

*Тилляшайхов М.Н.,
Хахимов М.А.*

ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ НЕФРОТУБЕРКУЛЕЗА У БОЛЬНЫХ С РАЗНЫМИ СОЧЕТАНИЯМИ ГЕНЕТИЧЕСКИХ МАРКЕРОВ

Республиканский специализированный научно-практический
Медицинский центр фтизиатрии и пульмонологии МЗ РУз. Ташкент

M.N. Tillyashayhov, M.A. Khakimov «Specific duration of nephrotuberculosis at patients with different combinations of genetic markers»

Keywords: nephrotuberculosis, genetic markers, haptoglobin, glucose -6 phosphatedehydrogenase, hydrazide isonicotin an acid (HINA).

For studying reactance of an organism at various forms nephrotuberculosis, 237 patients have been twisted to complex clinic - laboratory inspection. With the purpose of revealing of different combinations of genetic markers defined phenotypes haptoglobin, activity erythrocytes glucose -6 phosphatedehydrogenase, type inactivation (HINA). On combinations of a complex of these genetic markers defined 4 combinations of genetic markers: adverse, favorable, rather adverse and rather favorable. Researches have shown high frequency of the widespread forms nephrotuberculosis at persons with adverse and rather adverse combinations of genetic markers. Definition on combination with chronic renal insufficiency of different combinations of genetic markers can be used for revealing groups of risk on the given disease

Интенсивное развитие генетики, которое началось в XX веке, способствовало изучению и туберкулеза с позиций наследственности. Если рассматривать туберкулез с позиций генетики, то можно предположить, что он относится к мультифакториальным заболеваниям. Это означает, что в основе различий в восприимчивости к туберкулезу, в реакциях организма на микобактерии туберкулеза у разных людей могут лежать как генетические, так и средовые факторы (3, 5, 7).

В последние годы большое внимание уделяется изучению взаимосвязи туберкулеза с генетическими маркерами. Ряд авторов изучили различные генетически детерминированные факторы, в том числе фенотип гаптоглобина (Hr), активности глюкозо - 6 - фосфатдегидрогеназы (ГФДГ), инактивации гидразид изоникотиновой кислоты (ГИНК) с возникновением и течением туберкулеза легких (1, 2, 5). При этом найдены сочетания генетических маркеров, которые чаще встречаются в группе больных туберкулезом легких с тяжелым течением заболевания, названные неблагоприятными сочетаниями, и благоприятные сочетания, которые чаще встречаются при легком течении туберкулезного процесса (6,7,8,9,). При статистической обработке результатов определения сочетания генетических маркеров у больных туберкулезом легких, Казаков К.С. с соавторами (1999) установили 24 комбинации фенотипа Hr, типа инактивации ГИНК и активности эритроцитарного фермента ГФДГ. В основном они выделили 4 сочетания генетических маркеров: неблагоприятное, благоприятное, относительно неблагоприятное и относительно благоприятное. Определение генетических маркеров и особенностей распределения ее комбинаций у больных туберкулезом перспективно в отношении прогнозирования характера течения, эффективности лечения этого заболевания. Подобных исследований при нефротуберкулезе, в доступной нам литературе

мы не нашли.

Цель настоящего исследования - выяснить клинико-лабораторные особенности течения нефротуберкулеза в современных условиях у лиц с различными сочетаниями генетических маркеров.

Материалы и методы: нами было обследовано 237 больных нефротуберкулезом с носительством разных сочетаний генетических маркеров. Среди обследованных больных у 64 (27,0%) установлены ограниченные формы НТ, у 173 (73,0%) - распространенные формы НТ. Мужчин было 118, женщин 119 (49,8% и 50,2% соответственно), то есть примерно одинаково.

Особенности течения и распространения туберкулезных процессов, несомненно, связано с вариациями реактивности, зависящих от генетического фона. У обследованных больных мы рассмотрели 4 варианта сочетаний генетических маркеров (К.С. Казаков с соавт. 1999, 2000). Подобных исследований при нефротуберкулезе в литературе мы не встретили. С целью выявления разных сочетаний генетических маркеров определяли фенотипы гаптоглобина (Hr) методом диск - электрофореза в полиакриламидном геле по Н.А. Осиной (1982); активность эритроцитарной глюкозо - 6 - фосфатдегидрогеназы (ГФДГ) методом А.С. Асатиани (1969); типа инактивации гидразид изоникотиновой кислоты (ГИНК) методом Г.Н. Гребенника в модификации Г.О. Каминской (1996). По комбинациям комплекса этих генетических маркеров определяли по К.С.Казакову с соавт., (1999) 4 сочетания генетических маркеров (СГМ):

1. Неблагоприятное - комбинация гомозиготных фенотипов Hr 2-2 или Hr 1-1 + слабый тип инактивации ГИНК + пониженная активность эритроцитарной ГФДГ;
2. Благоприятное - комбинация гетерозиготного фенотипа Hr 2-1 + сильный тип инактивации ГИНК + нормальная или повышенная активность

эритроцитарной ГФДГ;

3. Относительно неблагоприятное - сочетание двух неблагоприятных и одного благоприятного генетического маркера;

4. Относительно благоприятное — сочетание двух благоприятных и одного неблагоприятного генетического маркера.

Статистическая обработка результатов исследований проводилась на IBM совместимом компьютере с помощью пакета программ для статистических расчетов «Microsoft Excel». Был изучен характер носительства изученных генетических маркеров у 237 больных с различными формами нефротуберкулеза. Функциональное состояние почек мы изучали по данным концентрации в крови креатинина, мочевины и клубочковой фильтрации по эндогенному креатинину. Среди наблюдаемых нами больных, ХПН была выявлена у 131 (55,3%). Из них наиболее часто наблюдается компенсированная стадия ХПН (71,0%), несколько реже встречается латентная (19,1%) и

интермиттирующая (9,9%) стадии ХПН. Были изучены частота различных стадий ХПН у больных нефротуберкулезом с разными СГМ.

Результаты и обсуждение: при изучении характера носительства изученных генетических маркеров обнаружили разницу в частоте встречаемости различных форм нефротуберкулеза. Так, у больных с неблагоприятными и относительно неблагоприятными СГМ, распространенных форм нефротуберкулеза выявили в 5,2 и 6,2 раза чаще ($86,2 \pm 6,4\%$; $83,8 \pm 3,5\%$), чем ограниченные формы нефротуберкулеза ($13,8 \pm 6,4\%$; $16,2 \pm 3,5\%$, $P < 0,001$). У больных с благоприятными и относительно благоприятными СГМ, распространенных форм нефротуберкулеза наблюдали в 1,4 раза чаще ($57,9 \pm 42,1\%$, чем ограниченные формы нефротуберкулеза ($58,3 \pm 41,7\%$; $P > 0,2$; $P < 0,05$). Итак, у больных с неблагоприятными и относительно неблагоприятными СГМ преобладают лица с распространенными формами нефротуберкулеза.

Таблица 1

Частота различных форм нефротуберкулеза у больных с разными сочетаниями генетических маркеров, n (%)

Разные сочетания генетических маркеров.	Число больных.	Формы нефротуберкулеза.	
		Ограниченные	Распространенные
Неблагоприятные	29	4($13,8 \pm 6,4$)	25($86,2 \pm 6,4$)*
Благоприятные	19	8($42,1 \pm 11,3$)	11($57,9 \pm 11,3$)
Относительно неблагоприятные	105	17($16,2 \pm 3,5$)	88($83,8 \pm 3,5$)*
Относительно благоприятные	84	35($41,7 \pm 5,3$)	49($58,3 \pm 5,3$)*

Примечание: * - Достоверность различий ($P < 0,001$; $P < 0,05$) между ограниченными и распространенными формами нефротуберкулеза.

Выявление функциональных расстройств почек в ранней стадии поможет при адекватном своевременном лечении, отодвинуть сроки наступления тяжелой почечной недостаточности. Функциональное состояние почек мы изучали по данным концентрации в крови креатинина, мочевины и клубочковой фильтрации по эндогенному креатинину. Результаты функционального исследования почек у больных нефротуберкулезом с разными СГМ представлены в таблице 2.

Приведенные данные свидетельствуют, что показатели функционального состояния почек у больных с неблагоприятными и благоприятными СГМ отличаются. Уровень мочевины в крови в 2 раза ($10,4$ и $5,3$ ммоль/л, соответственно, $P < 0,001$), креатинина в крови в 1,5 раза ($148,5$ и $96,3$ мкмоль/л, соответственно, $P < 0,001$) повышена у больных с

неблагоприятными СГМ, чем у лиц с благоприятными СГМ. Клубочковая фильтрация у больных с неблагоприятными СГМ была в 1,7 раза снижена по сравнению с лицами благоприятными СГМ ($78,2$ и $130,8$ мл/мин, соответственно, $P < 0,001$). При сопоставлении средних величин содержания креатинина в крови и клубочковой фильтрации у больных с относительно неблагоприятными и относительно благоприятными СГМ практически не отличается ($109,6$ и $99,0$ мкмоль/л. и $95,9$ и $112,4$ мл/мин, соответственно, $P > 0,5$). Несмотря на это, мочевина в крови в 1,4 раза была повышена у больных с относительно неблагоприятными СГМ, чем у лиц с относительно благоприятными СГМ ($7,3$ и $5,4$ ммоль/л, соответственно, $P < 0,001$).

Таблица 2

**Характеристика функции почек у больных нефротуберкулезом
с разными генетическими маркерами**

Сочетания генетических маркеров	Число больных	Показатели функции почек		
		мочевина крови, ммоль/л	креатинин крови, мкмоль/л.	Клубочковая фильтрация мл/мин.
Неблагоприятные	29	10,4±0,76*	148,5±9,7*	78,2±4,9*
Благоприятные	19	5,3±0,31	96,3±7,0	130,8±11,3
Относительно неблагоприятные	105	7,3±0,26**	109,6±4,4	95,9±3,8
Относительно благоприятные	84	5,4±0,17	99,0±3,5	107,0±4,1
Здоровые		5,4±0,4	106.1±0,8	112,4±3,4

Примечание: *-достоверность различий ($P<0,001$) между благоприятными и неблагоприятными СГМ.
 **-достоверность различий ($P<0,001$; $P<0,05$) между относительно неблагоприятными и относительно благоприятными СГМ.

Таким образом, данные исследования функционального состояния почек при нефротуберкулезе указывают, что у больных с неблагоприятными и относительно неблагоприятными СГМ функция почек страдает в наибольшей степени, чем у лиц с благоприятными и относительно благоприятными СГМ.

Среди наблюдаемых нами больных, ХПН была выявлена у 131 (55,3%). Из них наиболее часто наблюдается компенсированная стадия ХПН (71,0%), несколько реже встречается латентная (19,1%) и интермиттирующая (9,9%) стадии ХПН. Больных с терминальной стадией ХПН не было выявлено. При ограниченных формах нефротуберкулеза больных без ХПН наблюдалась в 6 раз чаще, чем лиц с ХПН ($P<0,001$). Наоборот, при распространенных формах нефротуберкулеза больных с ХПН встречалась в 2,4 раза чаще, чем лица без ХПН ($P<0,001$). Представляет интерес изучение частоты различных стадий ХПН у больных нефротуберкулеза с разными СГМ (табл.3). Как показано таблице 3, у больных с неблагоприятными СГМ лица с ХПН выявлены в 3,1 раза чаще, чем пациенты без ХПН ($P<0,001$). Наоборот, у больных с благоприятными СГМ, лица с ХПН встречаются в 1,4 раза реже, чем у пациентов без ХПН. Аналогичным образом, у больных с относительно неблагоприятными СГМ, лица с ХПН наблюдаются в 1,9 раза чаще, чем пациенты без ХПН ($P<0,001$). Наоборот, у больных с относительно благоприятными СГМ лица с ХПН выявлены а 1,6 раза реже, чем пациенты без ХПН ($P<0,01$). При разных СГМ наиболее часто выявлены больные со 2 стадии ХПН. Так, при неблагоприятных и относительно неблагоприятных СГМ, больных со 2

стадией ХПН встречалось в 4,5 раза чаще, чем лица с первой стадией ХПН. У больных с благоприятными и относительно благоприятными СГМ, лица со 2 стадией ХПН наблюдались только в 3 раза чаще, чем пациенты с 1 стадии ХПН. У больных с неблагоприятными и относительно неблагоприятными СГМ 3 стадия ХПН выявлена в 1,7 раза чаще, чем у лиц с благоприятными и относительно благоприятными СГМ.

Таким образом, у больных с неблагоприятными и относительно неблагоприятными СГМ, лица с ХПН выявлены в 2,5 раза чаще, чем пациенты без ХПН ($P<0,001$). Среди этих больных наиболее часто встречаются лица с 2 стадией ХПН и она более выражена у пациентов с неблагоприятными и относительно неблагоприятными СГМ.

Таблица 3

**Частота выявления различных стадий ХПН у больных нефротуберкулезом
с разными сочетаниями генетических маркеров, п(%)**

Разные сочетания генетических маркеров	Число больных	Больные без ХПН	Больные с ХПН	1 стадия ХПН	2 стадия ХПН	3 стадия ХПН
Неблагоприятные	29	7(24,1±7,9)	22(75,9±7,9)*	3(13,6±7,3)	16(72,8±9,4)**	3(13,6±7,3)
Благоприятные	19	11(57,9±11,3)	8(42,1±11,3)	2(25,0±15,3)	5(62,5±17,1)	1(12,5±4,1)
Относительно неблагоприятные	105	36(34,3±4,6)	69(65,1±4,6)*	13(18,8±4,7)	48(69,6±5,5)**	8(11,6±3,8)
Относительно благоприятные	84	52(61,9±5,2)	32(38,6±5,3)*	7(21,9±7,3)	24(75,0±7,6)**	1(3,1±3,0)
Всего	237	106(44,7±3,2)	131(55,3±3,2)*	25(19,1±3,4)	93(71,0±3,9)**	13(9,9±2,6)

Примечание: *- достоверность различий ($P<0,001$; $P<0,02$) между больными без и с ХПН

** - достоверность различий ($P<0,001$; $P<0,001$) между 1 и 2 стадией ХПН.

Заключение: исследование генетического фона установило ассоциации разных СГМ с различными формами нефротуберкулеза. У больных с неблагоприятными СГМ ограниченных форм нефротуберкулеза выявили в 13,8% случаев. распространенных форм - в 86,2% (в 6,2 раза чаще). У больных с относительно неблагоприятными СГМ, ограниченных форм нефротуберкулеза выявили в 5,2 раза реже (16,2%), чем распространенных форм (83,8%). У больных с благоприятными и относительно благоприятными СГМ, распространенных форм нефротуберкулеза обнаружили в 1,4 раза чаще, чем ограниченных форм (57,9 и 58,3%; 42,1 и 41,7% соответственно). У больных нефротуберкулезом с неблагоприятными и относительно неблагоприятными СГМ тяжелое течение и

осложнения болезни выявлялись в 2-3 раза чаще и были более выраженными, чем у лиц с благоприятными и относительно благоприятными СГМ. Больные нефротуберкулезом с неблагоприятными и относительно неблагоприятными СГМ являются прогностическими тяжелыми, требуют особого внимания, длительного лечения, включая хирургического вмешательства, чтобы не допустить дальнейшего прогрессирования процесса с развитием ХПН. Установлено, что у больных нефротуберкулезом носителей неблагоприятных СГМ происходит прогрессирующее нарушения функции почек, проявляющееся повышенным содержанием мочевины (в 2 раза) и креатинина в крови (в 1,5 раза), снижением (в 1,7 раза) клубочковой фильтрации.

Литература

1. Асатиани В.С. Новое в фотометрии. - М., 1969.
2. Каминская Г.О., Калеберда К.Я., Ходжаева Р.А. Определение ГИНК по методу Г.Н.Гребенника в модификации Г.О.Каминской // Пробл.туберкулеза,- 1996.- № 2,- С.50.
3. Комплекс генетических показателей в прогнозировании лекарственных осложнений при химиотерапии туберкулеза. /К.С.Казаков, А.М.Убайдуллаев, Ф.К.Ташпулатова и др. // Метод.рекоменд.- Ташкент, 1999.
4. Осина Н. А.//Лаб. Дело. - 1982. - №8. -С. 463-466.
5. Павлова М.В., Скворцова Л.А., Кондакова М.Н., Ковалева Р.Г. Роль комплексного генетического прогноза в лечении и профилактике туберкулеза органов дыхания у подростков // Пробл.туб. - 2005. - №11.-С. 30-34.
6. Пятаева Э.В., Черник М.Б., Наганова Г.Т. Ассоциация генетических маркеров с состоянием реактивности и особенностями течения внутригрудного туберкулеза у детей. / Актуальные вопросы фтизиатрии и пульмонологии в Узбекистане: Сб.науч.тр.- Т., 1998,- С.21-24.
7. Хоменко А.Г. Проблемы наследственности при болезнях легких / М.: Медицина, 1990. - 240с.
8. Ташпулатова Ф.К. Профилактика побочных реакций противотуберкулезных препаратов при туберкулезе легких у больных с различным генетическим фоном // Пробл.туберкулеза,- 2003,- № 6,- С. 17-20.
9. Убайдуллаев А.М., Пятаева Э.В. Эпидемиологическая обстановка по туберкулезу и совершенствование противотуберкулезных мероприятий в Узбекистане за период между съездами (1996-2000) // Материалы 5 съезда фтизиатров и пульмонологов Узбекистана. - Т.. 2000,- С.7-13.