

Инфекционные болезни, иммунология, иммуноterapia



УДК [615+577.21]:616-002.5:615.28

П. Б. Антоненко, В. И. Кресюн

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЛЕЧЕНИЯ ТУБЕРКУЛЕЗА ЛЕГКИХ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ГЕНОТИПА CYP2C9

*Одесский национальный медицинский университет,
65026, пер. Валиховский, 2, тел. 8-(048)-723-33-24, г. Одесса*

Резюме

Цель работы – изучить особенности течения впервые диагностированного туберкулеза легких (ТБ) во время стационарного этапа лечения согласно полиморфизма генотипа цитохрома P-450 2C9 (CYP2C9).

Было проанализировано медицинские карты 83 больных с ТБ при завершении стационарного лечения в Одесском областном противотуберкулезном диспансере на протяжении 2012 года с учетом генотипа CYP2C9.

В начале лечения у больных с генотипом *1/*1 почти в два раза чаще отмечались признаки деструкции легких, чем у носителей генотипа *1/*2, *1/*3. При выписке наилучшие результаты противотуберкулезной терапии отмечались у носителей генотипа *2/*3, *3/*3, который ассоциировался с медленным метаболизмом изониазида и рифампицина. Мультирезистентная форма ТБ чаще развивалась у больных с генотипом *1/*1. Таким образом, определение генотипа CYP2C9 у больных с ТБ может полезным в качестве предиктора течения и исхода лечения ТБ.

Ключевые слова: туберкулез, CYP2C9, лечение, исход.

P. B. Antonenko, V. I. Kresyun

EFFECTIVENESS OF PULMONARY TUBERCULOSIS TREATMENT ACCORDING TO CYP2C9 GENOTYPE

Odessa National Medical University, Odessa

Summary

Aim of research: to detect the peculiarities of primary pulmonary tuberculosis (TB) course during in-patient treatment according to polymorphism of cytochrome P-450 2C9 (CYP2C9) genotype.

Analysis of medical histories of 83 patients with primary pulmonary tuberculosis at the end of the hospital treatment in Odessa regional antituberculosis dispensary was conducted with consideration of CYP2C9 genotype in 2012 year.

At the beginning of the treatment TB-patients with genotype *1/*1 almost in two times more had signs of pulmonary destruction than carriers of *1/*2, *1/*3 genotype. At the discharge from the hospital the best results of anti-TB treatment can be seen in carriers of *2/*3, *3/*3 genotype that associated with slow metabolism of isoniazid and rifampicin. Multidrug resistant tuberculosis more frequently developed in patients with *1/*1 genotype. Thus, detection of CYP2C9 genotype in TB-patients can be useful as predictor of the course and outcomes of TB-treatment.

Key words: tuberculosis, CYP2C9, treatment, outcome.

На сегодняшний день туберкулез (ТБ), или белая чума, остается главной причиной смерти от инфекционных заболеваний в Украине. Несмотря на определенные позитивные сдвиги – снижение заболеваемости ТБ за период 2006–2011 гг. на 19,2% с 83,2 до 67,2 на 100 тыс. населения [1, 2], все еще сохраняется высокий уровень мультирезистентного туберкулеза [3].

Известно, что эффективность лечения многих заболеваний зависит от генетических особенностей

человека, в частности от полиморфизма генов детоксикации ксенобиотиков [4, 5]. Среди генов биотрансформации важное значение имеет ген цитохрома P-450 2C9 (CYP2C9) [6]. Ранее было показано, у больных ТБ с генотипом *2/*3 и *3/*3 отмечается наиболее высокая концентрация рифампицина [7, 8]. Поэтому следующим этапом было изучение эффективности лечения больных туберкулезом легких с учетом генотипа CYP2C9.

Цель исследования – изучить состояние больных с впервые диагностированным туберкулезом легких на момент начала и при завершении стационарного лечения с учетом полиморфизма CYP2C9.

Материалы и методы

Был проведен анализ медицинских карт 83 больных с впервые диагностированным ТБ легких при завершении стационарного лечения в Одесском областном противотуберкулезном диспансере в 2012 г. Учитывали диагноз в начале и при завершении стационарного лечения, в частности характеристику туберкулезного процесса, наличие бактериовыделения и т.д. Все больные туберкулезом, согласно ДОТС-стратегии, получали стандартную терапию.

В начале лечения у больных ТБ определяли генотип CYP2C9 с помощью полимеразно-цепной реакции (ПЦР) и эндонуклеазного анализа по методу Sullivan-Klose T.H., et al., 1996 [8]. Обработку статистических данных проводили с использованием Microsoft Excel и программы «Primer Biostatistica».

Результаты и обсуждение

Согласно генотипу CYP2C9 67,5% больных туберкулезом были носителями генотипа *1/*1; 27,7% – генотипа *1/*2 или *1/*3 и, наконец, 4,8% – генотипа *2/*3; *3/*3. Согласно литературным данным, носителей генотипа *1/*1 можно отнести к быстрым метаболизаторам (RM), генотипов *1/*2; *1/*3 – к умеренным метаболизаторам (IM) и генотипов *2/*3; *3/*3 – к медленным метаболизаторам (SM) [9].

Как в начале, так и при завершении стационарного лечения у большинства RM и IM наблюдалась инфильтративная форма туберкулезного процесса (69,6% и 56,5% соответственно). В тоже время среди SM большинство, а именно 3/4 составляли пациенты с диссеминированной формой заболевания, что превышало соответствующий показатель RM ($p < 0,05$; $\chi^2 = 5,12$ при критическом значении тут и дальше 1,988). При этом очаговая форма туберкулеза отмечалась у 23,2% RM и 32,4% IM.

Вовлечение в туберкулезный процесс обоих легких наблюдалось у 75,0% SM, в то же время среди IM и RM двухсторонний процесс наблюдался у 47,8% и 35,7% соответственно (таблица). Среди RM процессы распада и обсеменения отмечались у 23,2% и 30,4% соответственно. В тоже время среди IM указанные процессы наблюдались у 4,3% и 39,1% соответственно. Таким образом, среди носителей генотипа RM процессы распада встречались в 5,4 раз чаще, чем у носителей генотипов IM ($\chi^2 = 3,97$). У носителей исключительно вариантных аллелей – SM – указанные процессы вообще отсутствовали, отмечались исключительно процессы инфильтрации, которые наблюдались вдвое чаще, чем у носителей генотипа RM ($\chi^2 = 4,29$).

В начале стационарного лечения независимо от генотипа по данным микроскопии бактериовыделение отмечалось приблизительно у половины больных. Согласно культурального метода (посева) 62,5% RM, 65,2% IM и четверть SM являлись бактериовыделителями. Таким образом, в начале лечения пациенты с генотипом RM чаще характеризовались явлениями деструкции и распада в легочной ткани, чем носители других генотипов.

Длительность стационарного лечения достоверно не отличалась между группами и составляла $112,5 \pm 8,7$ дней для RM, $100,7 \pm 10,5$ дней для IM и $86,7 \pm 11,6$ дней для SM.

Независимо от генотипа соотношение пациентов с поражением одного или обоих легких практически не изменилось на протяжении стационарного лечения (таблица). В результате проведенного стационарного лечения количество пациентов с генотипами RM или IM явления инфильтрации снизились в 6,5 ($\chi^2 = 22,04$) или 13,1 раз ($\chi^2 = 14,79$) соответственно, при этом у носителей генотипа SM вообще исчезли процессы инфильтрации ($\chi^2 = 8,00$) (таблица). Количество больных с генотипом RM, имеющие признаки распада легочной ткани уменьшилось в 2,6 раз ($\chi^2 = 4,24$), с явлениями обсеменения – в 16,9 раз ($\chi^2 = 16,95$), при этом у носителей двух других групп явления обсеменения прекратились вообще. В то же время явления рассасывания и уплотнения легочной ткани наблюдались у 82,1% RM, 91,4% IM и 100% SM.

На момент завершения лечения среди RM несколько чаще регистрировался мультирезистентный туберкулез (одновременная устойчивость M.tuberculosis и к изониазиду, и к рифампицину), чем у IM (31,8% против 7,7%; $p > 0,05$). Данные о мультирезистентности возбудителя туберкулеза на момент поступления трудно считать информативными в связи с малым количеством данных, т.к. согласно нормативной базе, которая регламентирует лечение туберкулеза в Украине, лишь небольшая часть культур, полученных от больных, с впервые диагностированным туберкулезом, проверяется на лекарственную устойчивость.

По данным микроскопии бактериовыделение к моменту выписки из стационара отсутствовало у 100% SM и IM, а также у 98,2% RM (рисунок). При этом прекращение бактериовыделения произошло у 96,2% RM, а также у 100% IM и SM. При этом длительность конверсии бактериовыделения составила 52–56 дней. Согласно данным культурального метода (посева), при завершении стационарного лечения бактериовыделение имело место приблизительно у 35,7% носителей генотипа RM, у 56,5% – генотипа IM и четверти больных с генотипом SM. Прекращение бактериовыделения наблюдалось несколько чаще и быстрее у носителей генотипа RM, чем пациентов с генотипом IM – 42,9% против 33,3% и 75 дней против 80 дней соответственно.

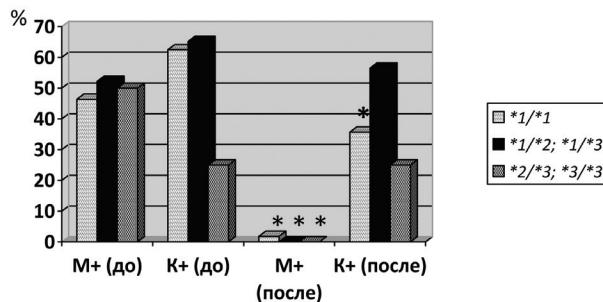


Рис. Количество больных, которые выделяли возбудителя туберкулеза согласно бактериоскопии (M+) или культурального методу (K+) в зависимости от генотипа CYP2C9 в начале (до) и при завершении (после) стационарного лечения

Примечание. * – $p < 0,05$ относительно соответствующей группы в начале лечения.

Характеристика туберкулезного процесса с учетом генотипа CYP2C9

Характеристика туберкулезного процесса		В начале лечения (%)			При завершении стационарного лечения (%)		
		*1/*1 (n=56)	*1/*2, *1/*3 (n=23)	*2/*3, *3/*3 (n=4)	*1/*1 (n=56)	*1/*2, *1/*3 (n=23)	*2/*3, *3/*3 (n=4)
Объем поражения	оба легких	20 (35,7)	11 (47,8)	3 (75,0)	19 (33,9)	8 (34,8)	2 (50)
	части легкого	36 (64,3)	12 (52,2)	1 (25,0)	37 (66,1)	15 (65,2)	2 (50)
Стадия поражения	инфильтрация	26 (46,4)	13 (56,5)	4* (100)	4# (7,1)	1# (4,3)	–
	распад	13 (23,2)	1* (4,3)	–	5# (8,9)	1 (4,3)	–
	обсеменение	17 (30,4)	9 (39,1)	–	1# (1,8)	–	–
	рассасывание	–	–	–	46# (82,1)	21# (91,4)	4# (100)

Примечание. # – $p < 0,05$ (относительно начальных данных соответствующей группы); * – $p < 0,05$ (относительно больных с генотипом *1/*1).

Таким образом, при завершении стационарного лечения, наиболее часто процессы рассасывания и прекращения деструкции регистрировались у носителей вариантного генотипа SM. Именно этот генотип, согласно предварительным данным, ассоциировался с высоким уровнем рифампицина и изониазида [7]. В тоже время среди носителей генотипа RM наблюдалась частое развитие мультирезистентного туберкулеза, длительное стационарное лечение и относительно низкая частота процессов рассасывания туберкулезного процесса. Таким образом, установление генотипа CYP2C9 у больных туберкулезом может быть полезным в качестве предиктора течения и результатов лечения туберкулеза.

Выводы

1. В начале лечения больные туберкулезом с генотипом CYP2C9*1/*1 почти в 2 раза чаще имели признаки деструкции в легких, чем больные с генотипом *1/*2, *1/*3.

2. При завершении стационарного лечения у носителей генотипа *2/*3, *3/*3, который ассоциируется с медленным метаболизмом изониазида и рифампицина, наблюдали наилучшие результаты лечения – процессы рассасывания, прекращения бактериовыделения.

3. На момент завершения стационарного лечения мультирезистентность возбудителя туберкулеза развивалась у носителей генотипа *1/*1 чаще, чем у носителей генотипа *1/*2 и *1/*3 (31,8% против 7,7%).

Литература

1. Антоненко П.Б., Кресюн В.И. Концентрация рифампицина у больных туберкулезом с разным генотипом цитохрома P-450 2C9 // Фармакологія та лікарська токсикологія. – 2013. – Т. 34, № 3. – С. 73-79 (укр.).
2. Мельник В.М., Новожилова И.А., Матусевич В.Г. и др. Аналитический взгляд на проблему химиорезистентного туберкулеза: современное состояние, достижения и некоторые нерешенные вопросы // Український пульмонологічний журнал. – 2012. – № 1. – С. 5-7 (укр.).
3. Фещенко Ю.И., Мельник В.М., Матусевич В.Г. и др. Оценка контроля туберкулеза в Украине за период 2006-2010 годы // Український пульмонологічний журнал. – 2011. – № 4. – С. 5-10 (укр.).
4. Bertram G. Katzung's Basic and Clinical Pharmacology, Twelfth Edition. McGraw-Hill Education, 2012. – P. 842.
5. Castillejos-López Mde J., García-Sancho M.C., Quiñones-Falconi F., et al. Cytochrome P450 and NAT2

polymorphisms and drug metabolism in DOTS. Rev. Invest. Clin. – 2008. – Vol. 60, № 1. – P. 47-57.

6. Falzon D., Jaramillo E., Schünemann H.J., et al. WHO guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis: 2011 update // Eur. Respir. J. – 2011. – Vol. 38, № 3. – P. 516-528.

7. Ramachandran Geetha, Swaminathan Soumya. Role of pharmacogenomics in the treatment of tuberculosis: a review // Pharmacogenomics and Personalized Medicine. – 2012. – № 5. – P. 89-98.

9. Sullivan-Klose T.H., Ghanayem B.I., Bell D.A., et al. The role of the CYP2C9-Leu359 allelic variant in the tolbutamide polymorphism // Pharmacogenetics. – 1996. – Vol. 6, № 4. – P. 341-349.

10. Tatarūnas V., Lesauskaitė V., Veikutienė A., et al. The influence of CYP2C9 and VKORC1 gene polymorphisms on optimal warfarin doses after heart valve replacement // Medicina (Kaunas). – 2011. – Vol. 47, № 1. – P. 25-30.

Literature

1. Antonenko P.B., Kresyun V.I. Concentraciya rifampicina u khvorykh na tuberculos z riznum genotipom cytochromu 2C9 [Rifampicin concentration in patients with tuberculosis with different cytochrome 2C9 genotype]. Farmacologiya ta likarska toxicologiya [Pharmacology and medical toxicology]. 2013; 3(34):73-79 (Ukr.).
2. Melnyk V.M., Novozhylova I.O., Matusyevych V.G., et al. Analitichnyy poglyad na problemu chimiorezistentnogo tuberculoza: nyneshniy status, dosyagnenya ta deyakі nevyrisheni pytanya [Analytical view on a problem of drug-resistant tuberculosis: current status, achievements and unsolved issues]. Ukrainiy Pulmonologichnyy Zhurnal [Ukrainian Pulmonology Journal]. 2012; 1:5-7 (Ukr.).

3. Feshchenko Yu.I., Melnyk V.M., Matusyevych V.G., et al. Otsenka kontrolyu za tuberculozom v Ukraine za period 2006-2012 roky [Assessment of tuberculosis control in Ukraine for period 2006-2010]. Ukrainiy Pulmonologichnyy Zhurnal [Ukrainian Pulmonology Journal]. 2011; 4:5-10 (Ukr.).

4. Bertram G. Katzung's Basic and Clinical Pharmacology, Twelfth Edition. McGraw-Hill Education, 2012. – P. 842.

5. Castillejos-López Mde J., García-Sancho M.C., Quiñones-Falconi F., et al. Cytochrome P450 and NAT2 polymorphisms and drug metabolism in DOTS. Rev. Invest. Clin. – 2008. – Vol. 60, № 1. – P. 47-57.

6. Falzon D., Jaramillo E., Schünemann H.J., et al. WHO guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis: 2011 update // Eur. Respir. J. – 2011. – Vol. 38, № 3. – P. 516-528.

7. Ramachandran Geetha, Swaminathan Soumya. Role of pharmacogenomics in the treatment of tuberculosis: a review // Pharmacogenomics and Personalized Medicine. – 2012. – № 5. – P. 89-98.

9. Sullivan-Klose T.H., Ghanayem B.I., Bell D.A., et al. The role of the CYP2C9-Leu359 allelic variant in the tolbutamide polymorphism // Pharmacogenetics. – 1996. – Vol. 6, № 4. – P. 341-349.

10. Tatarūnas V., Lesauskaitė V., Veikutienė A., et al. The influence of CYP2C9 and VKORC1 gene polymorphisms on optimal warfarin doses after heart valve replacement // Medicina (Kaunas). – 2011. – Vol. 47, № 1. – P. 25-30.

Координаты для связи с авторами: Антоненко Петр Борисович – канд. мед. наук, доцент кафедры общей и клинической фармакологии ОНМедУ, тел.: 712-31-03, 3-(8-048)-717-35-45, моб. тел.: 3-(8-097)-587-56-36, 3-(8-066)-980-48-71, e-mail: peterantonenko@yandex.ru; Кресюн Валентин Иосифович – д-р мед. наук, профессор, первый проректор ОНМедУ, заведующий кафедрой общей и клинической фармакологии ОНМедУ, член-корр. Национальной академии медицинских наук Украины (НАМН У), заслуженный деятель науки и техники Украины, тел. 3-(8-048)-723-54-58, тел./факс 3-(8-048)-728-54-11, e-mail: kresun@odmu.edu.ua.

