



ЧАСТОТА ГЕПАТОТОКСИЧЕСКИХ РЕАКЦИЙ У ВПЕРВЫЕ ВЫЯВЛЕННЫХ БОЛЬНЫХ ТУБЕРКУЛЕЗОМ ЛЕГКИХ С ГЕНЕТИЧЕСКИМ ПОЛИМОРФИЗМОМ ГЕНОВ-ФЕРМЕНТОВ, ОТВЕТСТВЕННЫХ ЗА БИОТРАНСФОРМАЦИЮ КСЕНОБИОТИКОВ

Казаков А. В., Можокина Г. Н., Клевно Н. И., Смердин С. В., Пахлавонова А. Д., Сенчихин П. В., Дадашева Х. Б.

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний»
МЗ РФ, Москва, РФ

FREQUENCY OF HEPATOTOXIC REACTIONS IN NEW PULMONARY TUBERCULOSIS PATIENTS WITH GENETIC POLYMORPHISM OF GENE-ENZYMES RESPONSIBLE FOR XENOBIOTIC BIOTRANSFORMATION

Kazakov A. V., Mozhokina G. N., Klevno N. I., Smerdin S. V., Pakhlavonova A. D., Senchikhin P. V., Dadasheva Kh. B.

National Medical Research Center of Phthisiopulmonology and Infectious Diseases, Moscow, Russia

Одной из причин недостаточно высокой эффективности лечения больных туберкулезом является отсутствие возможности соблюдения оптимальных (стандартных) режимов лечения в силу высокой частоты нежелательных реакций на противотуберкулезные препараты (ПТП). В настоящее время клинические рекомендации по назначению режимов приема ПТП содержат усредненные параметры фармакокинетики препаратов, что не обеспечивает максимальной эффективности лечения. Наиболее часто при назначении лечения впервые выявленным пациентам с туберкулезом органов дыхания наблюдаются гепатотоксические реакции (ГТР) на ПТП, особенно на рифампицин.

Цель исследования: повысить эффективность и безопасность химиотерапии у больных туберкулезом, используя генотипические характеристики пациента, полученные при молекулярно-генетических методах исследования.

Материалы и методы. В исследовании приняли участие 78 человек (38 мужчин и 40 женщин). 50 пациентов в возрасте 25-65 лет и 28 детей и подростков в возрасте 5-16 лет. Больным в схеме химиотерапии назначали изониазид, рифампицин и пиперазинид. ГТР регистрировали при наличии клинических проявлений (тошнота, рвота) и/или изменении уровня АлАТ и АсАТ более чем на 2 нормальных интервала. Такие реакции наблюдались у 23/78 (29,5%) пациентов: во взрослой группе – у 17/50 (34,0%), у детей и подростков – 6/28 (21,4%).

Статистически значимой разницы в частоте проявления ГТР между возрастными и гендерными категориями пациентов не выявлено. 14/23 (60,8%) больных имели ГТР в виде повышения АлАТ и АсАТ, а 9/23 (38,2%) пациентов – в дополнение к этому и клинические проявления.

При развитии ГТР гепатопротективную терапию назначали всем пациентам.

Для проведения лабораторных исследований брали цельную кровь, проводились выделение геномной ДНК пациента и постановка полимеразной цепной реакции в режиме реального времени.

У включенных в исследование пациентов в качестве возможных предикторов развития ГТР рассматривалось наличие генотипов, относящихся к генам: *rs1801279*, *rs1799931*, *rs1799930*, *rs1799929*, *rs1801280*, *rs1208*, *rs1041983*, *rs1045642*, *rs74837985*.

Для прогнозирования развития гепатотоксичности при применении ПТП в зависимости от наличия или отсутствия в геноме пациента определенных генотипов использовался метод логистического регрессионного анализа. Проводилось построение моделей логистической регрессии с поочередным включением каждого предиктора. Построение логистической регрессионной модели осуществляли методом пошагового включения прогностических факторов с оценкой коэффициента детерминации R^2 , показывающего долю влияния каждого из предикторов модели на дисперсию зависимой переменной. Проверка статистической значимости модели осуществлялась при помощи критерия χ^2 . При значении $p < 0,05$ гипотеза о незначимости модели отвергалась. Чувствительность и специфичность предикторов оценивали при помощи ROC-анализа. Количественную интерпретацию результатов проводили по ROC-кривым с оценкой показателя AUC (Area under ROC curve – площадь под ROC-кривой).

Результаты. У большинства 15/23 (65,2%) пациентов ГТР носили обратимый характер, однако у 8/23 (34,8%) из них потребовалась отмена рифампицина.

При проведении логистического регрессионного анализа получены 2 статистически значимые модели. Первая модель отражает ассоциированность генотипа AA гена *rs1799931* и генотипов AA и AG (аллеля A) гена *rs1799930* с

проявлениями гепатотоксичности ПТП, коэффициент детерминации $R^2 = 0,144$, $AUC = 0,685 \pm 0,064$ (95%-ный ДИ 0,560-0,811), $p = 0,008$. Вторая модель отражает связь проявления гепатотоксичности ПТП с генотипами ТТ и СТ (аллеля Т) гена *rs1041983*, $R^2 = 0,109$, $AUC = 0,655 \pm 0,063$ (95%-ный ДИ 0,532-0,779), $p = 0,026$.

Заключение. ГТР у впервые выявленных пациентов с туберкулезом органов дыхания чаще всего развиваются на рифампицин и носят обратимый

характер. Наличие генотипа АА гена *rs1799931* и генотипов АА и АГ (аллеля А) гена *rs1799930*, а также присутствие генотипов ТТ или СТ (аллеля Т) гена *rs1041983*, определяющие активность фермента NAT2, статистически значимо увеличивают риск развития ГТР при приеме ПТП у больных туберкулезом легких.

Казakov Алексей Владимирович

(Aleksey V. Kazakov)

E-mail: alexeykazakov1982@yandex.ru



DOI 10.21292/2075-1230-2019-97-5-73-74

НОВЫЙ ВЕКТОР В ПРЕПОДАВАНИИ ФТИЗИАТРИИ СТУДЕНТАМ-ПЕДИАТРАМ

Лозовская М. Э., Васильева Е. Б., Ключкова Л. В., Яровая Ю. А., Степанов Г. А.

ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» МЗ РФ, Санкт-Петербург, РФ

A NEW VECTOR IN TEACHING PHTHYSIOLOGY TO PEDIATRICIAN STUDENTS

Lozovskaya M. E., Vasilieva E. B., Klochkova L. V., Yarovaya Yu. A., Stepanov G. A.

St. Petersburg State Pediatric Medical University, St. Petersburg, Russia

Цель исследования: провести анализ новых методов интерактивного преподавания дисциплины «фтизиатрия» студентам, обучающимся по специальности «педиатрия» во ФГБОУ ВО «СПб ГПМУ» Минздрава России; разработать рекомендации по применению наиболее востребованных из них.

Материалы и методы. Проанализированы методы и технологии, применяемые в преподавании фтизиатрии на кафедре фтизиатрии СПб ГПМУ на протяжении последних трех лет (2016-2018 гг.) с использованием интерактивного подхода. Изучены динамика успеваемости студентов и результаты их анкетирования, определен рейтинг тематических занятий.

Результаты. В течение последнего десятилетия происходит модернизация российского высшего образования, которая заключается в переходе от учебно-образовательного к научно-образовательному процессу и подразумевает не усвоение студентами готовых знаний, а овладение методами познания. При этом основной задачей становится формирование у студентов самостоятельности и творческой активности, что требует применения методов и технологий обучения, адекватных компетентностному подходу к подготовке специалистов. Именно компетентностный подход является механизмом приведения педиатрического образования в соответствие с требованиями современности. С целью развития у студентов общекультурных, общепрофессиональных и профессиональных компетенций

на кафедре фтизиатрии СПб ГПМУ применяются следующие методы активного обучения: учебно-исследовательская работа студентов, научно-исследовательская работа студентов, проблемное обучение (проблемные семинары, лекции, семинары, дискуссии, мозговой штурм), интерактивные лекции, ролевые игры, игровые педагогические упражнения. Последние включают несколько видов технологий, в 2016-2018 гг. внедрены упражнения «алгоритм», «гlossарий» и др.

Обращение к методу «алгоритм» связано с необходимостью овладения будущими врачами-педиатрами основными нормативными документами, регламентирующими их деятельность по туберкулезу. Это важно при работе в медицинских организациях различного уровня, особенно на уровне первичной врачебной медико-санитарной помощи. Медицинский алгоритм в клинической медицине – пошаговый протокол для решения задач врачебной практики, в настоящее время вытекающий из приказов, санитарных правил и федеральных клинических рекомендаций. Для того чтобы сделать самостоятельную работу студентов по овладению этой медицинской информацией творческой, увлекательной и современной, предлагаем им составление графических алгоритмов (блок-схем) с использованием компьютерной программы «Дракон-конструктор». Алгоритмический язык ДРАКОН (Дружелюбный Русский Алгоритмический язык, Который Обеспечивает Наглядность) используется в технике, биологии, медицине и образовании. Преимуществом