

СИНДРОМ ИНТОКСИКАЦИИ У БОЛЬНЫХ ТУБЕРКУЛЕЗОМ ЛЕГКИХ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНОВ СИСТЕМЫ ГЛУТАТИОНТРАНСФЕРАЗ *

Н.А. Степанова, Х.М. Галимзянов, Б.И. Кантемирова

Астраханский государственный медицинский университет, Астрахань, Россия

Intoxication syndrome in patients with pulmonary tuberculosis in relation to the system glutathione transferase gene polymorphism *

N.A. Stepanova, Kh.M. Galimzyanov, B.I. Kantemirova
Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia

Резюме

У 178 пациентов с различными клиническими формами туберкулеза легких выполнено фармакогенетическое тестирование для определения полиморфизма генов системы глутатионтрансфераз (GSTM1, GSTT1). Оценена выраженность и длительность клинических проявлений синдрома интоксикации в зависимости от полиморфизма генов системы глутатионтрансфераз (GSTM1, GSTT1). Установлено, что комбинация «нулевых» генотипов по выработке ферментов GSTM1 и GSTT1 является предиктором выраженных и длительно сохраняющихся симптомов интоксикации.

Ключевые слова: интоксикация, полиморфизм генов системы глутатионтрансфераз, туберкулез легких.

Введение

Эффективной защитой от различных эндо- и экзотоксинов служит система биотрансформации, в частности, семейство ферментов глутатион-S-трансферазы (GST) [1]. Конъюгации с глутатионом подвергаются ксенобиотики с различной химической структурой, такие как эпоксиды, ареноксиды, гидроксилламины и т. д. В организме человека в основном экспрессируются GST классов μ (GSTM), θ (GSTT), π (GSTP). Среди них наибольшее значение в метаболизме ксенобиотиков играют GST класса μ . На данный момент выделено 5 изоферментов GSTM (1 — 5). Ген GSTM локализован в первой хромосоме локусе 1p 13.3. GSTM1 экспрессируется в печени, почках, надпочечниках, желудке [2, 3]. Анализ данных литературы свидетельствует о наличии гендерных и этнических различий в формиро-

Abstract

In 178 patients with different clinical forms of pulmonary tuberculosis carried out pharmacogenetic testing to determine gene polymorphism glutathione S-transferase system (GSTM1, GSTT1). Estimated the severity and duration of clinical manifestations of the syndrome of intoxication, depending on the gene polymorphism of glutathione S-transferase system (GSTM1, GSTT1). It was found that the combination of "zero" to develop genotypes GSTM1 and GSTT1 enzyme is a predictor of the severity and duration of symptoms of intoxication persisting.

Key words: intoxication, glutathione S-transferase gene polymorphism, intoxication. pulmonary tuberculosis.

вании генотипов ферментов метаболизма и проявлении фенотипической емкости ферментных систем, что при фармакотерапии туберкулеза является предметом дальнейших, углубленных исследований [4–9]. Физическое исследование больного туберкулезом лёгких, позволяющее выявить отклонения от нормы, свидетельствующие о наличии изменений в лёгких при туберкулезе, в первую очередь определяются клиническими формами и давностью заболевания, выраженностью клинической картины и степенью интоксикации [10].

Цель исследования — оценить выраженность интоксикационного синдрома больных туберкулезом легких в зависимости от полиморфизма генов системы глутатионтрансфераз (GSTM1, GSTT1).

*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 туберкулеза органов дыхания в Астраханском регионе». — МД — 6325.2015.7.

Материалы и методы

Обследовано 178 пациентов, страдающих туберкулезом лёгких, лечившихся стационарно в Областном клиническом противотуберкулезном диспансере г. Астрахани в 2014 – 2015 гг., в возрасте от 18 до 73 лет. Мужчин – 127 (71,3%), женщин – 51 (28,7%). Пациенты, не работающие в трудоспособном возрасте, составили 138 (77,5%). Городские жители составили 44,7%, сельские – 55,3%. Контакт с больным туберкулезом был установлен у 51 (28,7%) пациента. Выявлено по обращаемости 121 (68%) больных, флюорографически – 57 (32%). Впервые выявленных – 144 (80,9%) больных и 34 (19,1%) с рецидивом специфического процесса в легких. Распределение больных туберкулезом по клиническим формам: инфильтративный – 80 (45%), диссеминированный – 69 (38,8%), фиброзно-кавернозный – 25 (14%) кавернозный – 4 (2,2%). Чаще определялись распространенные клинические формы с распадом лёгочной ткани ($r = 0,6$). Полиморфизм генов системы глутатионтрансфераз (GSTM1, GSTT1) определялся методом полимеразной цепной реакцией, предварительно выделив ДНК из образцов крови в лаборатории научно-исследовательского института акушерства и гинекологии им. Д.О. Отга Северо-Западного отделения РАМН, г. Санкт-Петербург. Выраженность интоксикационного синдрома оценивали с помощью шкалы, предложенной Б.С. Кибрик, О.Г. Челноковой (2001) [11].

Полученные результаты обрабатывали с помощью пакета статистических программ для Windows 7 (корреляционный критерий Пирсона, $M \pm m$). Уровень достоверности статистических

гипотез составил 0,05 ($p < 0,05$) по критериям Стьюдента.

Результаты и обсуждение

В ходе выполнения исследования сформировались четыре группы пациентов с полиморфными генотипами GSTM1 и GSTT1. В первую группу вошли пациенты, у которых выработка ферментов GSTM1 и GSTT1 осуществляется ($n = 72$). Во вторую пациенты с «нулевым» генотипом, т.е. выработка ферментов GSTM1 и GSTT1 не осуществляется ($n = 16$). В третью пациенты, у которых делеционный вариант гена GST (синтеза фермента GSTM1 нет), а фермента GSTT1 осуществляется ($n = 70$). Четвертая группа представлена пациентами, у которых синтез фермента GSTM1 осуществляется, а фермент GSTT1 функционально не активен ($n = 20$).

При поступлении в стационар симптомы интоксикации при различных клинических формах у больных исследуемых групп имели разную степень выраженности (табл. 1). Из таблицы 1 видно, что у пациентов с «нулевым» генотипом по выработке фермента GSTM1 (II, III группы) синдром интоксикации достоверно ($r = 0,8$; $p < 0,01$) определялся у большего числа обследованных. Поскольку глутатионтрансферазы являются главенствующими ферментными системами в реализации детоксикации организма от токсинов, ксенобиотиков эндо- и экзогенного происхождения, в группе пациентов с «нулевым» генотипом по выработке ферментов GSTM1 и GSTT1 (II группа) — интоксикация имела максимальную степень клинических и лабораторных проявлений.

Таблица 1

Выраженность симптомов интоксикации

Симптомы	I (n = 72(100%))		II (n = 16(100%))		III (n = 70(100%))		IV (n = 20(100%))	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Снижение массы тела	6	8,3	9	56,3	28	40	1	5
Повышение температуры тела	19	26,4	14	87,5	39	55,7	4	20
Слабость	21	29,2	14	87,5	32	45,7	5	25
Потливость	12	16,7	10	62,5	30	42,9	0	0
Гипотония	0	0	9	56,3	21	30	0	0
Ускорение СОЭ, лейкоцитоз	26	36,1	13	81,3	47	67,1	8	40

Достоверность различий между I и II группами ($r = 0,8$; $p < 0,001$); I и III ($r = 0,9$; $p < 0,01$); I и IV ($r = 0,9$; $p > 0,05$); II и III ($r = 0,8$; $p = 0,05$); II и IV ($r = 0,7$; $p < 0,001$); III и IV ($r = 0,8$; $p < 0,01$).

Длительность проявления симптомов интоксикации до госпитализации (по данным *anamnesis morbi*) и на фоне проводимой дезин-

токсикационной терапии в условиях стационара в группах сравнения имела разные диапазоны (табл. 2).

Таблица 2

Длительность проявления и сроки купирования симптомов интоксикации в группах сравнения (M±m)

Группы сравнения	Длительность проявления (сутки)	Сроки купирования (сутки)
I	21 ± 3	12 ± 3
II	64 ± 5	29 ± 7
III	39 ± 7	18 ± 5
IV	19 ± 5	5 ± 2

Дезинтоксикационная терапия проводилась в составе комплексного лечения согласно Приказ МЗ РФ № 951 от 29 декабря 2014 г. (инфузии раствора Рингера, гемодеза, физиологического раствора, 5% раствора глюкозы). Уменьшение клинических проявлений интоксикации оценивали по результатам термометрии (нормализация температуры тела), исчезновению слабости, утомляемости, потливости, нормализации общего анализа крови (снижение СОЭ, лейкоцитов). Длительность проявления симптомов интоксикации до госпитализации свыше 1 месяца отмечалась в группах с «нулевым» генотипом по выработке фермента GSTM1 (II, III группа). Сроки купирования интоксикационного синдрома в этих же группах, достоверно ($r = 0,8$; $p < 0,01$) длиннее (29 ± 7 и 18 ± 5 против 12 ± 3 и 5 ± 2 суток).

Заключение

Таким образом, анализ клинических проявлений синдрома интоксикации среди больных туберкулезом легких исследуемых групп показал, что в группах пациентов с «нулевым» генотипом по выработке фермента GSTM1 (II, III) симптомы интоксикации достоверно ($r = 0,9$; $p < 0,01$) более выражены и длительны, что требует усиленной дезинтоксикационной терапии, назначения индукторов и донаторов глутатиона, гепатопротекторов на всем протяжении курса специфической химиотерапии. Делеционный вариант гена GSTT1 в выраженности и длительности синдрома интоксикации у больных туберкулезом легких имеет меньшее значение, что обусловлено, по нашему мнению, отсутствием ускоренного метаболизма природного глутатиона.

Литература

1. Баранов, В.С. Геном человека и гены «предрасположенности». (Введение в предиктивную медицину) / В.С. Баранов, Е.В. Баранова, Т.Э. Иващенко. — СПб.: Интермедика, 2000. — 272 с.
2. Кукес, В.Г. Метаболизм лекарственных средств: клинико-фармакологические аспекты / В.Г. Кукес. — М.: «Реафарм», 2004. — 144 с.
3. Кукес, В.Г. Метаболизм лекарственных средств. На-

учные основы персонализированной медицины: руководство для врачей / В.Г. Кукес [и др.]. — М.: ГЭОТАР — Медиа, 2008. — 304 с.

4. Вирина, Е.Б. Генетические предикторы формирования нежелательных побочных эффектов противотуберкулезных препаратов: фокус на полиморфизм глутатион-трансфераз / Е.Б. Вирина, Н.А. Степнова, Б.И. Кантемирова // Новая наука: от идеи к результату. — 2015. — № 2. — С. 29 — 31.

5. Кантемирова, Б.И. Сравнительное изучение полиморфизма гена CYP2C19 у детей, проживающих в Астраханском регионе / Б.И. Кантемирова [и др.] // Астраханский медицинский журнал. — 2011. — Т. 6, № 3. — С. 136 — 142.

6. Кантемирова, Б.И. Изоферменты цитохрома P 450 / Б.И. Кантемирова [и др.] // Астраханский медицинский журнал. — 2011. — Т. 6, № 3. — С. 15 — 18.

7. Кантемирова, Б.И. Исследование глутатиона как маркера второй фазы биотрансформации ксенобиотиков у детей с различной соматической патологией на фоне проводимого лечения / Б.И. Кантемирова, Д.А. Сычев, В.Н. Карпищенко // Биомедицина. — 2013. — Т. 1, № 2. — С. 103 — 107.

8. Степанова, Н.А. Нежелательные побочные эффекты на противотуберкулезные препараты у впервые выявленных больных туберкулезом легких / Н.А. Степанова [и др.] // Астраханский медицинский журнал. — 2014. — Т. 9, № 4. — С. 66 — 71.

9. Тимофеева, Н.В. Изучение фенотипической активности CYP3A4 у детей с острой аллергической крапивницей / Н.В. Тимофеева, Б.И. Кантемирова, А.А. Шилова // Астраханский медицинский журнал. — 2014. — Т. 9, № 2. — С. 88 — 92.

10. Туберкулез. Руководство для врачей / под ред. А.Г. Хоменко. — М.: Медицина, 1996. — 496 с.

11. Кибрик, Б.С. Казеозная пневмония (эпидемиология, диагностика, лечение) / Б.С. Кибрик, О.Г. Челнокова. — Ярославль, 2001. — 276 с.

References

1. Baranov V.S., Baranova E.V., Ivashchenko T. Je. The human genome and genes "predisposition". (Introduction to predictive medicine). SPb.: Intermedika;2000 (in Russian).
2. Kukes V.G. The metabolism of drugs: clinical and pharmacological aspects. "Reafarm", Moscow;2004(in Russian).
3. Kukes V.G., Grachev S.V., Sychev D.A., Ramenskaja G.V. Metabolism of drugs. Scientific basis for personalized medicine: a guide for physicians. Moscow; GEOTAR — Media; 2008(in Russian).
4. Virina E.B., Stepanova N.A., Kantemirova B.I. Novaja nauka: ot idei k rezul'tatu; 2015; 2;29 — 31.
5. Kantemirova B.I., Timofeeva N.V., Sychev D.A., Starodubcev A.N., Griganov V.I., Shilova A.A. Astrahanskij medicinskij zhurnal; 2011; 6: 3;136 — 142.
6. Kantemirova B.I., Timofeeva N.V., Griganov V.I., Shilova A.A. Astrahanskij medicinskij zhurnal; 2011; 6: 3; 15 — 18.
7. Kantemirova B.I., Sychev D.A., Karpishhenko V.N. Biomedicina; 2013; 1:2; 103 — 107.
8. Stepanova N.A., Strel'cova E.N., Galimzjanov H.M., Kantemirova B.I. Astrahanskij medicinskij zhurnal;2014; 9: 4; 66 — 71.
9. Timofeeva N.V., Kantemirova B.I., Shilova A.A. Astrahanskij medicinskij zhurnal; 2014; 9:2; 88 — 92.
10. Homenko A.G. Tuberculosis. Medicine;Moscow;1996(in Russian).
11. Kibrik B.S., Chelnokova O.G. Caseous pneumonia (epidemiology, diagnosis, treatment), Yaroslavl;2001(in Russian).

Авторский коллектив:

Степанова Наталья Александровна – старший научный сотрудник научно-исследовательского института краевой инфекционной патологии Астраханского государственного медицинского университета, к.м.н.; тел.: +7-927-568-94-70, e-mail: stepaniida@ya.ru

Галимзянов Халил Мингалиевич – заведующий кафедрой инфекционных болезней, ректор Астраханского государственного медицинского университета, д.м.н., профессор; тел.: 8(8512)52-41-43, e-mail: agma@astranet.ru.

Кантемирова Бэла Исмаиловна – директор научно-исследовательского института краевой инфекционной патологии Астраханского государственного медицинского университета, д.м.н.; тел.: 8(8512)38-50-66, e-mail: agmanauka@mail.ru.