

ЧАСТОТА НОСИТЕЛЬСТВА РАЗНЫХ ФЕНОТИПОВ ГАПТОГЛОБИНА У БОЛЬНЫХ ТУБЕРКУЛЕЗОМ ЛЕГКИХ С НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫМИ ЯВЛЕНИЯМИ НА ПРОТИВОТУБЕРКУЛЕЗНЫЕ ПРЕПАРАТЫ

Фатима Ташпулатова

*Доктор медицинских наук, доцент Кафедры инфекционных болезней,
детских инфекционных болезней, фтизиатрии и пульмонологии
Ташкентского педиатрического медицинского института,
г. Ташкент, Узбекистан*

Аннотация. В статье рассматривается частота носительства различных фенотипов гаптоглобина (Hr) у больных туберкулезом легких и их связь с возникновением нежелательных явлений (НЯ) на противотуберкулезную химиотерапию. Проведено комплексное обследование 226 пациентов с туберкулезом легких, среди которых у 64,1% выявлены НЯ. Установлено, что носители гомозиготных фенотипов Hr 1-1 и Hr 2-2 чаще подвержены развитию НЯ, особенно кожно-аллергических реакций и синдрома поражения печени. Полученные данные указывают на необходимость определения фенотипа гаптоглобина перед началом химиотерапии для персонализированного подхода к лечению туберкулеза.

Ключевые слова: туберкулез легких, противотуберкулезная терапия, нежелательные явления, гаптоглобин, генетические маркеры, лекарственная устойчивость, реактивность организма.

Актуальность

Современная эпидемиологическая ситуация по туберкулезу характеризуется изменением его патоморфоза – появлением и увеличением количества тяжелых, прогрессирующих форм заболевания, нарастанием частоты полирезистентных форм МБТ, лекарственных осложнений от химиотерапии [9].

Несомненно, большую роль в этом сыграли социально-экономические потрясения, экологические и радиационные факторы в регионах, нарастание ВИЧ-инфекции, наркомании, нерациональная химиотерапия, высокая частота сопутствующих заболеваний типа вирусного гепатита, ХНЗЛ, сахарного диабета, ЖКТ.

Отдавая должное социальному и гигиеническому аспекту туберкулеза, не следует забывать и о его биологических особенностях, быть может наиболее важных и вместе с тем недостаточно изученных, которые

влияют на реактивность организма [1]. Биологическим факторам, несомненно, принадлежит важнейшая роль в развитии как самого заболевания человека туберкулезом, так и в течении туберкулезного процесса и эффективности проводимого лечения. Отражая особенности реагирования организма на внешние воздействия, реактивность позволяет «перебросить мост» между биологическими и социально-гигиеническими факторами развития туберкулеза [1].

Важное значение придается оценке индивидуальной реактивности организма с генетических позиций [3;5]. Установлено, что многие как нормальные, так и патологические реакции организма определяются генетическим фоном, который обуславливает варьирование физиологических реакций в ответ на действие одного и того же фактора. Следовательно, можно предположить, что различие в формировании клинических вариантов туберкулеза, прогрессирования процесса, его осложнения, переход в хроническую форму у одних и полное излечение у других, наряду с другими факторами, объясняются и генетическими особенностями [1; 8].

Многообразие форм легочного туберкулеза, хронический характер и фазность течения заболевания, глубокий отпечаток болезни на психосоматическом облике больного свидетельствуют о существенном влиянии реактивности на течение туберкулеза легких и одновременно изменение реактивности организма под воздействием болезни. Все это побудило нас заняться проблемой реактивности при туберкулезе легких.

Одним из генетических маркеров, ассоциирующихся с возникновением и течением заболевания, является фенотип гаптоглобина (Hr). Носительство гомозиготных вариантов связано с тяжелым течением болезни и низкой эффективностью лечения туберкулеза [6;7;8]. Однако в доступной литературе нам не удалось найти сведения об ассоциации между фенотипами гаптоглобина и развитием нежелательных явлений, вызванных противотуберкулезными препаратами.

Цель

Изучение частоты носительства фенотипов гаптоглобина (Hr) у больных туберкулезом легких с нежелательными явлениями на прием противотуберкулезных препаратов.

Материал и методы

Было проведено комплексное обследование 226 пациентов с туберкулезом легких в возрасте от 17 до 65 лет, проходивших лечение в терапевтических отделениях клиники Республиканского центра фтизиатрии и пульмонологии, а также в медицинских учреждениях г. Ташкента в период с 2018 по 2022 годы. Среди обследованных 111 человек (49,1%) были мужчины, 115 (50,9%) – женщины.

Среди клинических форм туберкулеза наиболее часто встречался инфильтративный туберкулез легких – 134 случая (59,3%), а также фиброзно-кавернозный туберкулез – 30 случаев (13,3%). Кавернозный и диссеминированный туберкулез легких встречались с одинаковой частотой – по 3,9%. Впервые выявленные случаи заболевания составили 85,8% от общего числа больных.

Сопутствующие заболевания были установлены у 177 пациентов (77,8%). Наиболее распространенными оказались хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) – 31,5%, анемия – 18%, заболевания желудочно-кишечного тракта и печени – 17%, а также сахарный диабет – 19,3%.

С учетом результатов теста на лекарственную устойчивость пациентам были назначены противотуберкулезные препараты первого ряда в соответствии со стандартами ВОЗ: изониазид, рифампицин, пипразинамид и этамбутол. Продолжительность стационарного лечения составляла от двух до трех месяцев.

С целью выявления ассоциации между частотой, характером и особенностями проявления НЯ и носительством генетических маркеров определяли фенотип гаптоглобина (Hp) путем диска электрофореза сыворотки крови в полиакриламидном геле по методике Davis в модификации Н.А. Осинной (1982).

Результаты и обсуждение

В ходе лечения у 144 пациентов (64,1%) были зафиксированы нежелательные явления (НЯ), вызванные приемом противотуберкулезных препаратов (табл. 1). В своей работе мы использовали синдромную классификацию НЯ, связанную с противотуберкулезной терапией.

Наиболее распространенными нежелательными реакциями стали кожно-аллергические проявления, которые наблюдались у 29,6% пациентов. Синдром поражения печени был зарегистрирован в 22,8% случаев, нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) – у 13,1%, а расстройства нервной системы – у 14,5% пациентов. Сочетанный синдром, характеризующийся одновременным проявлением нескольких НЯ, был отмечен у 15% пациентов. Поражения сердечно-сосудистой системы встречались реже и наблюдались всего у 4% больных.

Таблица 1.

**Частота и характер НЯ от противотуберкулезных препаратов у
обследованных больных в %**

Группа больных	Частота НЯ	Кожно- ллергический синдром	Синдром поражения				Сочетанные синдромы
			печени	Желудочно-кишечного тракта	Нервная системы	Сердечно сосудистая системы	
226	$\frac{145}{64,1 \pm 4,5}$	$\frac{43}{29,6 \pm 3,7}$	$\frac{33}{22,8 \pm 3,4}$	$\frac{19}{13,1 \pm 2,8}$	$\frac{21}{14,5 \pm 2,0}$	$\frac{6}{4,01 \pm 1,7}$	$\frac{23}{15,9 \pm 3,0}$

Примечание – % высчитаны по отношению количеству больных с НЯ.

Было установлено, что наиболее часто нежелательные явления (НЯ) при приеме противотуберкулезных препаратов вызывали изониазид (46,7%) и рифампицин (33,3%). Несколько реже НЯ отмечались при применении этамбутола (12,0%) и пиразинамида (8,0%).

Анализ показал, что у пациентов с гомозиготными вариантами фенотипа гаптоглобина (Нр 1-1 и Нр 2-2) НЯ возникали в 78,3±6,7% и 81,2±3,6% случаев соответственно. В то же время при гетерозиготном варианте фенотипа Нр 2-1 НЯ наблюдались значительно реже: из 77 пациентов нежелательные реакции возникли только у 25 (32,4±5,3%). Таким образом, лица с гомозиготными вариантами фенотипа гаптоглобина (Нр 1-1 и Нр 2-2) обладают повышенной предрасположенностью к развитию НЯ при противотуберкулезной химиотерапии.

Далее нас заинтересовал характер НЯ у пациентов с различными фенотипами гаптоглобина.

Отмечено, что при носительстве гомозиготного фенотипа Нр 1-1 достоверно увеличивается частота поражения печени до 58,6±9,1% (p≤0,001), одинаково часто (10,4%) возникали кожно-аллергический синдром, синдром поражения нервной системы и сочетания нескольких синдромов.

Таблица 2

**Частота носительства разных фенотипов гаптоглобина у больных
туберкулезом легких с нежелательными явлениями на прием
противотуберкулезных препаратов**

	Всего больных	Больные без НЯ	Больные с НЯ
Нр1-1	37 (16,4±6,0)	8(21,7±6,7)	29(78,3±6,7) $P_1 \leq 0,001$
Нр2-2	112 (49,6±4,7)	21(18,8±3,6)	91(81,2±3,6) $P_2 \leq 0,001$
Нр2-1	77 (34,0±6,0)	52(67,6±5,3)	25(32,4±5,3) $P_3 \leq 0,001$

При носительстве другого гомозиготного фенотипа Нр 2-2 отмечается сравнительная высокая частота кожно-аллергического синдрома (38,4%) и сочетанных синдрома (16,5%), почти одинаково часто возникают синдром поражения желудочно-кишечного тракта (15,4%), печени и нервной системы (12,1%).

Несколько иная картина при носительстве гетерозиготного фенотипа Нр 2-1, при котором часто встречается синдром поражения нервной системы (28%), далее кожно-аллергический синдром (20%), а поражение печени, желудочно-кишечного тракта у 16% больных.

Заключение

Таким образом, больные туберкулезом – носители гомозиготных вариантов фенотипов гаптоглобина Нр 1-1 и Нр 2-2 являются предрасположенными к частому развитию нежелательных явлений от противотуберкулезных препаратов, что указывает о необходимости включения определения фенотипа гаптоглобина в комплекс лабораторных тестов перед началом химиотерапии.

Библиографические ссылки:

1. Авербах М.М., Литвинов В.И., Маленко А.Ф., Мостовой Ю.М., Мороз А.М., Никоненко Б.В., Поспелов Л.Е., Хоменко А.Г., Чуканова В.П. Проблемы наследственности при болезнях легких /Под ред. А.Г.Хоменко.- М.: Медицина,1990.- 240 с.
2. Байсенбаева Р.У. Гаптоглобин.- Алма-Ата,1983.- 126 с.
3. Каминская Г.О., Фирсова В.А., Овсянкина Е.С. Взаимосвязь течения туберкулеза у подростков с показателями острофазных белков крови и генетическими вариантами гаптоглобина // Пробл.туб.- 1997.- № 6.- С.36-40.
4. Осина Н.А. Унификация результатов электрофореза белков сыворотки крови в полиакриламидном геле // 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. и бол.легких. – 2005.- № 8.- С.30-33.

6. Парпиева Н.Н. Особенности течения и лечения туберкулеза легких при сочетании с сахарным диабетом у лиц с разными фенотипами гаптоглобина: Дис. ... д-ра мед.наук.- Ташкент,2002.- 270 с.

7. Саидова Ш.М. Особенности течения и эффективность лечения туберкулеза легких у больных с сопутствующей патологией и разными фенотипами гаптоглобина: Дис. ... канд.мед.наук.- Ташкент,2001.- 145 с.

8. Скворцова Л.А., Павлова М.В., Кандакова М.И. Роль генетических факторов в клинике туберкулеза органов дыхания //Материалы 8-го Российского съезда фтизиатров.-М.,2007.-С.187.

9. Global tuberculosis report 2023, World Health Organization 2023,P.75.