

**Л. Д. Тодоріко, І. О. Сем'янів, О. В. Підвербецька, І. В. Єремчук, І. І. Гавриш**  
**ОЦІНКА ЕФЕКТИВНОСТІ УДОСКОНАЛЕНОГО ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА**  
**ХІМІОРЕЗИСТЕНТНИЙ ТУБЕРКУЛЬОЗ З УРАХУВАННЯМ ПОЛІМОРФІЗМУ ГЕНІВ GSTT1 І**  
**GSTM1 СТАНУ КИШКОВОГО ВСМОКТУВАННЯ ТА СТУПЕНЯ ДИСБІОЗУ**

*Вищий державний навчальний заклад України «Буковинський державний медичний університет»  
КМУ Чернівецький обласний протитуберкульозний диспансер*

*Мета дослідження* полягала в підвищенні ефективності стандартизованих схем протитуберкульозної терапії із застосуванням ін'єкційних форм протитуберкульозних препаратів та удосконаленого патогенетичного лікування хворих на вперше діагностований хіміорезистентний туберкульоз легень залежно від поліморфізму генів глутатіон-S-трансферази, стану кишкового всмоктування та ступеня дисбіозу.

### **Матеріали та методи**

Обстежено 120 хворих на вперше діагностований хіміорезистентний туберкульоз легень (ХРТБ). Геномну ДНК виділяли з цільної венозної крові. Поліморфні ділянки GSTM1 виділяли за допомогою мультикомплексної полімеразної ланцюгової реакції, згідно з протоколом для одномоментного аналізу поліморфізму за M. Arana et

all (1996). Делеції гена відповідає відсутність відповідної смужки на електрофореграмі. Усім хворим проводили лактулозно-манітоловий тест з визначенням показника кишкової проникності (ПКП) та бактеріологічне дослідження порожнинного вмісту товстої кишки з визначенням кількісного складу облігатної, умовно-патогенної та патогенної мікрофлори для визначення стану мікробіоценозу товстої кишки хворим.

Ступені порушення всмоктування класифікували наступним чином: важкий ступінь — ПКП коливається в межах 0–3,0, середній ступінь — ПКП в межах 3,1–6,0, легкий ступінь — ПКП в межах 6,1–10,9, норма — ПКП більше 11.

Важкість дисбактеріозу товстого кишечника (ДТК) визначали за класифікацією І.Б. Куваєвої та К.С. Ладодо (1991 р.). В інтенсивну фазу хіміотерапії (ІФХТ) хворим на ХРТБ основної групи призначали ін'єкційні протитуберкульозні препарати (ПТП) 2-го ряду, зокрема, і фторхінолони (ФХ) — левофлоксацин (торгова назва «лефлацин»,

---

© Тодоріко Л. Д., Сем'янів І. О., Підвербецька О. В., Єремчук І. В., Гавриш І. І., 2016

виробник ЗАТ «Юрія-фарм»), моксифлоксацин (торгова назва «максидин»). У схеми патогенетичного лікування призначали аргініну гідрохлорид (торгова назва «тівор-тін») за схемою: 4,2 % розчин для інфузій по 100 мл щоденно в/в упродовж 10 днів, перерва 10 днів, продовжити ще 10 днів за попередньою схемою. Для корекції виявлених дисбіотичних змін призначали пребіотик лактулозу (торгова назва «лактувіт») в дозуванні 5-10 мл (з урахуванням консистенції стільця) двічі на добу упродовж 10 днів у комбінації з комплексним пробіотиком (лактобацили та лактококи —  $5,0 \times 10^{10}$ , біфідобактерії —  $1,0 \times 10^{10}$ , пропіоновокислі бактерії —  $5,0 \times 10^{10}$ , оцтовокислі бактерії —  $1,0 \times 10^8$ ) по 10 г 1 раз на добу протягом 28 днів. Прийом пребіотика повторювали з інтервалами в 10 днів до завершення ІФХТ. Для статистичного аналізу даних використовували програму STATISTICA, версія 10.0.228.8 (StatSoft, Inc.). Про асоціацію генотипів з схильністю до туберкульозу легень судили по величині відношення шансів (odds ratio, OR).

### Результати та їх обговорення

Аналіз бактеріологічного дослідження порожнинного вмісту товстої кишки хворих на туберкульоз показав виражений дефіцит лакто-, біфідобактерій та кишкових паличок з нормальною ферментативною активністю та підвищення вмісту умовно-патогенної мікрофлори, переважно грибів роду *Candida*. При МРТБ зміни були вірогідно більш вираженими, ніж при чутливому ВДТБ.

У хворих на ХРТБ носіїв комбінації диких алельних варіантів (GSTM1+ / GSTT1+) під впливом модифікованої схеми лікування вірогідно частіше встановлювалось часткове та повне розсмоктування вогнищево-інфільтративних змін - на 61,11 % ( $\chi^2=19,22$ ,  $p<0,001$ ) і 67,78 % ( $p<0,001$ ), а також загоєння порожнин розпаду — на 57,09 % ( $\chi^2=14,81$ ,  $p<0,001$ ), ніж відсутність динаміки, чи негативна тенденція. Наявність нульового генотипу гена GSTM1 у гаплотипі (GSTT1+ / GSTM1 0/0) асоціює з гіршою відповіддю на лікування за даними Ro-діагностики (без динаміки / негативна динаміка) - на 38,29 % (47,12 % (n=10) проти 9,33 % (n=7),

( $p<0,001$ )) із розсмоктуванням вогнищево-інфільтративних змін, чи повним загоєнням порожнин розпаду. У всіх носіїв мутантних генотипів за обома генами (GSTT1 0/0 / GSTM1 0/0) спостерігали або відсутність динаміки під впливом лікування, або навіть негативні зміни, що ще раз підтверджує недостатню ферментативну активність генів метаболізму ксенобіотиків (у хворих на МРТБ протитуберкульозних препаратів) при детоксикації організму та відповіді на пропонувану протитуберкульозну терапію.

Поєднання “диких” алелей генів GSTT1 та GSTM1 у гаплотипі підвищує ймовірність розсмоктування (часткового і повного) вогнищево-інфільтративних змін, а також загоєння порожнин розпаду під впливом лікування: у 1,60, у 1,73 і у 1,52 разів за відношення шансів 4,62 [95%CI: 1,64-11,90,  $p=0,042$ ], 8,31 [95%CI: 0,99-70,56,  $p=0,026$ ] і 3,54 [95%CI: 1,23-10,17,  $p=0,016$ ], відповідно. Низькою є ймовірність відсутності динаміки під впливом терапії у вище вказаних пацієнтів [OR=0,37, 95%CI OR: 0,06-0,74,  $p=0,01$ ]. Присутність гомозиготної делеції у промоторній зоні гена GSTM1 (GSTT1+ / GSTM1 0/0) асоціює з низькою ймовірністю достатньої відповіді на лікування за даними Ro-діагностики (часткове розсмоктування вогнищево-інфільтративних змін, загоєння порожнин розпаду) OR=0,22 [95%CI: 0,07-0,73,  $p=0,009$ ] та OR=0,21 [95%CI: 0,05-0,87,  $p=0,013$ ]. Наявність делеційного генотипу в обох генах (GSTT1 0/0 / GSTM1 0/0) підвищує ризик відсутності ефекту від протитуберкульозної терапії у 9,25 разу [95%CI: 1,13-54,24] за відношення шансів 11,53 [95%CI: 1,20-71,46,  $p=0,025$ ].

### Висновки

Значно кращі показники знебацелення у хворих з гаплотипами (GSTM1+/GSTT1 0/0, GSTT1+/GSTM1 0/0, GSTT1 0/0/GSTM1 0/0), які отримували ін'єкційні форми ПТП, можна пояснити перевагою парентерального шляху введення препаратів та вдало підбраною корекцією патогенетичного лікування з врахуванням ступеня порушень кишкової проникності та дисбіозу в хворих на хіміорезистентний туберкульоз легень.