

ПОЄДНАНИЙ ПОЛІМОРФІЗМ ЦИТОХРОМІВ CYP2C9 І CYP2C19 У ХВОРИХ НА ТУБЕРКУЛЬОЗ ТА ЇХНЄ ЗНАЧЕННЯ ДЛЯ ВМІСТУ РИФАМПІЦИНУ В КРОВІ

Попередньо було досліджено особливості поліморфізму генів *CYP2C9* і *CYP2C19* у хворих на туберкульоз легень. Мета даної роботи — дослідження особливостей поєданого поліморфізму генотипів *CYP2C9* і *CYP2C19* у хворих на туберкульоз та його вплив на концентрацію рифампіцину в крові.

Серед хворих на туберкульоз майже удвічі частіше виявлялися носії генотипу *CYP2C9* і *2C19* («швидкі метаболізатори» + «помірні метаболізатори»; «помірні метаболізатори»), ніж у контрольній групі (54,8 % проти 27,9 %; $p=0,003$; $\chi^2=8,687$). Найвищий рівень рифампіцину в крові через добу після введення і найменша кількість випадків субефективної концентрації рифампіцину спостерігалися у носіїв генотипу *CYP2C9* і *2C19* («повільні метаболізатори» + «швидкі метаболізатори»). У подальшому плануємо дослідити вплив поєданого поліморфізму *CYP2C9* і *2C19* на ефективність і безпечність протитуберкульозної терапії.

Ключові слова: CYP2C, туберкульоз, рифампіцин, поліморфізм.

COMBINED POLYMORPHISM OF CYP2C9 AND CYP2C19 IN TUBERCULOSIS PATIENTS AND ITS IMPACT ON SERUM RIFAMPICIN LEVEL

In past the polymorphism of *CYP2C9* and *CYP2C19* genes in the patients with pulmonary tuberculosis (TB) have been studied. The aim of present research was an investigation of combined polymorphism of *CYP2C9* and *CYP2C19* genes in TB-patients and its influence on rifampicin level in blood.

A genotype of *CYP450 2C9* and *2C9* was detected with the help of polymerase chain reaction (PCR) according to J. A. Goldstein, J. Blaisdell, 2004 and T. H. Sullivan-Klose et al., correspondently. The level of rifampicin has been measured according to V. T. Chubaryan 2, 4, 6 and 24 hours after ingestion.

Among TB-patients the individuals with following *CYP2C9* and *2C19* genotype (“rapid metabolizers” + “moderate metabolizers”; “slow metabolizers”) were 2 times more common, than in control group (54.8% versus 27.9%; $p=0,003$; $\chi^2=8,687$). The highest serum rifampicin level 24 hours after ingestion as well as the lowest number of sub-effective rifampicin level in blood has been observed in the individuals with following *CYP2C9* and *2C19* genotype (“slow metabolizers”+“rapid metabolizers”). In the next papers we are going to study an influence of combined *CYP2C9* and *2C19* genes polymorphism on effectiveness and safety of anti-tuberculosis therapy.

Key words: CYP2C, tuberculosis, rifampicin, polymorphism.

УДК 616.813-005:155.194.8

Т. В. Трегуб, канд. мед. наук, доц.,
Г. Г. Відавська, канд. мед. наук, доц.,
Ю. І. Ржевська**ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ З КОМОРБІДНОЮ ПАТОЛОГІЄЮ — ГОСТРИМ ПОРУШЕННЯМ МОЗКОВОГО КРОВООБІГУ ЗА ІШЕМІЧНИМ ТИПОМ І ХРОНІЧНОЮ ЗАЛІЗОДЕФІЦИТНОЮ АНЕМІЄЮ**

Одеський національний медичний університет

Уже кілька десятиліть поспіль проблема кардіоваскулярної патології, а також судинних катастроф (інсультів, інфарктів) залишається лідируючою й актуальною. Особливе місце серед них посідає гостре порушення мозкового кровообігу (ГПМК). Ця патологія має важливе медичне (захворюваність, смертність) та соціальне (високий рівень інвалідизації) значення. У клініці внутрішніх хвороб часто трапляється виникнення ГПМК за ішемічним ти-

пом на тлі хронічної залізодефіцитної анемії (ЗДА). На фоні цих захворювань спостерігаються загальні симптоми, такі як підвищена втомлюваність, слабкість, головний біль [3]. Симптоматика проявляється при середньому ступені ЗДА, тому що легкий ступінь частіше можливо діагностувати тільки лабораторно [1; 4]. Це може призводити до маскування клінічної картини ГПМК, ускладнювати клінічний перебіг, посилювати гіпоксію тканин при ко-

морбіності цих захворювань і подовжувати реабілітацію хворих. Препаратів заліза існує кілька варіантів — два-три валентні, пероральні, ін'єкційні форми [3–5].

Також деякі форми заліза мають багато побічних ефектів, чим погіршують загальний стан хворих [4]. При ГПМК у хворих часто порушений акт ковтання, що обмежує застосування форм заліза. Тому корекція супровідної ЗДА при ГПМК за ішемічним типом, розробка оптимізації лікування даної категорії хворих ма-

ють велике медико-соціальне значення.

Метою нашої роботи була оптимізація тактики ведення хворих з коморбідною патологією — гострим порушенням мозкового кровообігу за ішемічним типом і хронічною залізодефіцитною анемією.

Матеріали та методи дослідження

На базі неврологічного відділення МКЛ № 1 м. Одеси обстежено 28 хворих у віці 50–80 років (із них 18 жінок і 10 чоловіків) з коморбідним ГПМК за ішемічним типом у басейні середньої лівої/правої мозкової артерії у вигляді геміпарезу в найгострішій та гострій стадіях і ЗДА легкого-середнього ступеня. Під час госпіталізації усі хворі пройшли загальноклінічне, неврологічне обстеження з визначенням тяжкості інсульту за шкалою NIHSS, лабораторні дослідження (а також визначення сироваткового заліза, трансферину, феритину), інструментальну діагностику (ультразвукове дослідження, комп'ютерна томографія нирок). Контроль вищеперерахованих методів дослідження здійснювався також і на амбулаторному етапі лікування.

Усі хворі були поділені на дві групи. Перша група (n=13) — хворі з ГПМК за ішемічним типом (7,5 бали за шкалою NIHSS) і ЗДА легкого-середнього ступеня, які одержували терапію відповідно до останніх протоколів (№ 602 від 2012 р. та № 709 від 2015 р.) [1; 2]. Друга група (n=15) — хворі з тяжкістю інсульту 7,47 бала за шкалою NIHSS, яким до основної терапії було додано препарат тривалентного заліза (суфер) 5,0 мл внутрішньовенно краплинно протягом 14 діб. Отримані результати піддавалися статистичній обробці методом

Стьюдента з обчисленням середнього арифметичного (M), середнього квадратичного відхилення (σ), критеріїв достовірності відмінності середніх величин (t). Відмінності вважалися достовірними, якщо $p < 0,05$, що відповідає 95 % та більшій імовірності безпомилкового прогнозу. Математичну обробку результатів дослідження здійснювали після створення бази даних у системі Microsoft за допомогою пакета програм, інтегрованих у систему Microsoft Office з використанням t-критерію Стьюдента.

Результати дослідження та їх обговорення

У першій групі під час надходження ступінь тяжкості інсульту становив 7,5 бали за шкалою NIHSS, через 2 тиж. цей показник дорівнював 5 балів. У другій групі під час надходження ступінь тяжкості інсульту сягав 7,47 бала за шкалою NIHSS, через 2 тиж. — 4 бали. На фоні проведеної терапії у хворих першої групи терміни відновлення неврологічного дефіциту становили (14,0±0,5) дня, у другій групі ці показники відновилися до (12,0±0,5) дня (табл. 1). Також у другій групі відзначалося зменшення таких клінічних симптомів захворювання, як головний біль, слабкість, підвищена втомлюваність. Гемодинамічні показники — артеріальний тиск (АТ), частота серцевих скорочень (ЧСС) через 7 діб у першій групі покращува-

ту становив 7,5 бали за шкалою NIHSS, через 2 тиж. цей показник дорівнював 5 балів. У другій групі під час надходження ступінь тяжкості інсульту сягав 7,47 бала за шкалою NIHSS, через 2 тиж. — 4 бали. На фоні проведеної терапії у хворих першої групи терміни відновлення неврологічного дефіциту становили (14,0±0,5) дня, у другій групі ці показники відновилися до (12,0±0,5) дня (табл. 1). Також у другій групі відзначалося зменшення таких клінічних симптомів захворювання, як головний біль, слабкість, підвищена втомлюваність. Гемодинамічні показники — артеріальний тиск (АТ), частота серцевих скорочень (ЧСС) через 7 діб у першій групі покращува-

Таблиця 1

Динаміка клініко-лабораторних показників хворих на гостре порушення мозкового кровообігу та хронічну залізодефіцитну анемію

Показник	Перша група	Друга група
Ступінь тяжкості інсульту за шкалою NIHSS, у балах:		
— на початку терапії	7,5	7,47
— через 14 діб	5**	4**
Відновлення неврологічного дефіциту, діб	14±1	12±1
Покращання гемодинамічних показників (АТ, ЧСС), % хворих:		
— через 7 діб	46,2	60
— через 14 діб	69,2	86,7*
Рівень гемоглобіну, г/л:		
— на початку терапії	82,7±3,2	81,8±3,3
— через 14 діб	85,2±2,7	115,8±2,4*, **
Рівень трансферину (референтне значення норми 2,0–3,6), г/л:		
— на початку терапії	7,5±0,3	7,4±0,3
— через 14 діб	7,3±0,2	3,7±0,3*, **
Рівень феритину (референтне значення норми у жінок 13–150, у чоловіків 30–400), нг/мл:		
— на початку терапії	Ж — 15,5±0,3 Ч — 22,0±0,3	Ж — 15,3±0,3 Ч — 22,5±0,3
— через 14 діб	Ж — 17,0±0,3 Ч — 27,0±0,3	Ж — 135,5±0,3*, ** Ч — 164,7±0,3*, **
Госпіталізація, діб	15,0±1,2	13,0±1,0

Примітка. * — $p < 0,05$ порівняно з контролем; ** — $p < 0,05$ порівняно з показниками до лікування.

щилися у 46,2 % хворих, до 14-ї доби поліпшення гемодинаміки у цій групі зафіксовано у 69,2 % хворих. У другій групі ці показники були відповідно у 60 та 86,7 % хворих.

На початку лікування рівень гемоглобіну становив: у першій групі (82,7±3,2) г/л, у другій групі (81,8±3,3) г/л. Рівень трансферину (референтні значення норми 2,0–3,6 г/л) дорівнював у першій групі (7,5±0,3) г/л, у другій групі — (7,4±0,3) г/л. Рівень феритину (референтні значення норми у жінок 13–150 нг/мл та 30–400 нг/мл — у чоловіків) на початку терапії становив: у першій групі у жінок (15,5±0,3) нг/мл, у чоловіків — (22,0±0,3) нг/мл; у другій групі ці показники дорівнювали у жінок (15,3±0,3) нг/мл, у чоловіків — (22,5±0,3) нг/мл відповідно. Через 2 тиж. терапії лабораторні показники були такими. Рівень гемоглобіну у першій групі (85,2±2,7) г/л, у другій групі (115,8±2,4) г/л. Рівень трансферину у першій групі (7,3±0,2) г/л, у другій групі — (3,7±0,3) г/л. Рівень феритину становив: у першій групі у жінок (17,0±

±0,3) нг/мл, у чоловіків — (27,0±0,3) нг/мл, у другій групі ці показники відповідно дорівнювали (135,0±0,3) та (164,7±0,3) нг/мл. Терміни госпіталізації становили: у першій групі — (15±1) день, у другій групі — (13±1) день (див. табл. 1). Серед хворих другої групи наприкінці 2-го тижня відмічено значне покращання загального самопочуття, регрес слабкості та втомлюваності, підвищення настрою й апетиту. Небажаних ефектів, які могли б потребувати скасування препарату або зміни дози заліза у другій групі під час лікування не було відмічено.

Висновки

Таким чином, додавання препаратів тривалентного заліза до терапії хворих із коморбідною патологією — гострим порушенням мозкового кровообігу за ішемічним типом на фоні хронічної залізодефіцитної анемії легкого-середнього ступеня приводить до більш раннього відновлення неврологічного статусу, гемодинамічних показників. Як результат, скорочуються терміни госпіталізації та поліпшується прогноз.

Ключові слова: гостре порушення мозкового кровообігу, ішемія, залізодефіцитна анемія, препарат заліза.

ЛІТЕРАТУРА

1. Уніфікований клінічний протокол первинної та вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги. Залізодефіцитна анемія. № 709 від 02.11.2015 р.
 2. Уніфікований клінічний протокол медичної допомоги. Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при ішемічному інсульті № 602 від 03.08.2012 р.
 3. Никитин О. Д. Эффективность и безопасность применения препарата Суфер в коррекции анемии у пациентов с хронической почечной недостаточностью. *Лікарю-практику*. 2015. № 1 (105)–I/II.
 4. Intravenous versus oral iron supplementation for the treatment of anemia in CKD: systematic review and meta-analysis / B. Rozen-Zvi, A. Gafter-Gvili, M. Paul et al. *Am. J. Kidney Dis.* 2008. Vol. 52 (5). P. 897–906.
 5. KDIGO Anemia Work Group KDIGO clinical practice guideline for anemia in chronic kidney disease. *Kidney Inter.* 2012. Suppl. 2. P. 279–335.
- Надійшла до редакції 23.12.2019
Рецензент чл.-кор. НАМН України,
д-р мед. наук, проф. В. Й. Кресюн,
дата рецензії 24.12.2019

УДК 616.813-005:155.194.8

Т. В. Трегуб, Г. Г. Відавська, Ю. І. Ржевська

ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ З КОМОРБІДНОЮ ПАТОЛОГІЄЮ — ГОСТРИМ ПОРУШЕННЯМ МОЗКОВОГО КРОВООБІГУ ЗА ІШЕМІЧНИМ ТИПОМ І ХРОНІЧНОЮ ЗАЛІЗОДЕФІЦИТНОЮ АНЕМІЄЮ

Проведено аналіз ефективності лікування хворих на гостре порушення мозкового кровообігу за ішемічним типом на фоні хронічної залізодефіцитної анемії легкого-середнього ступеня препаратом тривалентного заліза. Лікування привело у цих пацієнтів до поліпшення клінічних і лабораторних показників. Під час другого тижня фармакотерапії спостерігалось достовірне зростання вмісту гемоглобіну, феритину та зниження трансферину в плазмі крові, а також покращання неврологічного стану — зменшення неврологічного дефіциту, поліпшення гемодинамічних показників, самопочуття. Також у групі, яка отримувала препарат заліза, відзначалося зменшення таких клінічних симптомів захворювання, як головний біль, підвищена втомлюваність, слабкість. Небажаних ефектів, які могли б потребувати скасування препарату або зміни початкової дози заліза, у другій групі під час лікування не відмічено. Результатом поєднаної терапії коморбідної патології було скорочення термінів госпіталізації та поліпшення прогнозу.

Ключові слова: гостре порушення мозкового кровообігу, ішемія, залізодефіцитна анемія, препарат заліза.

UDC 616.813-005:155.194.8

T. V. Tregub, H. G. Vidavska, Yu. I. Rzhavska

TREATMENT OF THE PATIENTS WITH COMORBID PATHOLOGY — ACUTE CEREBRAL ISCHEMIC DISORDER AND CHRONIC IRON-DEFICIENT ANEMIA

Analysis of the effectiveness of treatment of patients with acute cerebral disorders by ischemic type with chronic iron-deficient anemia of mild-to-moderate degrees by ferric-containing agent (III). Present treatment has promoted an improvement of both the laboratory and clinical indexes of the patients. By the second week of the treatment one could see a significant increasing of transferrin and ferritin concentration in the blood, and the improvement of the neurological condition — reduction of neurological deficit, improvement of hemodynamic parameters. Subsiding of such pathological symptoms as headache, anorexia, fatigue has been observed. There were no serious adverse effects that could lead to adjustment of the initial dose or drugs' withdrawal. The result of complex therapy of co-existing diseases was shortening of hospitalization period and outcome improvement.

Key words: acute disorder of the cerebral blood flow, ischemia, iron deficient anemia, iron-containing agents.