Таблица. Основные проявления туберкулеза и непосредственные результаты его лечения в группах
Table. Main manifestations of tuberculosis and immediate outcomes of its treatment in the groups

Показатели	Группы пациентов						
	БОФ	СЗА	БП	СД	ХНЗОД	МЛС	НОФ
	n = 87	n = 122	n = 104	n = 43	n = 40	n = 53	n = 86
Наличие деструкции (%)	31,0	54,0*	58,3*	22,5*	52,5*	58,5*	53,5*
Фиброзно-кавернозный ТБ (%)	2,3	17,2*	9,6*	12,5*	17,5*	9,4*	16,3*
Распространенный процесс (более двух сегментов) (%)	50,6	77,0*	64,2	77,5*	82,5*	67,9	81,4*
Работает (%)	72,1	25,4*	28,8*	23,7*	50,0*	35,3*	17,6*
Инвалид (%)	1,1	14,7*	9,6*	30,0*	17,5*	3,8	17,4*
Прекращение бактериовыделения (%)	90,5	67,5*	68,3*	65,1*	75,0*	62,3*	60,5*
Закрытие полости (%)	70,4	22,4*	33,9*	31,0*	31,8*	32,2*	23,9*
Успешное лечение (%)	89,6	65,6	67,9*	60,5*	67,5*	69,1*	59,3*
Летальность от ТБ (%)	2,3	13,1*	2,6	23,3*	4,6	7,5	14,0*

Примечание: * – статистически значимая разница с группой БОФ, $p < 0,05$; t-критерий Стьюдента

имелись статистически значимые различия как в характере туберкулезного процесса, так и в эффективности стационарного лечения. Так, во всех группах с наличием ОФ чаще определялись полости распада и распространенные процессы (более двух сегментов). Во всех группах был выше процент инвалидов (кроме МЛС) и неработающих, а также фиброзно-кавернозного туберкулеза.

Прекращение бактериовыделения у пациентов с МЛУ-ТБ из группы БОФ достигнуто у 90,5%, успешное лечение – у 89,6%. При наличии ОФ (во всех группах) показатель заживления полостей был статистически значимо ниже, самый низкий в группе НОФ – с несколькими ОФ одновременно (23,9%) и в группе СЗА (22,4%). Статистически значимое повышение летальности отмечено в группах НОФ, СЗА и СД в сравнении с группой БОФ.

Закключение. Результаты свидетельствуют о негативной роли таких ОФ, как синдром зависимости от алкоголя, сахарный диабет и наличие нескольких факторов риска одновременно, в генезе клинических проявлений, заживления МЛУ-ТБ, что проявляется снижением эффективности химиотерапии. В этих группах необходимы дополнительные мероприятия, в частности применение патогенетических методов лечения, возможно, более широкое использование хирургических и кол-лапсотерапевтических вмешательств, интенсификация работы с пациентами, особенно из социально неблагополучных, по повышению приверженности лечению.

Алексо Елена Николаевна
(Elena N. Alekso)
E-mail: alex_helen2001@mail.ru

МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ У БОЛЬНЫХ С РАЗНЫМ ТЕЧЕНИЕМ ТУБЕРКУЛЕЗА

Гурова Я. В.¹, Мордык А. В.², Гурова И. С.²
¹ГБУЗ «Магаданский областной противотуберкулезный диспансер», г. Магадан, РФ
²ГБОУ ВПО «Омский государственный медицинский университет», г. Омск, РФ

MOLECULAR GENETIC TESTS IN THE PATIENTS WITH A VARIOUS COURSE OF TUBERCULOSIS

Gurova Ya. V.¹, Mordyk A. V.², Gurova I. S.²
¹Magadan Regional TB Dispensary, Magadan, Russia
²Omsk State Medical University, Omsk, Russia

Цель исследования: определить протективные генотипы по изученным локусам у больных туберкулезом разных групп.

Материалы и методы. В исследование включено 568 пациентов. Группу I составили 43 пациента с очаговым туберкулезом легких, группу II – 279 пациен-

тов с инфильтративным туберкулезом легких (ИТЛ), 159 больных с фиброзно-кавернозным туберкулезом (ФКТ) легких из ПА группы диспансерного учета (ГДУ) и 89 пациентов с ФКТ из ПБ ГДУ. В группу контроля включено 132 здоровых добровольца. Средний возраст пациентов составил $51,6 \pm 17,4$ года. Проведен анализ генетической изменчивости гена CYP 2C19 G681 A(*2) и MDR1 G 2677 T. Методической основой генотипирования явилась аллель-специфическая тетрапраймерная полимеразная цепная реакция. Материалом исследования была сыворотка венозной крови. Метод позволял в одной пробирке амплифицировать фрагменты ДНК различной длины, соответствующие альтернативным аллелям. Подбор гена-кандидата осуществлялся с учетом функционального характера полиморфизма, наличием сопряженности с изменением активности и/или количества соответствующего фермента, а также ассоциаций с различными биологическими эффектами и заболеванием. Статистический анализ количественных данных проводили с использованием пакета прикладных программ Statistica v. 6.0.

Результаты исследования. Сравнительный анализ распространенности аллельных вариантов генов CYP 2C19 G 681 A(*2) и MDR1 G 2677 T показал, что G-аллель гена CYP 2C19 в гомо- или гетерозиготном варианте и гомозиготы локуса MDR1 (генотип T/T) достоверно чаще встречаются у здоровых добровольцев ($OR = 0,66$ при $p = 0,005$), что трактовали как протективный эффект. При сочетании протективных генотипов эффект усиливается (табл.). Наиболее значим в этом отношении вариант CYP 2C19 G/* – MDR1 T/T, который ассоциирован с уменьшением шансов заболеваемости туберкулезом (очаговым и инфильтративным) в 2 раза по сравнению с генотипом «риска» CYP 2C19 G681 A(*2) A/A – MDR1G/* ($OR = 0,50$ при $p = 0,003$). Необходи-

димо отметить, что протективный эффект генотипа 681G/G гена CYP 2C19 в гомозиготном варианте проявился лишь в случаях с ИТЛ ($OR = 0,50$ при $p = 0,001$), тогда как гетерозиготный вариант CYP 2C19 G681 A(*2) A/G встречается достоверно реже как при ИТЛ, так и при ФКТ ($OR = 0,50$ при $p = 0,003$).

Еще более значителен этот эффект у пациентов комбинации генотипов:

MDR1 T/T – CYP 2C19 G681 A(*2) G/G ($p < 0,01$);
MDR1 T/T – CYP 2C19 G681 A(*2) A/G ($p < 0,01$);
MDR1 T/T – CYP 2C19 G681 A(*2) G/G – CYP 2C19 G681 A(*2) A/G ($p < 0,001$).

Протективный эффект по локусам CYP 2C19 G681 A(*2) A/G и MDR1 наиболее убедителен в группе «отрицательного» контроля (ФКТ легких). В группе ФКТ ПБ ГДУ были больные с различными воспалительными заболеваниями, которые при поступлении имели интрапульмональные осложнения (гидроторакс, пневмо- и/или гемоторакс, плеврит, различные стадии острой дыхательной недостаточности), но в дальнейшем процент летальных исходов в этой группе был значительно ниже. Носителей протективных генотипов в этой группе было 65,17%, в том числе сочетаний – 30,34%.

Заключение. Результаты генотипирования позволяют прогнозировать неудачу лечения впервые выявленных пациентов с вторичными формами туберкулеза. Установлено, что однолокусные эффекты усиливаются в случаях комбинации генотипов (предрасположенности к риску возникновения туберкулеза, протективного влияния) и сопряжены с эффективностью противотуберкулезной терапии.

Гурова Я. В.
(Gurova Ya. V.)
E-mail: YANA_GUROVA@mail.ru

Таблица. Частота встречаемости протективных генотипов в исследованных группах

Table. Frequency of protective genotypes in the examined groups

Локус, сайт	Частота встречаемости генотипа в исследованных группах, (абс/%)				
	контроль, $n = 132$	очаговый туберкулез, $n = 43$	инфильтративный туберкулез, $n = 279$	ФКТ, ГДУ ПА, $n = 159$	ФКТ, ГДУ ПБ, $n = 89$
CYP 2C19 G681 A(*2) A/G	63 (47,01) ##	11 (25,0)	81 (33,3)	14 (8,92)	48 (53,93) *
CYP 2C19 G681 A(*2) G/G	25 (18,66) #	3 (6,82)	28 (11,5)	70 (44,59)	10 (11,24) *
MDR1 T/T – CYP 2C19 G681 A(*2) G/G	14 (10,45)	2 (4,55)	11 (3,97)	4 (2,53)	8 (8,99) *
MDR1 T/T – CYP 2C19 G681 A(*2) A/G	33 (24,63) #	5 (11,36)	33 (11,91)	8 (5,06)	19 (21,35) *

Примечание: # $p < 0,05$ – относительно контроля; ## $p < 0,01$ – относительно контроля; * $p < 0,01$ – внутригрупповое сравнение (при сравнении ПА и ПБ ГДУ)