (n=115)

Тип ЛУ МБТ	Число больных		I-медленные ацетиляторы		II-средние ацетиляторы		III-быстрые ацетиляторы	
	абс	%	абс	%	абс	%	абс	%
Монорезистентность	4	3,5	4	3,5	-	-	-	-
Полирезистентность	28	24,3	25*	21,7	1*	0,9	2	1,7
МЛУ	72	62,6	41*	35,7	19	16,5	12*	10,5
ШЛУ	11	9,6	5	4,3	6	5,3	-	-
Всего	115	100	75	65,2	26	22,6	14	12,2

Примечание: * - r = 0,98; χ^2=3,7634; p= 0,046

Частота встречаемости типов НПР в зависимости от полиморфизма гена *NAT2*, как специфического маркера метаболизма ПТП, представлена в Таблице 6, из которой видно, что преобладают НПР токсического характера – у 71 (60,7%) пациента, в меньшем числе случаев определялись НПР аллергического характера у 14 (12%) больных (r = 0,81; χ^2=2,3056; p = 0,012).

В группе медленных ацетилляторов превалировали НПР токсического характера у 63 (53,8%) больных, такая же тенденция прослеживается и в остальных группах сравнения.

Таблица 6 - Типы НПР у пациентов с полиморфными вариантами гена *NAT2* (n = 117)

Тип НПР	Число больных		I-медленные ацетиляторы		II-средние ацетиляторы		III-быстрые ацетиляторы	
	абс	%	абс	%	абс	%	абс	%
Аллергическая	14	12	10*	8,5	1*	0,9	3	2,6
Токсическая	71	60,7	63*	53,8	2*	1,7	6*	5,1
Токсико-аллергическая	32	27,3	31*	26,5	-	-	1*	0,9
Всего	117	100	104	88,9	3	2,6	10	8,5

Примечание: * - r = 0,81; χ^2=2,3056; p = 0,012.

В числе НПР токсического характера (n=71) преобладало лекарственно-индуцированное поражение печени (ЛИПП) у 39 (54,9%) пациентов, из которых 33 (84,6%) были больные I-й группы сравнения, т.е. медленные ацетилляторы. Клинические проявления в виде тошноты, рвоты прямо коррелировали с высоким уровнем трансаминаз (увеличение АЛаТ более чем в 2 раза отмечалось в 19 (48,7%) случаев, АСаТ более чем в 1,5 раза – в 14 (35,9%); r = 0,74), с гипербилирубинемией – в 10 (25,6%); r = 0,86. НПР аллергического характера чаще определялись на прием пиразинамида – 8 (57,1%), причем в группах средних и быстрых ацетиляторов это был единственный ПТП, на который установлена НПР (1 (7,1%) и 3 (21,4%) соответственно (Таблица 7).

Таблица 7 - НПР аллергического характера на ПТП у пациентов с полиморфными вариантами гена *NAT2* (n=14)

ПТП	Число больных (n=14)		I-медленные ацетиляторы (n=10)		II-средние ацетиляторы (n=1)		III-быстрые ацетиляторы (n=3)	
	абс	%	абс	%	абс	%	абс	%
H	-	-	-	-	-	-	-	-
R	1	7,1	1	7,1	-	-	-	-
Z	8*	57,1	4*	28,6	1	7,1	3*	21,4
E	-	-	-	-	-	-	-	-
K, Amik	3	21,4	3	21,4	-	-	-	-
Pas	-	-	-	-	-	-	-	-
Fq	-	-	-	-	-	-	-	-
Cs	-	-	-	-	-	-	-	-
Pt	-	-	-	-	-	-	-	-

Примечание: * - r = 0,91; χ^2=1,0112; p = 0,03.

Токсические НПР в группе больных с генотипом *NAT2*, обеспечивающим среднюю (нормальную) скорость ацетилирования, определены в единичных случаях на прием пиразинамида - по 1 (1,4%) пациенту (Таблица 8). У больных с генотипом *NAT2*, обеспечивающим быструю скорость ацетилирования, НПР токсического характера установлены на прием изониазида в 5 (7,1%) случаях и в 1 (1,4%) на прием рифампицина (r = - 0,38; p = 0,014). Среди пациентов I-й группы (медленных ацетиляторов), чаще определялись НПР токсического характера на прием рифампицина – 24 (33,8%) случая и изониазида – 14 (19,7%) больных. Стоит

отметить, что НПР токсического типа в данной группе сравнения определялись на все ПТП, за исключением этамбутола (r = 0,54; χ^2=2,6232; p = 0,011).

Таблица 8 - НПР токсического характера на ПТП у пациентов с полиморфными вариантами гена *NAT2* (n=71)

ПТП	Число больных (n=71)		I-медленные ацетиляторы (n=63)		II-средние ацетиляторы (n=2)		III-быстрые ацетиляторы (n=6)	
	абс	%	абс	%	абс	%	абс	%
H	19	26,8	14*	19,7	-	-	5*	7,1
R	25	35,2	24*	33,8	-	-	1	1,4
Z	3	4,2	2	2,8	1	1,4	-	-
E	1	1,4	-	-	1	1,4	-	-
K, Amik	3	4,2	3	4,2	-	-	-	-
Pas	4	5,6	4	5,6	-	-	-	-
Fq	3	4,2	3	4,2	-	-	-	-
Cs	6	8,5	6*	8,5	-	-	-	-
Pt	5	7,1	5*	7,1	-	-	-	-

Примечание: * - r = 0,54; χ^2=2,6232; p = 0,037

Длительность клинических проявлений интоксикационного синдрома отражена в Таблице 9, которая указывает, что в течение первого месяца терапии улучшение общего состояния в виде уменьшения слабости, утомляемости, потливости, отмечали 18 (69,2%) больных, из II-й группы (средних ацетилляторов), тогда как пациентов из I-й и III-й групп – не отмечено. Лиц с сохраняющимися симптомами интоксикации в клинической картине спустя 4 месяца лечения, зарегистрировано в сравнительно одинаковых долях из I-й и III-йгрупп сравнения – 19 (21,4%) и 2 (20%) больных соответственно (χ^2 =4,00; p <0,05).

Таблица 9 - Длительность клинических проявлений синдрома интоксикации на фоне специфического лечения у пациентов с полиморфными вариантами гена *NAT2*

Длительность (месяцы)	Группы сравнения					
	I-медленные ацетиляторы (n=89 (100%))		II-средние ацетиляторы (n=26 (100%))		III-быстрые ацетиляторы (n=10 (100%))	
	абс	%	абс	%	абс	%
1	-	-	18	69,2	-	-
2	31	34,8	8	30,8	-	-
3	30*	33,7*	-	-	2*	20*
4	9	10,1	-	-	6	60
Сохранялись более 4	19*	21,4*	-	-	2*	20*

Примечание: *-χ^2 = 4,00; p<0,05

Клинические проявления бронхолегочного синдрома перестали беспокоить по истечении первого месяца терапии 8 (47,1%) больных из II-й группы (средних ацетилляторов) и 2 (2,9%) из I-й (Таблица 10), тогда как пациентов из III-й группы – не выявлено.

Таблица 10 -Длительность клинических проявлений бронхолегочного синдрома на фоне специфического лечения у пациентов с полиморфными вариантами гена *NAT2*

Длительность (месяцы)	Группы сравнения					
	I-медленные ацетиляторы (n=70 (100%))		II-средние ацетиляторы (n=17 (100%))		III-быстрые ацетиляторы (n=10 (100%))	
	абс	%	абс	%	абс	%
1	2	2,9	8	47,1	-	-
2	39*	55,7*	6*	35,3*	2*	20*
3	16	22,9	3	17,6	1	10
4	5	7,1	-	-	6	60
Сохранялись более 4	8*	11,4*	-	-	1*	10*

Примечание: *-χ^2 = 3,15; p <0,05

Сроки рассасывания инфильтративных явлений легочной ткани на фоне лечения представлены в Таблице 11, из которой видно, что на первом рентгенологическом контроле (60 доз ПТП) – положительная динамика достигнута у максимального число больных из II-й группы (средних ацетилляторов). У пациентов I-й группы (медленных ацетилляторов) - максимум достигнут на 120 дозах ПТП – 46 (41,4%). Больных с сохраняющейся инфильтрацией легочной ткани в рентгенологической картине спустя 6 месяцев лечения зарегистрировано в I-й и III-й группах сравнения – 9 (8,2%) и 5 (27,8%) больных соответственно (χ^2 =6,36; p <0,05).

Таблица 11 - Сроки рассасывания инфильтрации легочной ткани на фоне специфического лечения у пациентов с полиморфными вариантами гена *NAT2*

Длительность (дозы ПТП)	Группы сравнения					
	I-медленные ацетиляторы (n=111 (100%))		II-средние ацетиляторы (n=47 (100%))		III-быстрые ацетиляторы (n=18 (100%))	
	абс	%	абс	%	абс	%
60	29	26,1	34	72,3	-	-
90	18	16,2	9	19,1	-	-
120	46*	41,4*	3*	6,4*	6	33,3
150	5	4,5	1	2,2	5	27,8
180	4*	3,6*	-	-	2*	11,1*
Сохранялись более 180	9*	8,2*	-	-	5*	27,8*

Примечание: *-χ^2 = 6,36; p <0,05

За 2 месяца терапии закрытия полостей распада легочной ткани в большем числе случаев удалось достичь у 22 (62,9%) больных II-й группы. Стоит отметить, что во всех группах сравнения определялись пациенты с фиброзно-кавернозным туберкулезом легких, закрытия полостных структур при данной клинической форме достичь не удается, поэтому в строке «сохранение полостей распада через 6 и более месяцев лечения», Таблицы 12, фигурируют пациенты с этими клиническими формами. Через 4 месяца лечения закрытие полостей распада отмечалось в 31 (33%) случае у больных I группы, в 9 (25,7%) - II-й. Тогда как, у больных III

группы сравнения рубцевание полостей распада определялось только по получении 180 доз ПТП у 5 (31,3%) человек (χ^2 =4,29; p <0,05).

Таблица 12 - Сроки закрытия полостей распада легочной ткани на фоне специфического лечения у пациентов с полиморфными вариантами гена *NAT2*

Сроки закрытия полостей распада (дозы ПТП)	Группы сравнения					
	I-медленные ацетиляторы (n=94 (100%))		II-средние ацетиляторы (n=35 (100%))		III-быстрые ацетиляторы (n=16 (100%))	
	абс	%	абс	%	абс	%
Через 60 доз	12*	12,8*	22*	62,9*	-	-
Через 120 доз	31	33	9	25,7	-	-
Через 150 доз	9	9,6	-	-	-	-
Через 180 доз	3*	3,2*	-	-	5*	31,3*
Сохранялись более 180 доз	39	41,4	4	11,4	11	68,7

Примечание: *-χ^2 = 4,29; p <0,05

Динамика прекращения бактериовыделения отражена на Рисунке 2, который демонстрирует, что 19 (50%) пациентов II-й группы и 19 (18,8%) I-й группы сравнения перестали выделять МБТ по истечении первого месяца специфической терапии.

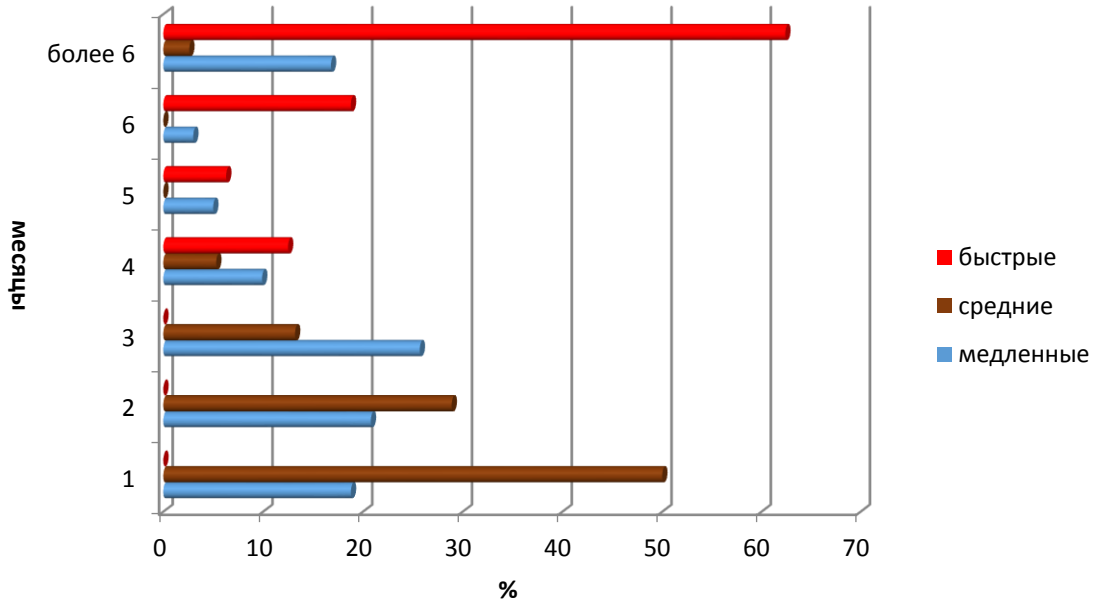

Рисунок 2 - Динамика прекращения бактериовыделения на фоне специфического лечения у пациентов с полиморфными вариантами гена *NAT2*

Медленно абацилировались пациенты III-й группы (спустя 4 месяца терапии).

Сохранялось бактериовыделение свыше 6 месяцев приема ПТП у 10 (62,4%) пациентов III-й группы, у 17 (16,8%) пациентов I-й группы и 1 (2,6%) – II-й группы (χ^2 =7,56; p <0,05).

Изучая полиморфизм генов *GSTM1*и *GSTT1*, мы сформировали четыре группы сравнения. В первую группу вошли пациенты, у которых синтез ферментов глутатион-S-трансферазы μ (GSTM1) и глутатион-S-трансферазы θ (GSTT1) осуществляется (I-я «+ +») – 84 (47,7%) случая. Во вторую – пациенты, у которых фермент GSTM1 не синтезируется, вследствие делеции гена, а

синтез фермента GSTT1 осуществляется (II-я «0/0 +») – 61 (34,7%) больной. Третья группа была представлена пациентами, у которых фермент GSTM1 синтезируется, а синтез фермента GSTT1 не осуществляется вследствие делеции гена GSTT1(III-я «+ 0/0») – 19 (10,8%) человек. В четвертую вошли больные с «нулевым» генотипом по GSTM1 и GSTT1, т.е. выработка данных ферментов не осуществляется (IV-я «0/0 0/0») – 12 (6,8%) пациентов.

Частота носительства полиморфных аллелей GSTM1 и GSTT1 определена у 176 пациентов с туберкулезом органов дыхания, лечившихся стационарно в ГУЗ ОПТД г. Астрахани в период с 2013 по 2017 годы. Из них 120 (68,2%)-мужчин, 56 (31,8%)- женщин. При изучении равновесного распределения частот генотипов *GSTM1* и *GSTT1*, согласно уравнению Харди-Вайнберга, было установлено, что частота генотипов в общей группе исследования (n=176) распределены равновесно — χ^2=1,9788; p=0,049 (p<0,05). Таблица 13 отражает распределение пациентов по гендерному признаку внутри групп сравнения.

Таблица 13 - Распределение пациентов с полиморфными вариантами генов *GSTM1* и *GSTT1* по гендерному признаку(n=176)

Пол	Число больных		I «+ +»		II «0/0 +»		III «+ 0/0»		IV «0/00/0»	
	абс	%	абс	%	абс	%	абс	%	абс	%
Мужской	120	68,2	62	35,2	44	25	8*	4,5	6	3,4
Женский	56	31,8	22	12,5	17	9,7	11*	6,3	6	3,4
Всего	176	100	84	47,7	61	34,7	19	10,8	12	6,8

Примечание: * - r = 0,96; χ^2=1,9788; p= 0,049

Нами установлено, что делеционных вариантов генотипа *GSTM1* и *GSTT1* было одинаковое количество среди обоих полов – по 6 (3,4%), делеционных вариантов генотипа *GSTT1* наблюдалось больше у женщин (6,3% против 4,5%) (r = 0,96; p = 0,049) чем у мужчин. Жителей г. Астрахани 77 (43,8%), области – 99 (56,3%).

Таблица 14 отражает, что впервые выявленных пациентов из первой группы сравнения было 56 (31,8%) человек, второй – 38 (21,6%), третьей – 17 (9,7%) и четвертой – 9 (5,1%), в то время как пациентов с рецидивом заболевания в первой группе — 28 (15,9%) человек, во второй - 23 (13,1%), в третьей — 2 (1,1%), четвертой — 3 (1,7%) пациента (r = 0,77; χ^2=1,9799; p =0,024).

Таблица 14 - Распределение впервые выявленных пациентов и с рецидивом туберкулеза легких с полиморфными вариантами генов *GSTM1* и *GSTT1* (n=176)

Категория пациента	Число больных		I «+ +»		II «0/0 +»		III «+ 0/0»		IV «0/00/0»	
	абс	%	абс	%	абс	%	абс	%	абс	%
Первичный	120	68,2	56*	31,8	38	21,6	17*	9,7	9	5,1
Рецидив	56	31,8	28*	15,9	23	13,1	2*	1,1	3	1,7
Всего	176	100	84	47,7	61	34,7	19	10,8	12	6,8

Примечание: * - r = 0,77; χ^2=1,9799; p = 0,024

Среди пациентов с делеционным вариантом генотипов *GSTM1* и *GSTT1* в равном количестве диагностировался инфильтративный и фиброзно-кавернозный туберкулез легких по 6 (3,4%) больных. Кавернозный туберкулез не определен в группах пациентов с делецией гена GSTT1 (III «+ 0/0» и IV «0/00/0»). В группе больных, в генотипе которых определена делеция гена GSTM1 (II «0/0 +»), преобладал инфильтративный туберкулез легких 27 (15,3%) случаев и диссеминированный – 21 (11,9%). Распространенные клинические формы туберкулеза легких с деструкцией легочной ткани были превалирующими (r = 0,97; χ^2=4,1522; p = 0,020) (Таблица 15).

Таблица 15 - Распределение пациентов с полиморфными вариантами генов *GSTM1* и *GSTT1* по клиническим формам туберкулеза легких (n=176)

Клиническая форма	Число больных		I «+ +»		II «0/0 +»		III «+ 0/0»		IV «0/00/0»	
	абс	%	абс	%	абс	%	абс	%	абс	%
Диссеминированный	39	22,6	7	4	21*	11,9*	11	6,3	-	-
Инфильтративный	79	44,9	40	22,7	27*	15,3*	6	3,4	6*	3,4*
Кавернозный	4	2,3	3	1,7	1	0,6	-	-	-	-
Фиброзно-кавернозный	54	30,7	34	19,3	12	6,8	2	1,1	6*	3,4*
Всего	176	100	84	47,7	61	34,7	19	10,8	12	6,8

Примечание: * - r = 0,97; χ^2=4,1522; p = 0,02

В первой группе сравнения бактериовыделителей определено 70 (39,8%) пациентов, не выделяющих МБТ - 14 (7,9%) случаев, во II-й группе МБТ выделяли 57 (32,4%) больных, в III-й группе – бактериовыделителями были все 19 пациентов и в IV-й группе – МБТ не выделяло 3 (1,7%) пациента против 9 (5,1%) бактериовыделителей (r = 0,91; χ^2=2,9611; p = 0,013) (Таблица 16).

Таблица 16 - Распределение пациентов с полиморфными вариантами генов *GSTM1* и *GSTT1* по критерию бактериовыделения (n=176)

Бактериовыделение	Число больных		I «+ +»		II «0/0 +»		III «+0/0»		IV«0/00/0»	
	абс	%	абс	%	абс	%	абс	%	абс	%
МБТ (+)	155	88,1	70*	39,8	57	32,4	19	10,8	9*	5,1
МБТ (-)	21	11,9	14*	7,9	4	2,3	-	-	3*	1,7
Всего	176	100	84	47,7	61	34,7	19	10,8	12	6,8

Примечание: * - r = 0,91; χ^2=2,9611; p = 0,013

Из числа бактериовыделителей, ЛУ штаммы МБТ выделяли 115 (74,2%) пациентов, лекарственно-чувствительные – 40 (25,8%).

Спектр лекарственной устойчивости МБТ представлен на Рисунке 3, из которого видно, что преобладала множественная лекарственная устойчивость у 72 (62,6%) пациентов (r = 0,79; p = 0,012). Все пациенты с «нулевым» генотипом *GSTM1* и *GSTT1* выделяли только МЛУ штаммы МБТ. В группе пациентов с делецией гена *GSTT1* превалировала полирезистентность МБТ – 8 (4,5%) случаев. В I-й и II-й группах преобладала МЛУ МБТ – 34 (19,3%) и 26 (14,8%) пациентов соответственно.

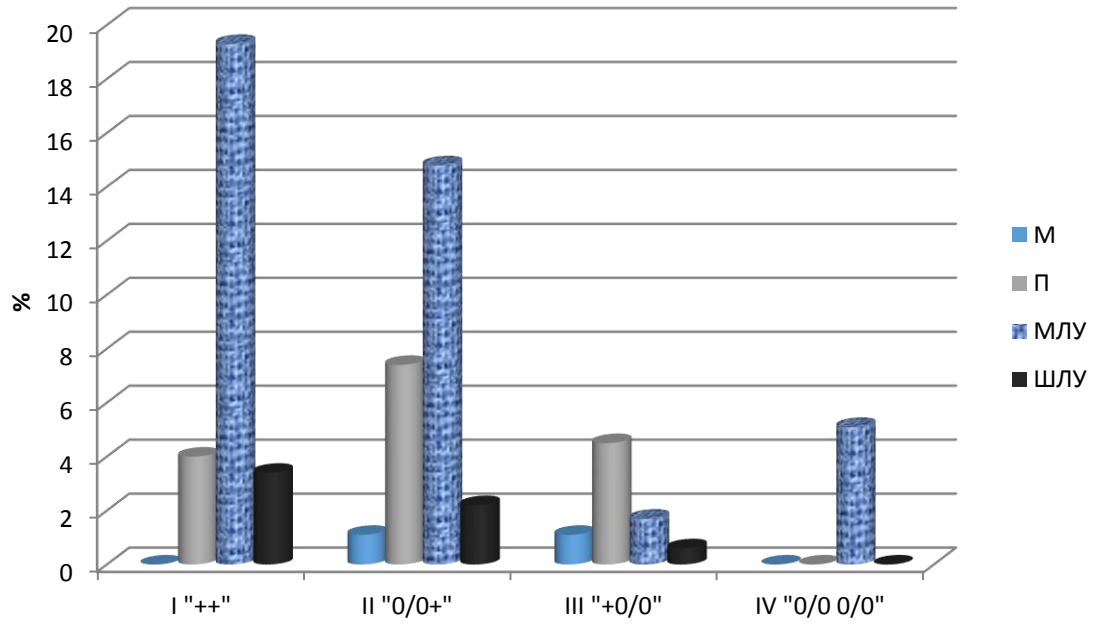

Рисунок 3 - Спектр лекарственной устойчивости МБТ у пациентов групп сравнения (n=115)

Рентгенологическая динамика рассасывания инфильтрации легочной ткани представлена на Рисунке 4, который указывает, что по принятии 60 доз ПТП у пациентов III группы рассасывание инфильтрации отмечалось в 14 (73,7%) случаях, I-й группы – в 48 (57,1%), по получении 120 доз ПТП, положительная рентгенологическая динамика отмечалась у всех пациентов этих групп сравнения.

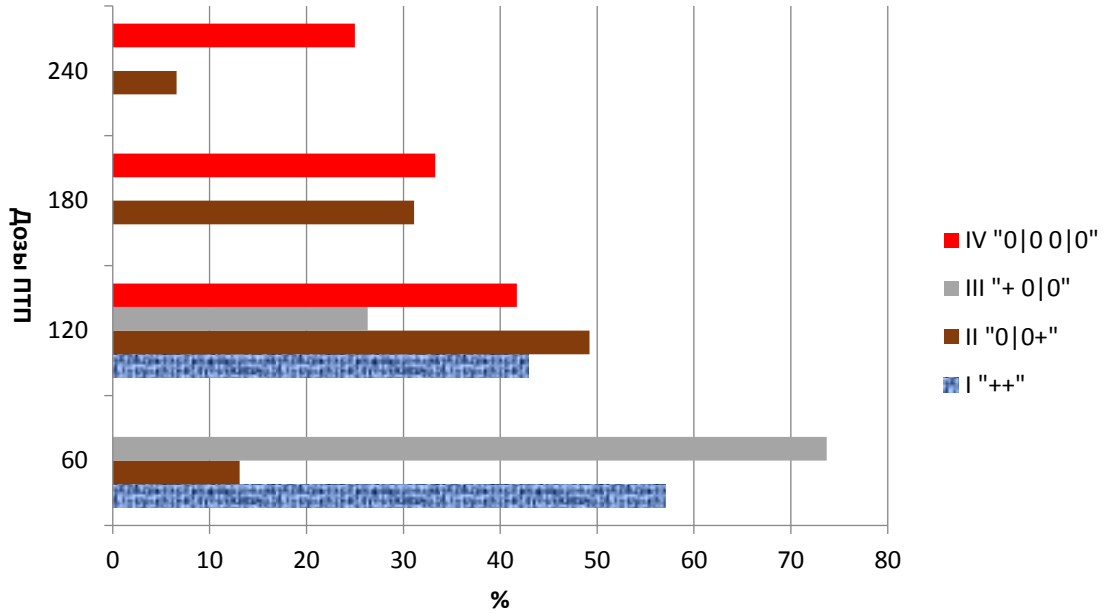

Рисунок 4 - Рассасывание инфильтрации легочной ткани у больных с полиморфизмом генов *GSTM*1и *GSTT1* на фоне специфического лечения

За 2 месяца терапии закрытия полостей распада легочной ткани в большем числе случаев удалось достичь у 4 (66,7%) больных III группы. Стоит отметить, что во всех группах сравнения

определялись пациенты с фиброзно-кавернозным туберкулезом легких, закрытия полостных структур при данной клинической форме достичь не удается, поэтому в строке «сохранение полостей распада через 6 и более месяцев лечения» Таблицы 17 фигурируют пациенты с этими клиническими формами. Через 4 месяца лечения закрытие полостей распада отмечалось в 19 (30,6%) случаях у больных I-й группы, в 9 (17,3%) - II-й. Тогда как у больных IV группы сравнения рубцевание полостных структур легочной ткани определялось только по получении 150 доз ПТП (χ^2 =6,09; p <0,05).

Таблица 17 - Закрытие полостей распада легочной ткани у пациентов с полиморфными вариантами генов *GSTM1* и *GSTT1* на фоне лечения

Сроки лечения (число доз ПТП)	I «+ +» (n=62 (100%))		II «0/0 +» (n=52 (100%))		III «+ 0/0» (n=6 (100%))		IV«0/0 0/0» (n=11 (100%))	
	абс	%	абс	%	абс	%	абс	%
60	9	14,5	5	9,6	4	66,7	-	-
120	19	30,6	9	17,3	-	-	-	-
150	-	-	12	23,1	-	-	3	27,3
180	-	-	14	26,9	-	-	2	18,2
Сохраняется более 180	34	54,8	12	23,1	2	33,3	6	54,5
χ^2 = 6,09; p <0,05								

Динамика прекращения бактериовыделения отражена на Рисунке 5, который показывает, что все пациенты III группы сравнения перестали выделять МБТ в первые три месяца специфической терапии.

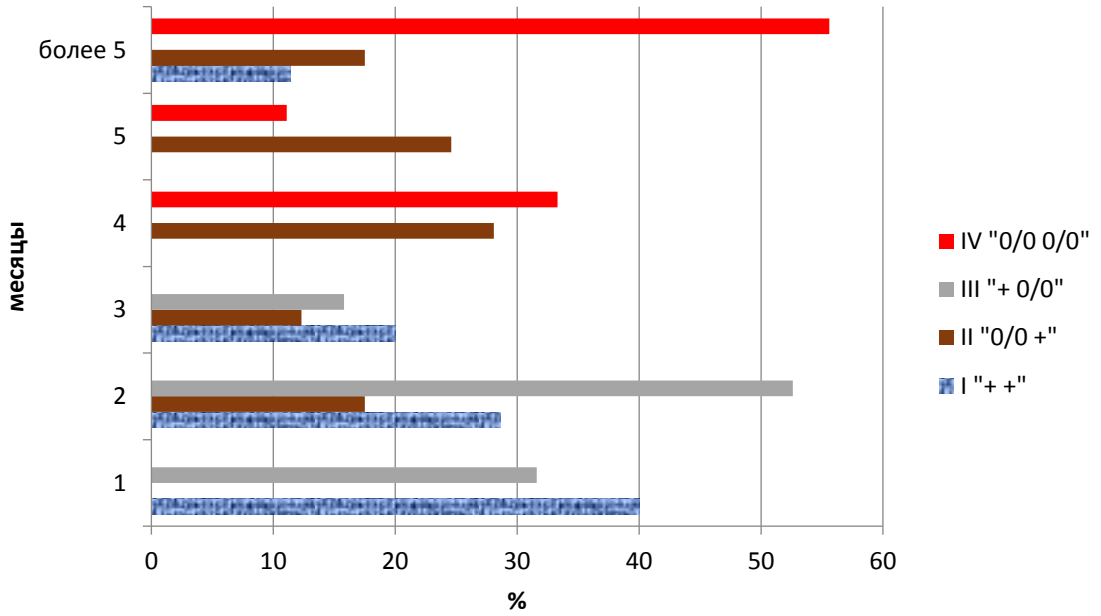

Рисунок 5 - Сроки прекращения бактериовыделения у больных с полиморфизмом генов *GSTM1*и *GSTT1* на фоне специфического лечения

Сохранялось бактериовыделение свыше 5 месяцев приема ПТП у 5 (55,6%) пациентов IV-й группы, у 8 (11,4%) пациентов I-й группы и 10 (17,5%) - II группы (χ^2 =9,16; p <0,05).

Для изучения полиморфизма гена иммунного ответа *HLA - DRB1** нами было обследовано 64 пациента. Частота обнаружения аллелей локуса *HLA - DRB1** отражена на

Рисунке 6, который свидетельствует о том, что у больных туберкулезом органов дыхания повышена частота встречаемости специфичностей HLA - DRB1* 04 – у 19 (29,7%) пациентов, *16 – у 18 (28,1%) и * 14 аллель – у 14 (21,9%).

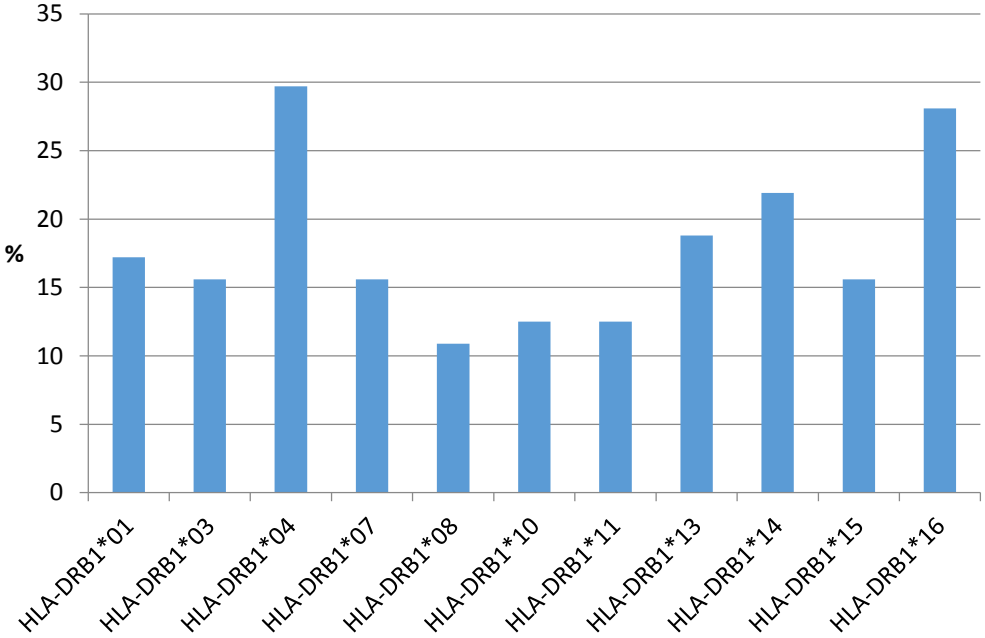

Рисунок 6 -Частота аллелей локуса *HLA - DRB1 у больных туберкулезом легких (n=64)**

По давности заболевания пациенты распределились следующим образом: впервые выявленных было 44 (68,7%) пациента, с рецидивом специфического процесса в легких – 20 (31,3%) больных. В генотипе пациентов, ранее не болевших туберкулезом, превалировали аллели HLA - DRB1*15, * 01, * 07 – 10 (15,6%), по 8 (12,5%) соответственно, причем аллель HLA - DRB1*15 определялся только у данной категории больных. В генотипе пациентов с рецидивом заболевания преобладали аллели HLA - DRB1*04, * 16, * 14 – 12 (18,8%), 10 (15,6%), 8 (12,5%) больных соответственно RR = 2,9 (p <0,05).

Фиброзно-кавернозный туберкулез легких чаще установлен у больных с HLA - DRB1*04, *16 аллелями – по 8 (12,5%), у 5 (7,8%) с HLA - DRB1*14 аллелем в генотипе. Среди пациентов с диссеминированным туберкулезом легких преобладали HLA - DRB1*04, * 14 специфичности – по 7 (10,9%) случаев. Из всех представленных клинических форм туберкулеза органов дыхания только инфильтративный диагностирован у больных с HLA - DRB1*15, *10 и *08 аллелями в генотипе – в 10 (15,6%), 8 (12,5%) и 7 (10,9%) случаев соответственно [RR = 2,6 (p <0,05)]. В удовлетворительном состоянии в отделения поступили все пациенты с *01, * 03, * 07, * 08 * 10 * 11 * 15 аллелями HLA - DRB1 в генотипе (Таблица 18)

Таблица 18 - Общее состояние больных туберкулезом легких с аллельными вариантами локуса *HLA-DRB1* при поступлении в стационар (%)

Общее состояние	Индивидуальный № специфичности гена *HLA-DRB1**										
	01	03	04	07	08	10	11	13	14	15	16
Удовлетво-рительное	11*	10*	11*	10*	7	8	8	7	9*	10*	7
Средне-тяжелое	-	-	5*	-	-	-	-	4	3*	-	6
Тяжелое	-	-	3	-	-	-	-	1	2*	-	5

Примечание: * - r = 0,9; p < 0,04

В состоянии средней степени тяжести поступило 5 из 19 больных с *04 аллелем HLA - DRB1 в генотипе, 4 из 12 пациентов с *13 аллелем HLA - DRB1 в генотипе, 3 из 14 с *14 аллелем HLA - DRB1 в генотипе и 6 больных из 18 с *16 аллелем HLA - DRB1 в генотипе [RR = 5,4 (p <0,05)]. Состояние оценено как тяжелое у 3 пациентов из 19 с *04 аллелем HLA - DRB1 в генотипе, 1 из 12 пациентов с *13 аллелем HLA - DRB1 в генотипе, 2 из 14 с *14 аллелем HLA - DRB1 в генотипе и 5 больных из 18 с *16 аллелем HLA - DRB1 в генотипе [RR = 7,2 (p <0,05)].

Рентгенологическая картина поражения легочной ткани представлена в Таблице 19, из которой видно, что объем поражения в пределах 1 – 2 сегментов легких в 100% случаев определялся у пациентов с *08, * 10 и * 15 аллелями HLA - DRB1 в генотипе. Специфическое поражение легочной ткани в пределах 1-2 сегментов в большем числе случаев диагностировано у больных с *01, * 07, * 11 аллелями HLA - DRB1 в генотипе – по 8 (12,5%) и у 6 (9,4%) пациентов соответственно. Тогда как распространенное поражение (полисегментарное, долевое) легочной ткани в превалирующем большинстве установлено у больных с *04, * 13, * 14 и * 16 аллелями HLA - DRB1 в генотипе – у 18 (28,1%), по 10 (15,6%) и 13 (20,3%) больных соответственно RR = 4,2 (p <0,05).

Таблица 19 - Рентгенологическая картина туберкулеза легких у пациентов с аллельными вариантами локуса *HLA-DRB1* при поступлении в стационар (%)

Индивидуальный № специфичности гена *HLA-DRB1**	Объем поражения легочной ткани				Деструкция легочной ткани			
	1 – 2 сегмента		Больше 2 сегментов		CV «+»		CV «-»	
	абс	%	абс	%	абс	%	абс	%
01(n = 10)	8*	12,5	3	4,7	-	-	11*	17,2
03(n = 19)	5*	7,8	5	7,8	-	-	10	15,6
04 (n = 10)	1	1,6	18*	28,1	15*	23,4	4	6,3
07 (n = 7)	8	12,5	2	3,1	2	3,1	8	12,5
08 (n = 8)	7*	10,9	-	-	1	1,6	6*	9,4
10 (n = 8)	8	12,5	-	-	-	-	8	12,5
11 (n = 12)	6	9,4	2	3,1	2	3,1	6	9,4
13 (n = 14)	2	15,6	10*	15,6	7*	10,9	5	7,8
14 (n = 10)	4	6,3	10	15,6	12	18,8	2	3,1
15 (n = 10)	10	15,6	-	-	-	-	10	15,6
16 (n = 18)	5	7,8	13*	20,3	13*	20,3	5*	7,8

Примечание: * - r = 0,8; p <0,05

Деструктивные изменения легких в виде полостей распада, каверн определялись в подавляющем большинстве у больных с *04, * 13, * 14 и * 16 аллелями HLA - DRB1 в генотипе – у 15 (23,4%), 7 (10,9%), 12 (18,8%) и 13 (20,3%) больных соответственно [RR = 6,9 (p <0,05)].

МБТ выделяли 54 пациента, что составило 84,4%. При наличии в генотипе *04, * 13, * 14 и * 16 аллелей HLA - DRB1 преобладали бактериовыделители (Рисунок 7) – 16 (25%), 10 (15,6%), 14 (21,9%) и 16 (25%) больных соответственно (r = - 0,87; p = 0,420).

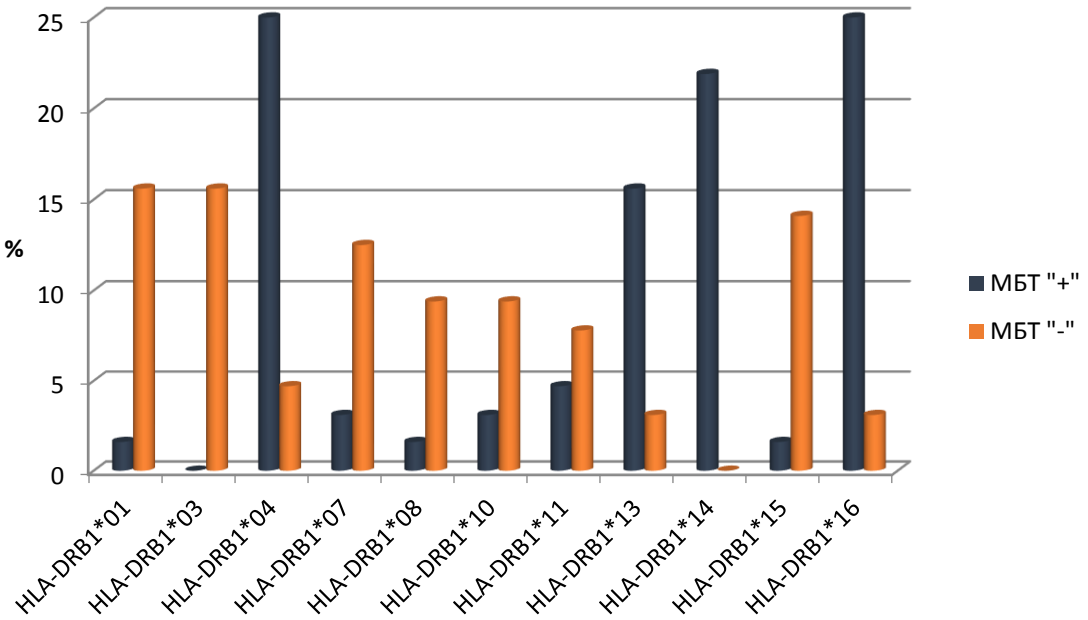

Рисунок 7 - Распределение аллелей локуса *HLA - DRB1 у бактериовыделителей (n=64)**

Из числа бактериовыделителей только лекарственно-чувствительные МБТ выделяли больные с *07, * 08, и * 15 аллелями HLA - DRB1 в генотипе – 2 (3,1%), по 1 (1,6%) больных соответственно [RR = 2,9 (p<0,05)]. Спектр лекарственной устойчивости МБТ представлен в таблице 37, которая указывает на преобладание МЛУ форм МБТ у пациентов *04, *13, *14 и *16 аллелями HLA - DRB1 в генотипе – 7 (10,9%), 6 (9,4%) и по 7 (10,9%) больных соответственно [RR = 1,8 (p <0,05)]. Монорезистентные штаммы МБТ высевались в единичных случаях у больных с *01, * 10, * 16 и * 13 аллелями HLA - DRB1 в генотипе – по 1 (1,6%) и 2 (3,1%) больных соответственно RR = 2,1 (p <0,05). Полирезистентность установлена по 1 (1,6%) случаю у пациентов с * 10, и * 14 аллелями HLA - DRB1, в 3 (4,7%) случаях у пациентов с * 11 аллелем HLA - DRB1, в 4 (6,3%) случаях у пациентов с *04 аллелем HLA - DRB1, в 5 (7,8%) случаях у пациентов с *16 аллелем HLA - DRB1 в генотипе [RR = 4,2 (p <0,05)].

Анализ комбинаторных последовательностей специфичностей HLA - DRB1 позволил установить связи (сцепление) с клинической выраженностью интоксикационного и бронхолегочного синдромов (Таблица 20).

Таблица 20 - Клинические проявления интоксикационного и бронхолегочного синдромов в зависимости от комбинаторной последовательности специфичностей локуса *HLA-DRB1* у пациентов с туберкулезом легких

Комбинаторная последовательность специфичностей локуса *HLA-DRB1*	Клинические проявления интоксикационного и бронхолегочного синдромов							
	кашель	снижение веса	слабость	гипертермия	одышка	потливость	снижение аппетита	кровохарканье
01; 03 (n = 3)	+ - -	-	+ + -	+ - -	- - -	- - -	- - -	- - -
01; 04 (n=1)	-	-	+	+	-	+	-	-
01; 07 (n=1)	-	-	-	-	-	-	-	-
01; 08 (n=1)	-	-	-	-	-	-	-	-

01; 10 (n=1)	-	-	-	-	-	-	-	-
01; 14 (n = 2)	+ -	+ -	+ -	+ -	- -	+ -	- -	- -
01; 16 (n=1)	+	-	-	+	+	-	-	-
01; 15 (n=1)	-	-	-	-	-	-	-	-
03; 07 (n = 2)	- -	+ -	- -	+ -	- -	- -	- -	- -
03; 08 (n=1)	-	-	+	-	-	-	-	-
03; 04 (n=1)	+	+	-	-	-	-	-	-
03; 13 (n=1)	-	-	+	-	-	-	-	-
03; 15 (n = 2)	- -	- -	+ -	- -	- -	- -	- -	- -
04; 08 (n=1)	-	-	-	+	-	-	-	-
04; 07 (n=1)	+	+	-	+	+	-	-	-
04; 10 (n = 3)	+ + +	- - -	- - -	- - -	- - -	- - -	- - -	- - -
04; 11 (n=1)	+	+	+	-	+	-	-	-
04; 13 (n = 3)	+ + -	+ + +	+ + -	+ + -	+ + -	+ + +	+ + -	+ - -
04; 14 (n=1)	+	+	+	+	+	-	+	+
04; 15 (n = 2)	- -	- -	- -	- -	- -	- -	- -	- -
04; 16 (n = 5)	+ + + + +	+ + + - -	+ + + + +	+ + + + -	+ + + + -	+ + + - +	+ + + - -	+ + - - -
07; 08 (n=1)	-	-	-	-	-	-	-	-
07; 10 (n=1)	-	-	-	-	-	-	-	-
07; 11 (n=1)	-	-	+	-	-	-	-	-
07; 13 (n=1)	+	+	-	+	-	-	-	-
07; 14 (n=1)	-	-	+	-	-	-	-	-
07; 15 (n=1)	-	-	-	-	-	-	-	-
08; 11 (n = 2)	- -	- -	- -	+ -	- -	- -	- -	- -
08; 10 (n=1)	-	-	-	-	-	-	-	-
10; 13 (n = 2)	- -	- -	- -	- -	- -	- -	- -	- -
11; 13 (n=1)	+	-	-	-	-	-	-	-
11; 14 (n=1)	+	-	-	+	-	-	-	-
11; 15 (n = 2)	- -	- -	- -	- -	- -	- -	- -	- -
13; 15 (n = 2)	- -	- -	- -	- -	- -	- -	- -	- -
13; 16 (n = 3)	+ + +	+ - -	+ + +	+ + +	- - -	+ + +	+ + -	- - -
14; 16 (n = 9)	+ + + + + + + + -	+ + + + + - - - -	+ + + + - - - - -	+ + + + + + + + -	+ + + - - - - - - -	+ + + + + + + + +	+ + + + + + + + +	+ + + - - - - - - -

Примечание: «+» - есть симптом, «-» - нет симптома.

Данная таблица указывает на ряд комбинаций аллелей гена HLA - DRB1, в частности, *01; 07, *01; 08, *01; 10, *01; 15, *07; 08, *07; 10, *07; 15, *08; 10, *10; 13 (n = 2), *11; 15 (n = 2), *13; 15 (n = 2), которые, возможно, обеспечивают течение туберкулезного процесса без клинических проявлений интоксикационного и бронхолегочного синдромов – пациентов с таким генотипом установлено 14 (21,9%) [RR = 3,8 (p <0,05)]. В то время как комбинативные последовательности специфичностей гена HLA - DRB1 - *01; 14 (n = 2), *04; 13 (n = 3), *04; 14, *04; 16 (n = 5), *13; 16 (n = 3), *14; 16 (n = 9), очевидно, детерминируют ярко выраженную клиническую картину туберкулеза – таких пациентов определено 23 (35,9%) [RR = 4,1 (p <0,05)]. Самая многочисленная группа комбинаций в генотипе локуса *HLA - DRB1* – это 27 (42,2%) пациентов, где интоксикационный и бронхолегочный синдромы имели умеренную степень выраженности (не более 4-х симптомов) - *01; 03 (n = 3), *01; 04, *01; 16, *03; 07 (n = 2), *03; 08, *03; 04, *03; 13, *03; 15 (n = 2), *04; 08, *04; 07, *04; 10 (n = 3), *04; 11, *04; 15 (n = 2), *07; 11, *07; 13, *07; 14, *08; 11 (n = 2), *11; 13, *11; 14 [RR = 2,9 (p <0,05)].

Среди специфичностей локуса *HLA - DQA1** у больных туберкулезом легких отмечалась высокая частота аллеля HLA - DQA1*-0501 – 23 (67,6%); HLA - DQA1*-0301 – 11 (32,4%); HLA - DQA1*-0201 – 10 (29,4%) и HLA - DQA1*-0102 – 9 (26,5%) (Рисунок 8) [RR = 7,5 (p <0,05)].

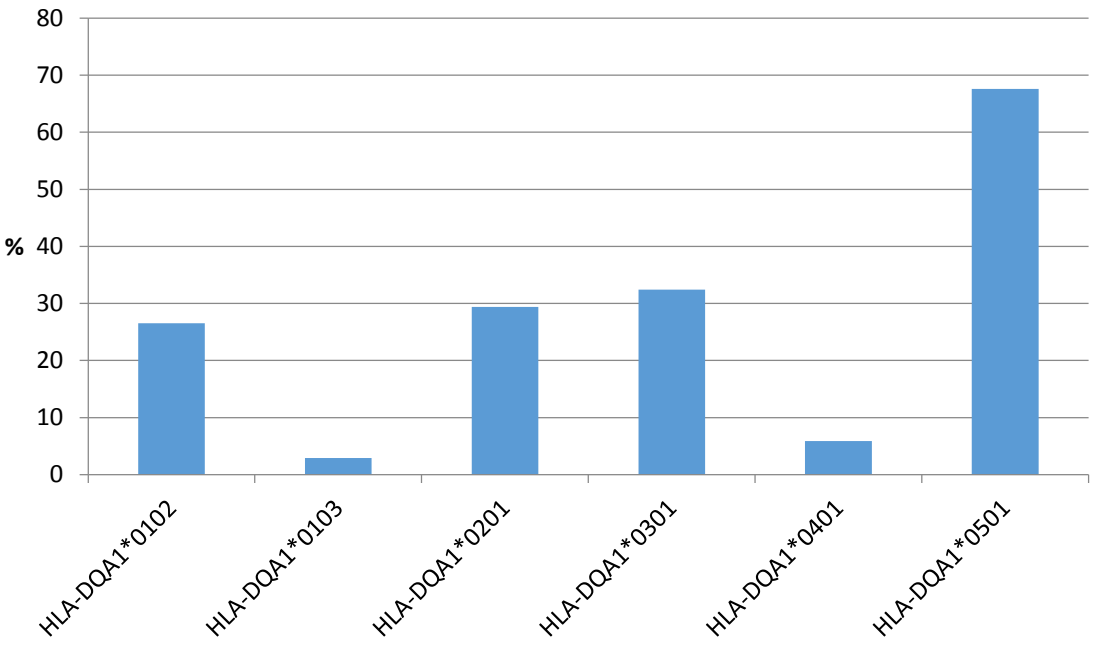

Рисунок 8 - Распределение частоты аллелей локуса *HLA - DQA1 у больных туберкулезом легких**

Среди впервые выявленных пациентов с туберкулезом легких преобладали аллели локуса HLA - DQA1* 0102, HLA - DQA1* 0201 и HLA - DQA1* 0301 – по 9 (26,5%) пациентов и 8 (23,5%) соответственно (Рисунок 9). В группе больных с рецидивом специфического процесса превалировал аллель локуса HLA - DQA1* 0501 - 16 (47,1%) [RR = 6,3 (p <0,05)].

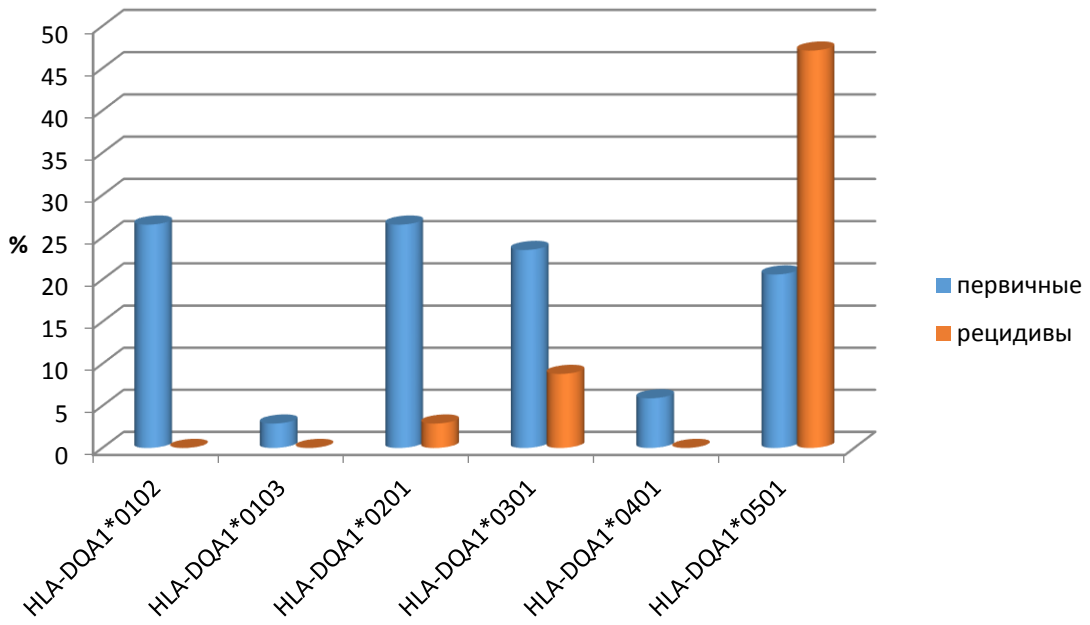

Рисунок 9 - Распределение частоты аллелей локуса *HLA - DQA1 у впервые выявленных больных и с рецидивом туберкулеза легких (n=34)**

В клинической картине выраженность симптоматики (интоксикационного и бронхолегочного синдромов) мы условно разделили на три варианта: отсутствие симптомов, умеренная выраженность (не более двух симптомов) и ярко выраженная клиническая картина (более трех симптомов). У больных туберкулезом органов дыхания, носителей *0501 аллеля локуса HLA - DQA1*, отмечалась выраженная клиническая картина туберкулеза легких, достоверность составила (p = 0,024). Согласно представленным в Таблице 21 данным, становится очевидным что у носителей *0102, *0201, *0301 аллелей локуса HLA - DQA1* симптомы интоксикации отсутствуют в 7 из 9 случаев, в 8 из 10, 9 из 11 соответственно RR = 4,6 (p <0,05). Схожая тенденция прослеживалась и в отношении клинических проявлений бронхолегочного синдрома: симптомы отсутствовали в 100% случаев у носителей *0102, *0201, *0301 аллелей локуса HLA - DQA1* и у всех пациентов с *0501 аллелем HLA - DQA1* в генотипе бронхолегочный синдром имел умеренные и ярко выраженные клинические проявления [RR = 3,9 (p <0,05)].

Таблица 21 - Клиническая картина туберкулеза легких у пациентов полиморфными аллелями локуса *HLA - DQA1**

Специфичность гена *HLA-DQA1**	Клиническая картина					
	Симптомы интоксикации			Бронхолегочные симптомы		
	нет	умеренные	ярко	нет	умеренные	ярко
0102 (n=9)	7*	2	-	9*	-	-
0103 (n=1)	-	1	-	1	-	-
0201 (n=10)	8*	2	-	10*	-	-
0301 (n=11)	9*	2	-	9*	2	-
0401 (n=2)	1	-	1	-	2	-
0501 (n=23)	1	6	16*	-	16*	7

Примечание: * - p <0,05

Рентгенологическая картина поражения легочной ткани у пациентов с полиморфными вариантами специфичностей локуса HLA - DQA1* представлены в Таблице 22, из которой видно, что объем поражения легочной ткани более двух сегментов в большем числе случаев определен у больных с *0501 аллелем HLA - DQA1* в генотипе – у 15 (44,1%) пациентов. Во всех остальных комбинациях аллелей локуса HLA - DQA1* преобладали ограниченные поражения легких в пределах двух сегментов (r = 0,46; p = 0,231). Полости распада и сформированные каверны диагностированы в 50% случаев у пациентов с *0501 аллелем HLA - DQA1* в генотипе, в меньшем числе – 3 (8,8%) и 1 (2,9%) больной – с *0201 и *0401аллелями HLA - DQA1* в генотипе [RR = 2,3 (p<0,05)].

Таблица 22 - Рентгенологическая картина туберкулеза легких у пациентов полиморфными аллелями локуса *HLA - DQA1** **(%)**

Специфичность гена *HLA-DQA1**	Рентгенологическая картина			
	объем поражения		деструкция	
	1 – 2 сегмента	больше 2 сегментов	CV «+»	CV «-»
0102 (n=9)	6 (17,6)	3* (8,8)	-	9* (26,5)
0103 (n=1)	1 (2,9)	-	-	1 (2,9)
0201 (n=10)	6* (17,6)	4* (11,8)	3* (8,8)	7* (20,6)
0301 (n=11)	10* (29,4)	1* (2,9)	-	11* (32,4)
0401 (n=2)	2 (5,9)	-	1 (2,9)	1 (2,9)
0501 (n=23)	8* (23,5)	15* (44,1)	17* (50)	6* (17,6)

Примечание: * - r = 0,46; p >0,05

Бактериовыделение установлено у 28 (82,4%) пациентов, причем 21 (61,8%) из них - это больные с *0501 аллелем HLA - DQA1* в генотипе (Рисунок 10). Пациенты с *0103 и *0301 аллелем HLA - DQA1* в генотипе МБТ не выделяли (r = - 0,32; p = 0,499). Из числа бактериовыделителей фармакорезистентные штаммы определены у 19 (55,8%) пациентов. Все типы лекарственной устойчивости определены у пациентов с *0501 аллелем HLA - DQA1* в генотипе: монорезистентность МБТ определена в 1 (2,9%) случае, полирезистентность в 4 (11,8%), МЛУ в 6 (17,6%) и ШЛУ в 5 (14,7%). В таком числе (5 (14,7%)) пациенты данной генетической особенности, выделяли лекарственно-чувствительные МБТ. У 1 (2,9%) пациента с *0201 аллелем HLA - DQA1* в генотипе установлены полирезистентность МБТ и 3 (8,8%) лекарственно-чувствительные возбудители. Два пациента, имеющих в генотипе аллель *0401 в локусе HLA - DQA1*, выделяли полирезистентные МБТ. У 1 (2,9%) пациента с *0102 аллелем HLA - DQA1* в генотипе, выделены фармакочувствительные микобактерии.

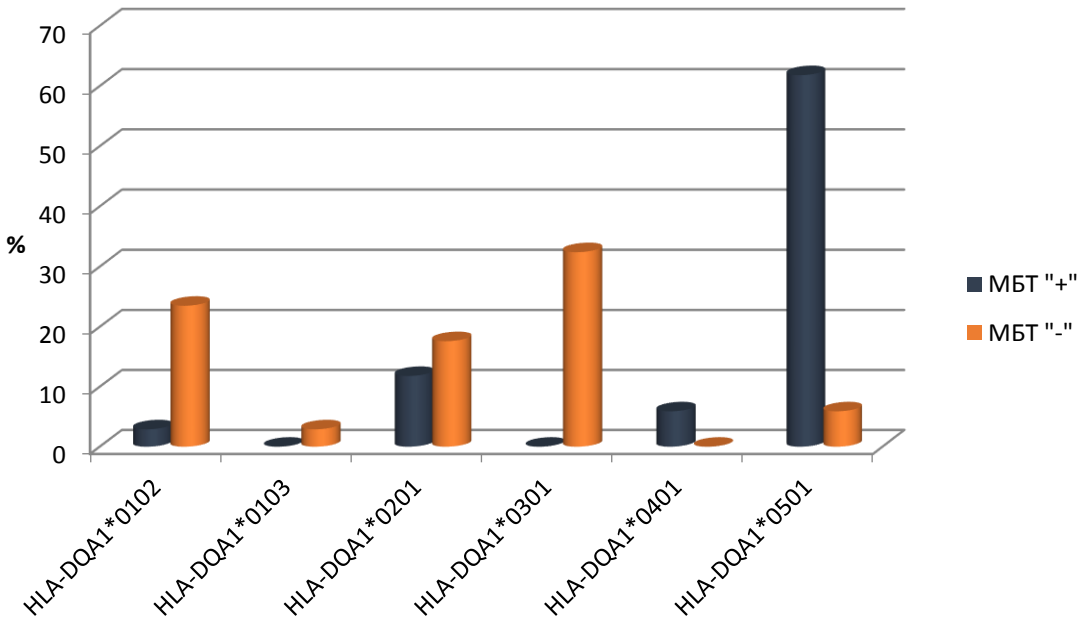

Рисунок 10 - Распределение частоты аллелей локуса *HLA - DQA1 у больных туберкулезом легких в зависимости от бактериовыделения**

Среди специфичностей локуса HLA - DQB1* у больных туберкулезом легких отмечалась высокая частота аллеля HLA - DQB1*-0201 – 21 (61.8%); HLA - DQB1*-0401/02 – 14 (41%); HLA - DQB1*-0602/08 – 11 (32.4%). Последовательности HLA - DQB1*-0301 и 0302 определялись в малом числе случаев – по 2 (5,9%) (Рисунок 11) [RR = 3,8 (p <0,05)].

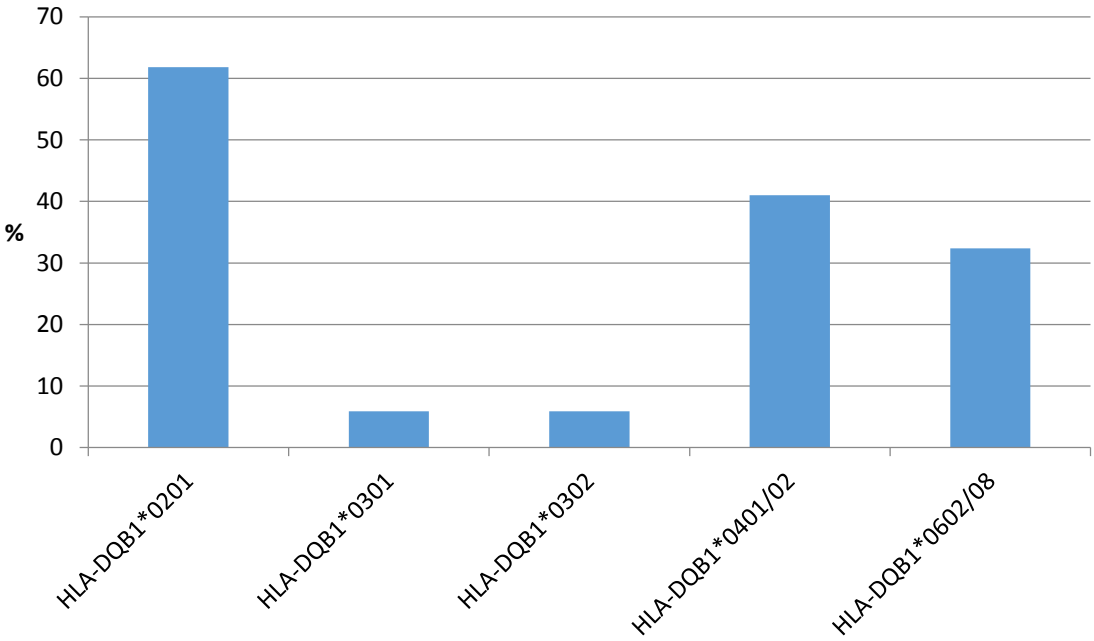

Рисунок 11 - Распределение частоты аллелей локуса *HLA - DQB1 у больных туберкулезом легких**

Среди впервые выявленных пациентов с туберкулезом легких преобладали аллели локуса HLA - DQB1* 0401/02 – в 10 (29,4%) случаях, HLA - DQB1* 0602/08, HLA - DQB1* 0301, HLA - DQB1* 0302 – в 100% случаях определялись у пациентов, ранее туберкулезом не болевших (Рисунок 12). В группе больных с рецидивом специфического процесса превалировал аллель локуса HLA - DQB1* 0201 - 15 (44,1%) [RR = 1,7(p <0,05)].

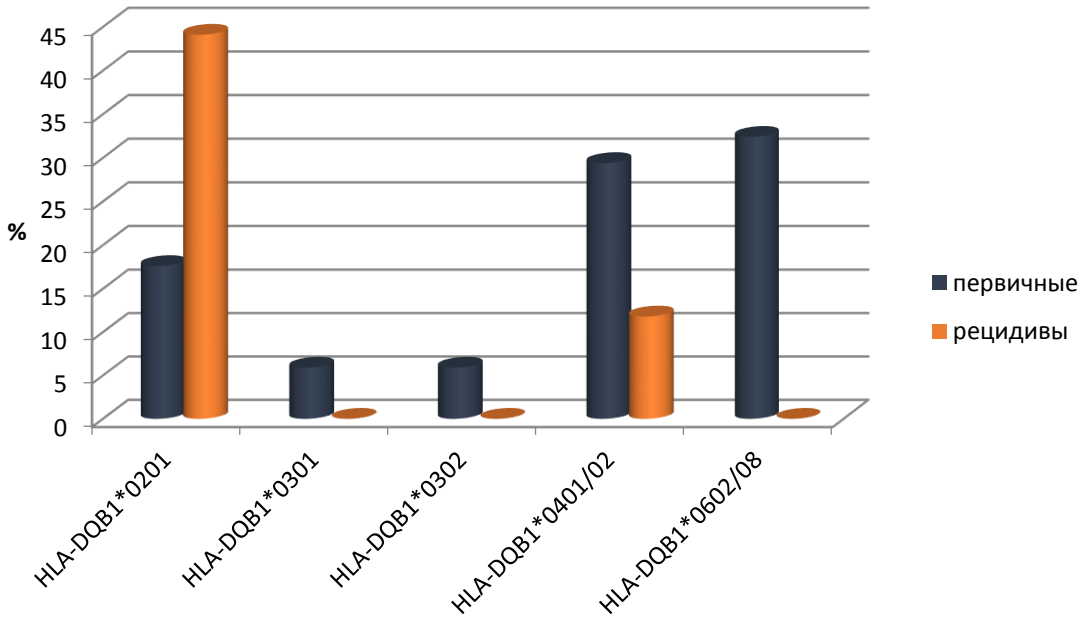

Рисунок 12 - Распределение частоты аллелей локуса *HLA - DQB1 у впервые выявленных больных и с рецидивом туберкулеза легких**

У больных туберкулезом легких, носителей *0201 аллеля локуса HLA - DQB1*, отмечалась выраженная клиническая картина специфического воспаления – в 13 (38,2%) случаях (Таблица 23), у носителей *0301аллеля локуса HLA - DQB1* симптомы интоксикации были

умеренно выражены у обоих пациентов. У носителей *0302, *0401/02 и *0602/08 аллелей локуса HLA - DQB1* симптомы интоксикации отсутствовали - в 100%, 9 (26,5%) и 8 (23,5%) случаев соответственно, что достоверно больше носителей других аллелей [RR = 2,1 (p <0,05)]. Клинические проявления бронхолегочного синдрома отсутствовали в 100% случаев у носителей *0301, *0302 аллелей локуса HLA - DQB1*, у 10 (29,4%) пациентов с HLA - DQB1* 0401/02 аллелем в генотипе и 8 (23,5%) – с HLA - DQB1* 0602/08 аллелем в генотипе [RR = 4,1 (p <0,05)].

Таблица 23 - Клиническая картина туберкулеза легких у пациентов с полиморфными аллелями локуса *HLA - DQB1 (%)**

Специфичность гена *HLA-DQB1**	Клиническая картина					
	Симптомы интоксикации			Бронхолегочные симптомы		
	нет	умеренные	ярко	нет	умеренные	ярко
0201 (n=21)	-	8* (23,5)	13* (38,2)	-	10* (29,4)	11* (32,4)
0301 (n=2)	-	2 (5,9)	-	2 (5,9)	-	-
0302 (n=2)	2 (5,9)	-	-	2 (5,9)	-	-
0401/02 (n=14)	9* (26,5)	5* (14,7)	-	10* (29,4)	4* (11,8)	-
0602/08 (n=11)	8* (23,5)	3 (8,8)	-	8* (23,5)	3 (8,8)	-

Примечание: * - r = 0,8; p <0,05

Рентгенологическая картина поражения легочной ткани у пациентов с полиморфными вариантами специфичностей локуса *HLA - DQB1** представлена в Таблице 24, из которой видно, что объем поражения легочной ткани более двух сегментов в большем числе случаев определен у больных с с *0201 аллелем HLA - DQB1* в генотипе – у 19 (55,8%) пациентов. У носителей *0401/02 и *0602/08 аллелей локуса HLA - DQB1* превалировали ограниченные прцессы в легких - в 8 (23,5%) и 9 (26,5%) случаях соответственно [RR = 3,2 (p <0,05)]. Полости распада и сформированные каверны диагностированы в 44,1% случаев у пациентов с *0201 аллелем HLA - DQB1* в генотипе, в меньшем числе – 3 (8,8%) больных – с *0401/02 аллелем HLA - DQB1* в генотипе, тогда как деструкция легочной ткани не определялась у носителей *0301, *0302, *0602/08 аллелей HLA - DQB1* [RR = 6,0 (p <0,05)].

Таблица 24 - Рентгенологическая картина туберкулеза легких у пациентов с полиморфными аллелями локуса *HLA - DQA1 (%)**

Специфичность гена *HLA-DQB1**	Рентгенологическая картина			
	объем поражения		деструкция	
	1 – 2 сегмента	больше 2 сегментов	CV «+»	CV «-»
0201 (n=21)	2 (5,9)	19* (55,8)	15* (44,1)	6 (17,6)
0301 (n=2)	2 (5,9)	-	-	2 (5,9)
0302 (n=2)	1 (2,9)	1 (2,9)	-	2 (5,9)
0401/02 (n=14)	8* (23,5)	6 (17,6)	3 (8,8)	11* (32,4)
0602/08 (n=11)	9* (26,5)	2 (5,9)	-	11* (32,4)

Примечание: * - r = 0,7; p =0,05

Бактериовыделение установлено у 18 (52,9%) пациентов с *0201 аллелем HLA - DQB1* в генотипе (Рисунок 13). Пациенты с *0301 аллелем HLA - DQB1* в генотипе МБТ не выделяли, пациентов с *0401/02 и *0602/08 аллелями локуса HLA - DQB1* было меньше среди бактериовыделителей (r = - 0,91; p = 0,322).

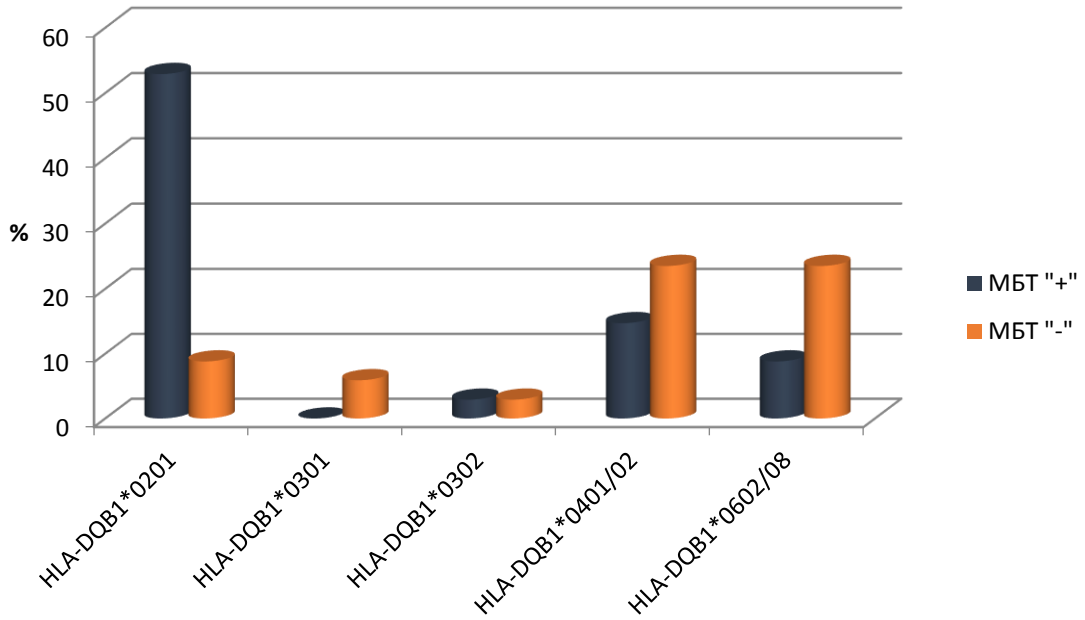

Рисунок 13 - Распределение частоты аллелей локуса *HLA - DQB1 у больных с туберкулезом легких в зависимости от бактериовыделения (n=34)**

При анализе распределения частот трехлокусных гаплотипов больных туберкулезом легких (Таблица 25) нами обнаружено достоверное увеличение частоты встречаемости гаплотипа HLA-DRB1*04 - DQA1*0501 - DQB1*0201, HLA-DRB1*14 - DQA1*0501 - DQB1*0201, HLA-DRB1*16 - DQA1*0501 - DQB1*0201 – в 6 (17,6%) и в 5 (14,7%) случаях соответственно (p = 0,013).

Таблица 25 - Распределение частоты гаплотипов *HLA - DRB1*DQA1*DQB1 у больных с туберкулезом легких**

Гаплотипы *HLA - DRB1□DQA1*DQB1**	Число пациентов	
	абс	%
HLA - DRB1*01-DQA1*0102-DQB1*0401/02	2	5,9
HLA - DRB1*01-DQA1*0103-DQB1*0301	1	2,9
HLA - DRB1*03-DQA1*0102-DQB1*0602/08	3	8,8
HLA - DRB1*03-DQA1*0201-DQB1*0401/02	1	2,9
HLA - DRB1*04-DQA1*0501-DQB1*0302	1	2,9
HLA - DRB1*04-DQA1*0501-DQB1*0201	6	17,6
HLA - DRB1*07-DQA1*0301-DQB1*0401/02	1	2,9
HLA - DRB1*08-DQA1*0201-DQB1*0602/08	1	2,9
HLA - DRB1*10-DQA1*0201-DQB1*0401/02	1	2,9
HLA - DRB1*11-DQA1*0102-DQB1*0602/08	2	5,9
HLA - DRB1*13-DQA1*0501-DQB1*0201	2	5,9
HLA - DRB1*14-DQA1*0501-DQB1*0201	6	17,6
HLA - DRB1*15-DQA1*0102-DQB1*0602/08	1	2,9
HLA - DRB1*16-DQA1*0501-DQB1*0201	5	14,7
HLA - DRB1*16-DQA1*0401-DQB1*0201	1	2,9

Вышеизложенный материал позволяет сделать заключение, что превалирующие у больных туберкулезом легких гаплотипы HLA-DRB1*04 -DQA1*0501 - DQB1*0201, HLA-DRB1*14 - DQA1*0501 - DQB1*0201, HLA-DRB1*16 - DQA1*0501 - DQB1*0201 обусловливают не только

подверженность к специфической инфекции (что согласуется с данными литературы), но выраженную клиническую картину заболевания.

Изменение цитокинового профиля у пациентов групп сравнения на фоне комплексной терапии отражено в Таблице 26, которая показывает, что концентрация цитокинов ИЛ-1β и ФНО-α у больных имеющих в гене HLA - DRB1 специфичности *01, *07, *08, *10, *15, в гене HLA - DQA1 аллели *0102, *0201, *0301, в гене HLA - DQB1 аллели *0401/02, *0602/08 на фоне лечения имеет тенденцию к снижению, γ-ИНФ сохраняется в высоких концентрациях до четвертого месяца терапии, после снижается до нормальных значений (r = 0,74; p = 0,026). Уровень ИЛ-2 до 5 месяца терапии увеличивается и затем концентрация данного цитокина снижается. В то время как концентрация ИЛ-10 в сыворотке крови больных I-й группы сравнения за весь период лечения имеет тенденцию к нарастанию (r = 0,67; p = 0,051).

Таблица 26 - Концентрация про- и противовоспалительных цитокинов (M±m) у больных имеющих в гене *HLA - DRB1* специфичности *01, *07, *08, *10, *15, в гене HLA - DQA1 аллели *0102, *0201, *0301, в гене HLA - DQB1 аллели *0401/02, *0602/08 на фоне лечения (пг/мл)

Цитокины	Сроки специфической терапии (месяцы)			
	При поступлении	2	4	6
ИЛ-1β	2,39±0,04	2,99±0,02	2,06±0,03	1,91±0,02
ИЛ-2	10,18*±0,21	14,01*±0,10	15,29*±0,12	12,09±0,14
ИЛ-10	8,09*±0,63	15,19*±0,24	15,40±0,33	15,44±0,22
ФНО-α	2,86±0,06	2,88±0,05	1,91±0,02	1,21±0,05
γ-ИНФ	21,01±0,29	24,16±0,31	19,07±0,18	13,99±0,18

Примечание: *-r = 0,67; p <0,05

Изменение цитокинового профиля у пациентов с *04, *13, *14, *16 аллелями HLA - DRB1; с *0501 аллелем HLA - DQA1 и *0201 аллелем HLA - DQB1 в генотипе на фоне комплексной терапии представлено в Таблице 27, которая указывает, что концентрация ИЛ-1β к третьему месяцу лечения увеличивается, затем незначительно снижается, причем, стоит отметить, что концентрация данного цитокина превышает нормальные значения более чем в 1,5 раз на всем этапе лечения. Содержание ФНО-α и ИЛ-2 в сыворотке крови у пациентов этой группы сравнения незначительно возрастает к 3 месяцу терапии и далее также незначительно снижается. Концентрация γ-ИНФ сохраняется в низких концентрациях и имеет тенденцию к снижению.

Таблица 27 - Концентрация про- и противовоспалительных цитокинов (M±m) у больных с *04, *13, *14, *16 аллелями HLA - DRB1; с *0501 аллелем HLA - DQA1 и *0201 аллелем HLA - DQB1 в генотипе на фоне лечения (пг/мл)

Цитокины	Сроки специфической терапии (месяцы)			
	При поступлении	2	4	6
ИЛ-1β	13,30±2,02	14,81±1,89	14,60±2,00	12,49±1,95
ИЛ-2	0,81±0,06	1,14±0,04	0,96±0,04	0,98±0,05
ИЛ-10	1,22±0,24	1,61±0,20	1,94±0,19	1,29±0,20
ФНО-α	16,06±1,59	17,09±1,24	17,00±1,11	16,58±1,44
γ-ИНФ	1,64±0,32	1,59±0,31	1,42±0,28	1,40±0,29

Примечание: *-r = 0,59; p=0,041

Концентрация ИЛ-10 до 5 месяца терапии увеличивается и затем концентрация данного цитокина снижается. (r = 0,59; p = 0,041).

Эффективность специфической химиотерапии туберкулеза органов дыхания у пациентов, имеющих в гене *HLA - DRB1* специфичности *01, *07, *08, *10, *15, в гене *HLA - DQA1* аллели

*0102, *0201, *0301, в гене *HLA - DQB1* аллели *0401/02, *0602/08, нами оценена, как самая высокая, так как купирование клинической симптоматики интоксикационного и бронхолегочного синдромов в 100% случаев происходило в первые два месяца терапии (c^2 =2,17; p <0,05). В эти же сроки лечения рассасывание инфильтративных явлений легочной ткани достигнуто в 80% случаев (c^2 =2,94; p <0,05), закрытие полостей распада в 66,7% (c^2 =3,02; p <0,05), прекращения бактериовыделения в 100% случаев (c^2 =4,28; p <0,05). Концентрация цитокинов ИЛ-1β и ФНО-α у данных больных на фоне лечения имела тенденцию к снижению, γ-ИНФ сохранялся в высоких концентрациях до четвертого месяца терапии, после снижался до нормальных значений (r = 0,74; p = 0,026). Уровень ИЛ-2 до 5 месяца терапии увеличивался и затем постепенно снижался. В то время как концентрация ИЛ-10 в сыворотке крови за весь период лечения имела тенденцию к нарастанию (r = 0,67; p = 0,051). Представляется, что *HLA - DRB1* специфичности *01, *07, *08, *10, *15, в гене *HLA - DQA1* аллели *0102, *0201, *0301, в гене *HLA - DQB1* аллели *0401/02, *0602/08 предопределяют цитокиновый профиль, что в совокупности обеспечивает высокую эффективность лечения.

Эффективность специфической химиотерапии туберкулеза органов дыхания у пациентов с *04, *13, *14, *16 аллелями HLA - DRB1; с *0501 аллелем HLA - DQA1 и *0201 аллелем HLA - DQB1в генотипе, нами оценена, как низкая, так как клиническая симптоматика интоксикационного и бронхолегочного синдромов в 25% и 28,6% случаев соответственно, сохранялась спустя четыре месяца терапии (χ^2 =2,17; p <0,05). Инфильтрация и полостные изменения в легочной ткани сохранялись 6 месяцев терапии. Дисбаланс цитокинов в сторону провоспалительных, соответствующий данному полиморфизму генов, вероятно, обеспечивает, длительно сохраняющиеся, ярко выраженные клинические проявления туберкулеза легких и низкую эффективность терапии.

На основании результатов нашего исследования, учитывая наличие полиморфных генотипов *HLA - DRB1* (*04, *13, *14, *16), *HLA - DQA1* (*0501), *HLA - DQB1*(*0201); *NAT2* (гетерозигота - S2/S3; S1/S2; S3/n; S2/n; S1/S3 (медленные ацетилляторы) и гомозигота - n/n, S1/S1 (быстрые ацетилляторы)), *GSTM1*(0/0) и *GSTT1* (0/0), предлагаем персонализировать клинико-фармакологические подходы к осуществлению контроля эффективности и безопасности следующим образом (Таблица 28).

Таблица 28-Персонализированные клинико-генетические подходы к повышению эффективности и безопасности фармакотерапии туберкулеза органов дыхания

Подход	Гаплотип *HLA - DRB1* (*04, *13, *14, *16), *HLA - DQA1* (*0501), *HLA - DQB1*(*0201)		*NAT2*		*GSTM1*	
	есть	нет	быстрый	медленный	есть	нет
Режим введения ПТП	-	-	дробно	1 р/сут	1 р/сут	дробно
Профилактика НПР	+	-	+	++	-	++
Мониторинг эффективности и безопасности	1 р/14 дней	1 р/мес	1 р/14 дней	1 р/10 дней	1 р/мес	1 р/14 дней

Путь введения при наличии или отсутствии полиморфных аллелей HLA - DRB1 (*14; *16), не имеет принципиального значения, поскольку отражает наличие или отсутствие предрасположенности к более тяжелому течению и прогрессированию туберкулезного процесса. Однако больные туберкулезом легких, носители полиморфных аллелей DRB1 (*14; *16), входят

в группу риска по тяжелому течению туберкулезного процесса и нуждаются в более тщательном клиническом наблюдении и, возможно, усилении дезинтоксикационной терапии. При наличии полиморфных генотипов *HLA - DRB1* (*04, *13, *14, *16), *HLA - DQA1* (*0501), *HLA - DQB1*(*0201) контроль рекомендуем проводить 1 раз в 14 дней, при генотипе *NAT2,* ассоциированном с быстрым метаболизмом, контроль со стороны печеночных ферментов не реже 1 раза в 14 дней; при медленном не реже 1 раза в 10 дней. При делеции генов *GSTM1* контроль эффективности и безопасности рекомендуем осуществлять не реже 1 раза в 14 дней.

При принятии тактического решения в каждом случае врач должен сравнить вероятность риска развития НПР или осложнения, исходя из оценки клинико-лабораторной и рентгенологической симптоматики конкретного пациента. Для оценки вероятности развития НПР на ПТП предлагаем использовать разработанный нами «Способ прогнозирования риска развития нежелательных побочных реакций при лечении туберкулеза легких», представленный нами выше.

При наличии полиморфного генотипа NAT2, ассоциированного с быстрой скоростью метаболических реакций и генетически детерминирующего образование в течение короткого времени высокотоксичных метаболитов, рекомендуем дробное введение ЛС, поскольку с точки зрения обеспечения клинической эффективности считаем подобное введение более рациональным, т.к. оно обеспечивает более стабильное нахождение препарата в сыворотке крови, а сточки зрения профилактики лекарственно-индуцированного поражения печени, в данном случае риск накопления большого количества токсичных метаболитов за короткий промежуток времени будет минимальным.

При наличии генотипа, ассоциированного с медленным метаболизмом NAT2 разовое введение суточной дозы, оправдывает себя с точки зрения безопасности. При этом, предпочтительнее вводить препарат парентерально, для уменьшения объема печеночного метаболизма, и, следовательно, уменьшения риска развития лекарственно-индуцированного поражения печени.

Поскольку GSTM1 экспрессируется в печени и клетках крови, катализирует реакции обезвреживания свободных радикалов, ксенобиотиков эндогенного и экзогенного происхождения, включая продукты жизнедеятельности микобактерий и метаболиты лекарственных препаратов, при генетически обусловленном сохранении синтеза глутатион трансферазы GSTM1, GSTT1, ЛС могут вводиться как перорально, так и парентерально, поскольку детоксицирующая функция печени сохранена. При имеющейся делеции глутатионтрансфераз GSTM1 и GSTT1, препараты лучше вводить парентерально, поскольку механизмы детоксикации, а именно конъюгации и механизмы цитопротекции, за счет активации антиоксидантных систем, в должном объеме отсутствуют, что может приводить к формированию и утяжелению синдрома интоксикации, а также проявлению синдрома цитотоксичности.

При сохранении синтеза глутатионтрансфераз GSTM1, GSTT1 типов суточная доза противотуберкулезных препаратов может вводится однократно, при имеющейся делеции предпочтительнее дробно, для уменьшения ксенобиотической нагрузки на клетки печени.

Медикаментозная профилактика НПР, включающая дезинтоксикационную терапию, антигистаминные средства, гепато-, вазо-, нейропротективную и антиоксидантную терапию и симптоматические средства должны назначаться всем пациентам с полиморфными вариантами *HLA - DRB1* (*04, *13, *14, *16), *HLA - DQA1* (*0501), *HLA - DQB1*(*0201) при назначении изониазида пациентам с генотипом NAT2, ассоциированном с быстрым метаболизмом ПТП, акцент должен быть сделан на парентеральных гепатопротекторах с доказанным профилем эффективности/безопасности с целью предотвращения развития лекарственно-индуцированного поражения печени. При делеционном типе носительства глутатионтрансфераз должна быть обеспечена клинически эффективная дезинтоксикационная терапия с первых дней стационарного лечения, включая препараты антиоксидантного и метаболического действия.

Согласно приказам №109 от 21.03.2003 г., № 951 от 29.12.2014 г., Федеральных клинических рекомендаций по диагностике и лечению туберкулеза органов дыхания 2014 г.; Концепция химиотерапии и этиологической диагностики туберкулеза в РФ на современном

этапе, Москва 2014 г., клинический анализ крови, мочи, биохимическое исследование крови (АЛТ, АСТ, билирубин, тимоловая проба, щелочная фосфатаза, протеинограмма, липидный спектр, креатинин, мочевина), ЭКГ, консультация ЛОР-врача, окулиста, с целью мониторинга эффективности и безопасности лечения, осуществляется 1 раз в месяц.

Согласно результатам нашего исследования, учитывая наличие полиморфных генотипов HLA - DRB1 (*14; *16), NAT2, GSTM1 и T1, рекомендуем персонализировать клинико-фармакологические подходы и к осуществлению контроля эффективности и безопасности.

При наличии полиморфных генотипов HLA - DRB1 (*14; *16) контроль рекомендуем проводить 1 раз в 14 дней, при генотипе NAT2, ассоциированном с быстрым метаболизмом изониазида, контроль со стороны печеночных ферментов не реже 1 раза в 10 дней; при медленном не реже 1 раза в 14 дней. При делеции генов GSTM1 контроль эффективности и безопасности рекомендуем осуществлять не реже 1 раза в 10 дней, при делеционном генотипе GSTT1 не реже 1 раза в 14 дней.

В случае наличия непереносимости одного из препаратов основного ряда ПТП, согласно «Концепция химиотерапии и этиологической диагностики туберкулеза в РФ на современном этапе, Москва 2014 г.», препарат должен быть заменен на два препарата резерва. Согласно результатам нашего исследования, при наличии делеционных генотипов GSTM1, GSTT1, непереносимости или наличия лабораторно подтвержденной лекарственной устойчивости МБТ к препарату основной группы, замена на два резервных должна осуществляться исходя из особенностей метаболизма ПТП. Парентеральные аминогликозиды и фторхинолоны последнего поколения имеют преимущество в выборе, ввиду наименьшей заинтересованности метаболических систем организма в их биотрансформации и элиминации.

Апробация разработанных протоколов персонализированного лечения проведена нами у 60 пациентов, имеющих наследственно-обусловленную предрасположенность к возникновению НПР при ПТП, подтвержденную результатами нашего исследования (главы диссертационного исследования 3.2 и 3.3): медленных ацетиляторов *NAT2* - гетерозиготы (S2/S3; S1/S2; S3/n; S2/n; S1/S3) – 30 человек и 30 пациентов с делеционным типом *GSTM1*.

Из 30 человек, медленных метаболизаторов *NAT2,* 15 пациентов получали суточную дозу ПТП дробно, 15 – однократно. Полученные результаты свидетельствуют об обоснованности разработанных нами протоколов лечения. У 2 (13,3%) пациентов с генотипом *NAT2,* ассоциированным с медленным метаболизмом (n=15), получавших ПТП 1 раз в сутки, НПР токсико-аллергического характера определена на 14 сутки терапии, тогда как у пациентов этой же группы, но получавших ПТП дробно, НПР возникла уже на 3 сутки лечения у 1 (6,7%) больного, на 9 сутки – у 3 (20%), и на 11 – 5 (33,3%) соответственно (χ^2=1,043; $p<0,05$) (Рисунок 14 а, б).

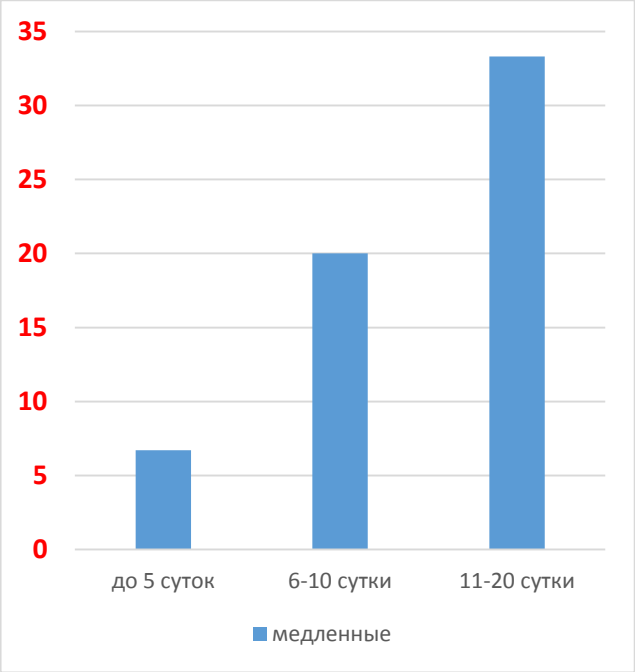

Рисунок 14 а - Частота возникновения НПР при дробном введении ПТП у медленных метаболизаторов NAT 2 (%)

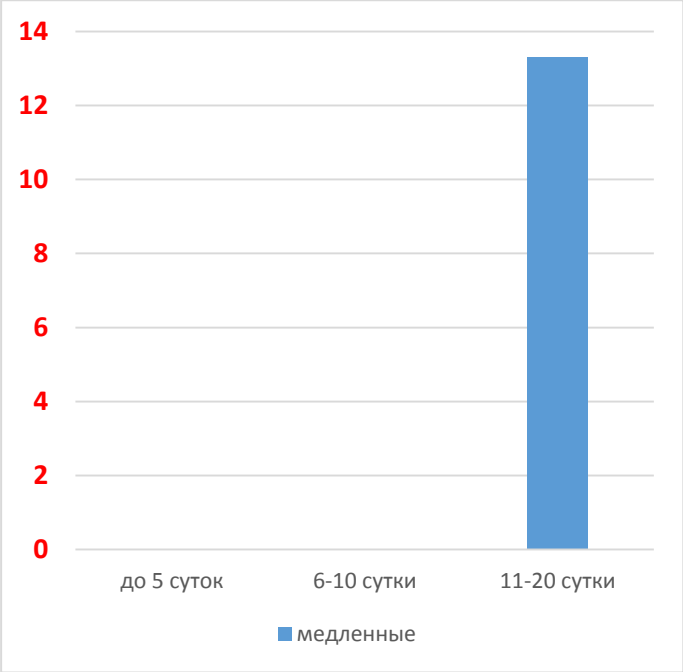

Рисунок 14 б - Частота возникновения НПР при однократном введении ПТП у медленных метаболизаторов NAT 2 (%)

У 15 больных с делеционным вариантом *GSTM1*, при однократном приеме ПТП симптомы интоксикации уменьшились через 2 недели у 2 (13,3%) пациентов и через 1 месяц – у 4 (26,7%) человек, у одного пациента симптомы интоксикации сохранялись более одного месяца (6,6%). У пациентов этой же группы, но получавших ПТП дробно, симптомы интоксикации через 1 неделю уменьшились у 6 (40%) пациентов, через 2 недели у 5 (33,3%) и через 1 месяц – у 2 (13,3%) (χ^2 =1,029; $p<0,05$) (Рисунок 15 а, б).

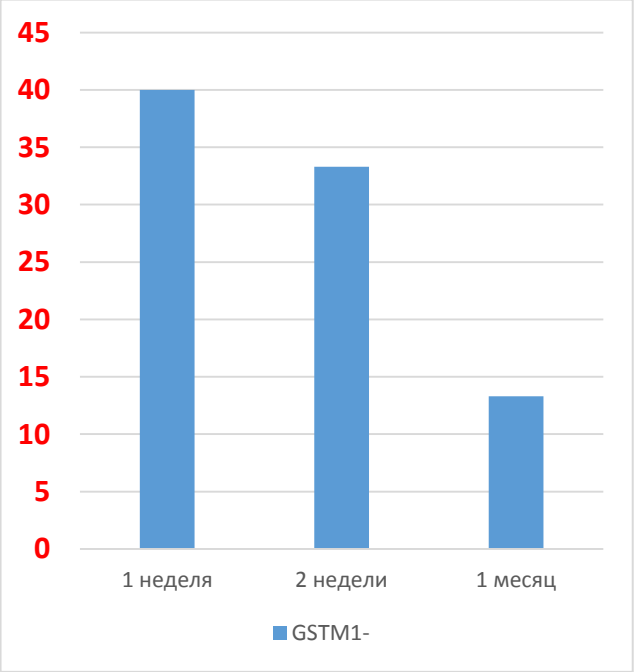

Рисунок 15 а – Уменьшение симптомов интоксикации при дробном введении ПТП у пациентов с делеционным вариантом глутатионтрансферазы М (%)

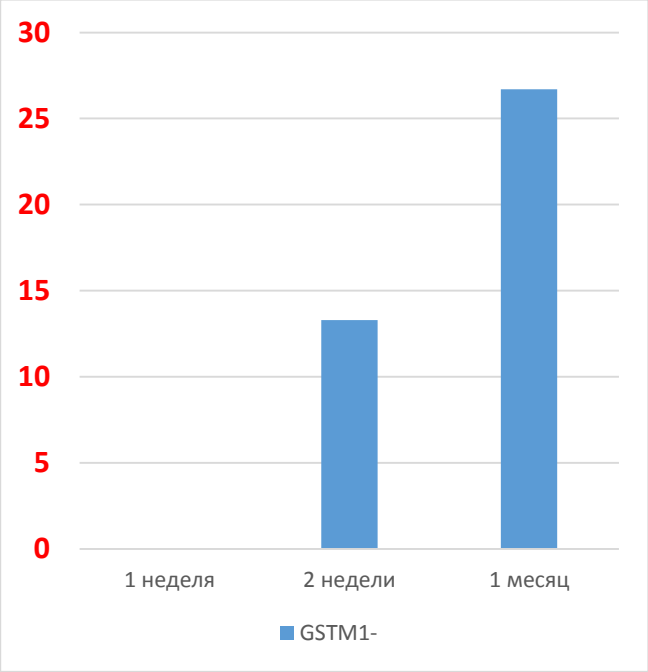

Рисунок 15 б – Уменьшение симптомов интоксикации при однократном введении ПТП у пациентов с делеционным вариантом глутатионтрансферазы М (%)

Таким образом, применение разработанных нами персонализированных алгоритмов назначения ПТП в клинической практике, продемонстрировало свою состоятельность и обоснованность. У пациентов, получающих лечение туберкулеза легких с учетом своих фармако- и иммуногенетических, наследственных особенностей симптомы интоксикации уменьшались статистически значимо у большинства пациентов к 3-4 неделе стационарного лечения, а частота развития нежелательных побочных эффектов была сопоставимо меньше, чем у пациентов, получающих ПТП по традиционным схемам ($p<0,05$).

ВЫВОДЫ

1. У пациентов, больных туберкулезом легких, проживающих в Астраханском регионе обнаружена высокая частота встречаемости (69%, $r>0,7$; $\chi^2=2,852$; $p = 0,02$) полиморфных вариантов генов биотрансформации, предопределяющих эффективность и безопасность специфической химиотерапии.
2. Наиболее неблагоприятным маркером тяжелого течения туберкулеза органов дыхания является одновременная делеция генов *GSTM1, GSTT1*, что встречалось у 7% (OR=9,12, ДИ 85%) пациентов.
3. Изучение генов иммунного ответа *HLA-DRB1, HLA-DQA1, HLA-DQB1* у больных туберкулезом легких выявило прогностически неблагоприятную значимость 04*,14*,16* аллелей гена DRB1; 0501* аллеля DQA1, 0201* аллеля DQB1 в плане предикторов прогрессирующего течения специфического процесса ($r > 0,7$; $p < 0,02$).
4. Обнаружена корреляционная зависимость между предикторами развития туберкулеза органов дыхания и концентрацией про- и противовоспалительных цитокинов в сыворотке крови. Концентрация провоспалительных цитокинов – ФНО-α, ИЛ 1-β превышала референсные значения в 2 и более раз у пациентов носителей 04*,14*,16* аллелей гена DRB1; 0501* DQA1, 0201* аллеля DQB1, тогда как концентрация противовоспалительных цитокинов (ИНФ-γ, ИЛ-2, ИЛ-10) была резко снижена ($r=0,91$; $p<0,01$).
5. У носителей трехлокусного гаплотипа, содержащего 04*,14*,16* аллелей гена *DRB1*; 0501* *DQA1*, 0201* клиническая картина характеризовалась выраженной интенсивностью интоксикационного, бронхолегочного синдромов ($r=0,75$; $p<0,01$).
6. Высокая эффективность лечения и удовлетворительная переносимость специфической ПТП определена у пациентов с гомозиготным генотипами *GSTM1* и *GSTT1* ($x^2=6,01$; $p<0,05$). При делеции одного или одновременно двух генов GSTM1 и GSTT1 и при носительстве медленного аллеля NAT2 частота нежелательных побочных реакций достигает 80%.
7. У носителей трехлокусного гаплотипа, содержащего 04*,14*,16* аллелей гена *DRB1*; 0501* *DQA1*, 0201* отмечалась низкая эффективность специфической химиотерапии, что подтверждалось данными рентгенологической симптоматики и длительно сохраняющимися высокими концентрациями провоспалительных цитокинов в сыворотке крови ($x^2=2,17$; $p<0,05$).
8. На основании проведенного генетического тестирования, данных комплексного клинико-инструментального и лабораторного обследования пациентов, страдающих туберкулезом органов дыхания, разработаны и клинически апробированы подходы персонализированного лечения, позволяющие повысить эффективность терапии и уменьшить количество нежелательных побочных реакций ($r=0,84$; $\chi^2 =2,17$ $p<0,05$).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. При наличии полиморфных генотипов *HLA - DRB1* (*04, *13, *14, *16), HLA - DQA1 (*0501), *HLA - DQB1*(*0201); *NAT2* (гетерозигота - S2/S3; S1/S2; S3/n; S2/n; S1/S3 (медленные ацетилляторы) и гомозигота - n/n, S1/S1 (быстрые ацетилляторы)), *GSTM1*(0/0) и *GSTT1* (0/0), рекомендуется персонализировать клинико-фармакологические подходы к осуществлению контроля эффективности и безопасности ПТП.

2. У пациентов с сохраненной лекарственной чувствительностью МБТ при наличии генотипа, ассоциированного с быстрым метаболизмом NAT2, рекомендуется дробное введение ЛС. При наличии генотипа, ассоциированного с медленным метаболизмом NAT2, возможно разовое введение суточной дозы изониазида.
3. При генетически обусловленном сохранении синтеза глутатион-S- трансферазы M1 и T1, ЛС могут вводиться как перорально, так и парентерально. При делеции глутатионтрансфераз препараты лучше вводить парентерально.
4. При наличии полиморфных генотипов *HLA - DRB1* (*04, *13, *14, *16), *HLA - DQA1* (*0501), *HLA - DQB1*(*0201) контроль за проводимым лечением рекомендуем проводить 1 раз в 14 дней, при генотипе *NAT2,* ассоциированном с быстрым метаболизмом, контроль со стороны печеночных ферментов не реже 1 раза в 10 дней; при медленном не реже 1 раза в 14 дней. При делеции генов *GSTM1* контроль эффективности и безопасности рекомендуем осуществлять не реже 1 раза в 10 дней, при делеционном генотипе *GSTT1* не реже 1 раза в 14 дней.
5. При сохранении синтеза глутатионтрансфераз T1 и M1 типов суточная доза противотуберкулезных препаратов вводится однократно, при имеющейся делеции - дробно.
6. Медикаментозная профилактика НПР, включающая дезинтоксикационную терапию, антигистаминные средства, гепато-, вазо-, нейропротективную, антиоксидантную терапию и симптоматические средства должна назначаться всем пациентам с полиморфными вариантами *HLA - DRB1* (*04, *13, *14, *16), *HLA - DQA1* (*0501), *HLA - DQB1*(*0201); при назначении изониазида пациентам с генотипом NAT2, ассоциированном с медленным метаболизмом ПТП.
7. При делеционном типе носительства глутатионтрансфераз должна быть обеспечена клинически эффективная дезинтоксикационная терапия с первых дней стационарного лечения, включая препараты антиоксидантного и метаболического действия.

Список работ, опубликованных по теме диссертации:

1. Степанова, Н.А., Стрельцова Е.Н., Галимзянов Х.М., Кантемирова Б.И. Нежелательные побочные реакции на противотуберкулезные препараты основного ряда // Туберкулёз и болезни легких. - 2016. - № 5. - С. 42-45.
2. Степанова, Н.А., Галимзянов Х.М., Кантемирова Б.И. Синдром интоксикации у больных туберкулезом легких в зависимости от полиморфизма генов системы глутатионтрансфераз // Журнал Инфектологии. - 2017. - № 9. - С. 13-16.
3. Степанова, Н.А., Кантемирова Б.И., Галимзянов Х.М. Особенности рентгенологической картины туберкулеза органов дыхания при полиморфизме гена HLA-DRB1 в зависимости от концентрации про- и противовоспалительных цитокинов // Пермский медицинский журнал,2018;35(2):11-18.
4. Степанова, Н.А., Галимзянов Х.М., Чернышова А.Х, Кантемирова Б.И., Алиева З.Г. Перспективы фармакогенетического тестирования для разработки алгоритмов персонализированного лечения туберкулеза органов дыхания в Астраханском регионе// Антибиотики и химиотерапия. - 2015. - Т.60, №9 - 10. - С. 29-32.
5. Степанова, Н.А., Стрельцова Е.Н., Кантемирова Б.И. Нежелательные побочные реакции при лечении по 2 режиму химиотерапии больных туберкулёзом легких// Туберкулёз и болезни лёгких. - 2015. - № 6. - С. 145-146.
6. Степанова, Н.А., Галимзянов Х.М., Кантемирова Б.И. Полиморфизм гена N-ацетилтрасферазы (NAT2) у пациентов с туберкулезом органов дыхания // Медицинский альманах. - 2016. - №3. - С. 118-120.
7. Стрельцова, Е.Н., Степанова Н.А. Клинико-рентгенологическая характеристика больных туберкулёзом лёгких, выделяющих лекарственно-устойчивые штаммы M.tuberculosis // Астраханский медицинский журнал. - 2010. - Т5, №3. - С. 101-104.
8. Стрельцова, Е.Н., Степанова Н.А. Распространенность лекарственно-устойчивого туберкулёза лёгких в Астраханской области // Туберкулёз и болезни лёгких. - 2011. - № 5. - С. 178-179.

9. Стрельцова, Е.Н., Степанова Н.А. Эффективность лечения больных туберкулёзом лёгких, вызванного лекарственно-устойчивыми штаммами M. tuberculosis//Астраханский медицинский журнал. - 2011. - Т6, №3. - С. 203-205.
10. Стрельцова, Е.Н., Степанова Н.А., Кобзева Н.Т. Новый кожный тест Диаскинтест в работе участкового фтизиатра // Астраханский медицинский журнал. - 2012. - Т7, №1. - С. 90-93.
11. Стрельцова, Е.Н., Степанова Н.А. Диаскинтест®в дифференциальной диагностике первичного инфицирования микобактериями туберкулеза и поствакцинальной аллергии у детей и подростков // Туберкулёз и болезни лёгких. - 2013. - № 6. - С. 87-88.
12. Рыжкова, О.А., Стрельцова Е.Н., Степанова Н.А. Частота встречаемости аллергических побочных реакций на противотуберкулезные препараты у больных туберкулёзом лёгких // Аллергология и иммунология. - 2013. - Т14, № 3. - С. 45-46.
13. Степанова, Н.А., Стрельцова Е.Н., Курамшин Д.А., Вирина Е.Б. Приверженность к лечению у впервые выявленных больных туберкулёзом лёгких // Астраханский медицинский журнал. - 2013. - Т, №3. - С. 130-132.
14. Степанова, Н.А., Стрельцова Е.Н., Галимзянов Х.М., Кантемирова Б.И. Нежелательные побочные эффекты на противотуберкулёзные препараты у впервые выявленных больных туберкулёзом легких // Астраханский медицинский журнал. - 2014. - Т, № 4. - С. 66-71.
15. Степанова, Н.А., Галимзянов Х.М., Кантемирова Б.И., Жидовинов Д.А., Курамшин Д.А. Полиморфизм генов системы глутатионтрансфераз и выраженность интоксикационного синдрома больных туберкулезом легких // ARCHIV EUROMEDICA. - 2015. - №2. - С. 21-23
16. Степанова, Н.А., Галимзянов Х.М., Кантемирова Б.И., Попова Н.А. Полиморфизм гена HLA-DRB1 у впервые выявленных больных туберкулезом легких в Астраханском регионе // Вестник Ивановской медицинской академии. - 2017. - Т.22, № 1. - С. 21-24.
17. Степанова, Н.А., Галимзянов Х.М., Кантемирова Б.И. Определение TNF-α, IL-1β у впервые выявленных пациентов с различными клиническими формами туберкулеза легких в Астраханской области // Иммунопатология, аллергология, инфектология. - 2016. - № 2. - С. 74-77.
18. Степанова, Н.А., Галимзянов Х.М., Кантемирова Б.И. Клиникорадиологическая характеристика пациентов с почечным туберкулезом // ARCHIV EUROMEDICA. - 2018. - №1. - С. 83-85.
19. Степанова, Н.А., Стрельцова Е.Н., Голубкина С.А. Способ прогнозирования развития лекарственно-устойчивого туберкулеза лёгких. Патент РФ№2434582 С1. -(2011.- №33,опубл.27.11.11.)
20. Степанова, Н.А., Стрельцова Е.Н., Кантемирова Б.И., Галимзянов Х.М. Способ прогнозирования риска развития нежелательных побочных реакций при лечении туберкулёза легких Патент РФ № 2591615 № 2014147541/20 (076453) от 25.11.14 г.
21. Стрельцова, Е.Н., Степанова Н.А. Фторхинолоны в лечении больных туберкулёзом лёгких с высоким риском развития ЛУ M.tuberculosis // Материалы VIII межрегиональной конференции «Лекарство и здоровье человека». - Астрахань, - 2009. - С. 24-26.
22. Стрельцова, Е.Н., Степанова Н.А. Левофлоксацин в лечении лекарственно-устойчивого туберкулёза лёгких // Материалы IX межрегиональной научно-практической конференции «Лекарство и здоровье человека». - Астрахань,- 2010. - С. 20-21.
23. Стрельцова, Е.Н., Рыжкова О.А., Степанова Н.А., Беспалова А.О. Особенности туберкулёза лёгких у больных выделяющих лекарственно-устойчивые штаммы M. Tuberculosis // Материалы Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Совершенствование медицинской помощи больным туберкулёзом», г. С.- Петербург, - 2010. - С. 14-15.
24. Степанова, Н.А., Стрельцова Е.Н. Клинические аспекты лекарственно-устойчивого туберкулёза лёгких // Материалы 87-й научно-практической конференции сотрудников медицинской академии г. Астрахань, - 2010. - С. 22-23.

25. Стрельцова, Е.Н., Степанова Н.А. Прогнозирование развития лекарственно-устойчивого туберкулёза лёгких / Методические рекомендации. - Астрахань, 2012. – 39 с.
26. Стрельцова, Е.Н., Степанова Н.А. Лекарственно-устойчивый туберкулёз лёгких в Астраханской области / Монография, Астрахань. - 2013.- 52 с.
27. Степанова, Н.А., Стрельцова Е.Н., Галимзянов Х.М., Кантемирова Б.И. Полиморфизм генов N-ацетилирования (NAT-2) и клинико-рентгенологические особенности течения туберкулеза легких // Материалы Второй международной заочной научно-практической конференции «Туберкулез –глобальная катастрофа человечества, г. Ростов-на-Дону. - 2015. - С. 45-47.
28. Степанова, Н.А., Галимзянов Х.М., Кантемирова Б.И. Распространенность туберкулеза легких, вызванного лекарственно-устойчивыми штаммами M.tuberculosis в Астраханской области // Материалы II Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Социально-значимые и особо опасные инфекционные заболевания» г. Сочи. - 2015. - С. 12-14.
29. Степанова, Н.А., Стрельцова Е.Н., Сайфулин М.Х. Нежелательные побочные реакции на фоне IV режима химиотерапии пациентов с туберкулезом легких// Материалы XIV научно-практической конференции с международным участием «Лекарство и здоровье человека» г. Астрахань, - 2015, Астраханский госпитальный вестник № 1. -С.74-75.
30. Степанова, Н.А., Галимзянов Х.М., Кантемирова Б.И., Попова Н.А. Клинико-рентгенологические особенности течения туберкулеза легких в зависимости от полиморфизма генов N-ацетилирования (NAT-2) // Материалы XIV научно-практической конференции с международным участием «Лекарство и здоровье человека» г. Астрахань, 2015, Астраханский госпитальный вестник № 2. - С. 99-100.
31. Степанова, Н.А., Галимзянов Х.М., Кантемирова Б.И. Лекарственно-индуцированное поражение печени на фоне специфической химиотерапии у больных туберкулезом легких при полиморфизме генов N-ацетилтрансферазы второго типа (NAT-2) // Материалы XIV научно-практической конференции с международным участием «Лекарство и здоровье человека» г. Астрахань, 2015, Астраханский госпитальный вестник № 2. - С. 79-82.
32. Степанова, Н.А., Чернышова А.Х, Кантемирова Б.И. Распределение полиморфных аллелей генов ферментов метаболизма лекарственных препаратов как предикторов вариабельности эффективности и безопасности терапии // Новая наука: от идеи к результату ISSN 2412-9755,2015. - № 6-2. - С. 33-36.
33. Степанова, Н.А., Чернышова А.Х, Тимофеева Н.В. Современные проблемы фармакотерапии туберкулеза// Новая наука: от идеи к результату ISSN 2412-9755, 2015. - № 6-2.-С.36-38.
34. Степанова, Н.А., Кантемирова Б.И., Вирина Е.Б. Генетические предикторы формирования нежелательных побочных эффектов противотуберкулезных препаратов: фокус на полиморфизм глутатионтрансфераз// Новая наука: от идеи к результату ISSN 2412- 9755.- 2015. - № 6-2. - С. 29-31.
35. Степанова, Н.А., Курамшин Д.А., Вирина Е.Б., Бузина Н.Е. Туберкулез легких, вызванный лекарственно-устойчивыми M. tuberculosis complex в Астраханском регионе Материалы Второй международной заочной научно-практической конференции «Туберкулез – глобальная катастрофа человечества - 2015» г. Ростов-на-Дону, 2015. - С. 22-23.
36. Степанова, Н.А., Кантемирова Б.И., Вирина Е.Б. Распространенность туберкулеза легких, вызванного МЛУ штаммами M. Tuberculosis// Новая наука: от идеи к результату ISSN 2412-9755, 2015. - № 6-2. - С. 31-33.
37. Степанова, Н.А., Кантемирова Б.И., Касимова Н.Б. Продукция провоспалительных цитокинов (IL-1β, TNF-α) у впервые выявленных пациентов с туберкулезом органов дыхания с сопутствующей социально-значимой патологией // Новая наука: современное состояние и пути развития ISSN 2412-9712,2016. - № 9-2. - С. 57-60.

38. Степанова, Н.А., Кантемирова Б.И., Бузина Н.Е. Особенности клинического течения туберкулеза легких в зависимости от полиморфизма гена HLA-DRB1 // Новая наука: от идеи к результату ISSN 2412-9755, 2016. - № 10-2. - С. 37-40.
39. Степанова, Н.А., Кантемирова Б.И., Давыдов Д.В. Нежелательные побочные реакции на противотуберкулезные препараты, используемые при первом режиме химиотерапии у больных туберкулезом легких // Новая наука: современное состояние и пути развития ISSN 2412-9712, 2016. - № 7. - С. 30-34.
40. Степанова, Н.А., Кантемирова Б.И., Давыдова Т.Н. Эффективность химиотерапии у пациентов с туберкулезом легких, вызванным лекарственно-устойчивыми M. tuberculosis // Новая наука: современное состояние и пути развития ISSN 2412-9712, 2016. - № 7. - С. 34-37.
41. Степанова, Н.А., Курамшин Д.А., Бузина Н.Е. Перикардит, вызванный микобактерией туберкулеза (клиническое наблюдение) // Новая наука: современное состояние и пути развития ISSN, 2017. - № 3. - С. 41-44.
42. Степанова, Н.А., Кантемирова Б.И., Ганюшкина Ю.И., Курамшин Д.А. Роль делеционных вариантов генов GSTM1 и GSTT1 на выраженность синдрома интоксикации у больных туберкулезом легких // Международный научный Журнал «Символ Науки», 2017. - №7.- С. 87-90.
43. Степанова, Н.А., Курамшин Д.А, Бузина Н.Е. Генерализованный туберкулез (случай из практики) // Символ науки. - 2018. - №11. - С. 97-101.

Список сокращений и условных обозначений

АБП ШСД – антибактериальные препараты широкого спектра действия
АГ – антиген
АЛТ – аланинтрансфераза
АСТ – аспартаттрансфераза
АТ – антитело
ВОЗ – Всемирная Организация Здравоохранения
ВЛУ – вторичная лекарственная устойчивость
ИЛ-2 – интерлейкин – 2
ИЛ-10 – интерлейкин – 10
γ-ИНФ – γ-интерферон
ИФТ – интенсивная фаза терапии
ИФА – иммуноферментный анализ
ЛУ ТБ – лекарственно-устойчивый туберкулёз лёгких
ЛЧ ТБ – лекарственно-чувствительный туберкулёз лёгких
МБТ – микобактерии туберкулёза
М – монорезистентность
МЛУ – множественная лекарственная устойчивость
НМБТ – нетуберкулезные микобактерии
ОАК – общий анализ крови
ОАМ – общий анализ мочи
ОБ – общий белок
ОБб – общий билирубин
ОЛС – общелечебная сеть
П – полирезистентность
ПБ – прямой билирубин
ПЛУ – первичная лекарственная устойчивость
ППД-Л – очищенный туберкулин
ПТП – противотуберкулёзные препараты
ПЦР – полимеразная цепная реакция
РХТ – режим химиотерапии

ТБ - туберкулез
ТП – тимоловая проба
ФБС – фибробронхоскопия
ФЛГ - флюорография
ФПТ – фаза продолжения терапии
ФНО – фактор некроза опухоли
ХТ – химиотерапия
ШЛУ – широкая лекарственная устойчивость
Amik - амикацин
Cap - капреомицин
Cs – циклосерин
CV – каверны легочной ткани
E - этамбутол
Fq – фторхинолоны
GSTM1 – глутатионтрансфераза M1
GSTT1 – глутатионтрансфераза T1
H - изониазид
K - канамицин
Lflx - левофлоксацин
Mflx – моксифлоксацин
NAT-2 – N-ацетилтрансфераза 2
Oflx - офлоксацин
Pas – парааминосалициловая кислота
Pt - протионамид
R - рифампицин
S - стрептомицин
Z - пиразинамид

Заказ № Объем п.л. Тираж 100 экз.

Выходные данные типографии