

*А.М.Убайдуллаев, К.С.Казаков, Р.Б.Черник, Ш.М.Саидова*

## ГЕНЕТИЧЕСКИЕ МАРКЕРЫ В ОЦЕНКЕ ТЯЖЕСТИ ТЕЧЕНИЯ ТУБЕРКУЛЕЗА ЛЕГКИХ

НИИ фтизиатрии и пульмонологии им.Ш.А.Алимова МЗ РУз, г.Ташкент

DETERMINATION OF GENETIC MARKERS FOR PREDICTION OF LUNG TUBERCULOSIS SEVERITY

*A.M.Ubaydullaev, K.S.Kazakov, R.B.Chernic, Sh.M.Saidova*

### S u m m a r y

Prediction of tuberculosis process severity was performed by comparison of clinical course and some genetic markers in blood and urine, such as haptoglobin (Hp) phenotype, activity of erythrocyte glucoso- 6-phosphate-dehydrogenase (G-6-PDG) and phenotyping according to INK inactivation rate.

Combinations of genetic markers were found which were encountered more frequently in patients with severe course of disease. These combinations were called unfavourable, such as homozygous haptoglobin type, feeble inactivator, low G-6-PDG activity. And favourable combinations were found which were encountered in mild tuberculosis course, such as heterozygous haptoglobin type, potent inactivator, normal G-6-PDG activity.

### Р е з ю м е

Прогнозирование тяжести течения туберкулезного процесса проводилось путем сопоставления клинического течения заболевания и определения генетических маркеров крови и мочи: фенотип гаптоглобина (Hp), активность эритроцитарной глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы (Г-6-ФДГ) и фенотипирование по скорости инактивации препаратов ГИНК.

Найдены сочетания генетических маркеров, которые чаще встречаются в группе больных с тяжелым течением заболевания, названные неблагоприятными сочетаниями (гомозиготный тип гаптоглобина, слабый инактиватор, низкая активность Г-6-ФДГ) и благоприятные сочетания, которые чаще встречаются при легком течении туберкулезного процесса (гетерозиготный тип гаптоглобина, сильный инактиватор, нормальная активность Г-6-ФДГ).

Несмотря на внедрение во фтизиатрическую практику большого количества противотуберкулезных препаратов, растет число больных, наблюдаемых в III и VII А группах диспансерного учета, то есть больных с большими остаточными изменениями в легких [3], и наблюдается увеличение тяжелого течения болезни [4]. Это приводит к необходимости определения признаков, способных информировать врача о возможности неблагоприятного течения данного заболевания.

В организме человека присутствует ряд генетически обусловленных факторов, которые принимают участие в гомеостазе, оказывая влияние на восприимчивость к болезням, в том числе и к туберкулезу [7,9]. Это вызывает интерес к изучению взаимосвязи сцепленности генетических маркеров, в частности эритроцитарных и лейкоцитарных факторов крови, с вероятностью развития, особенностями течения и исхода туберкулезного процесса в легких. Один из генетических маркеров, сывороточный гаптоглобин (Hp), обладает генетически детерми-

нированным полиморфизмом, обнаруженным O. Smithies [10]. Три фенотипа Hp определяются двумя аллельными генами Hp 1 и Hp 2, комбинация которых образует 2 гомозиготных варианта (Hp 2-2 и Hp 1-1) и 1 гетерозиготный (Hp 2-1). Есть мнение, что особенности белка, кодируемого Hp 2, обеспечивают организм устойчивостью к ряду заболеваний [2].

Индивидуальная чувствительность к лекарствам в такой же степени принадлежит к фенотипу человека. Выявление слабого инактиватора предполагает повышенную предрасположенность к затяжному течению болезни [5].

Целью нашего исследования являлось прогнозирование тяжести течения туберкулезного процесса путем сопоставления клинического течения заболевания и определения ассоциации генетических маркеров крови и мочи. Были исследованы фенотипы Hp крови, активность эритроцитарной глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы (Г-6-ФДГ) и фенотипирование по скорости инактивации препаратов ГИНК в моче.

Четкая наследуемость и неизменяемость генети-

чески обусловленных маркеров на протяжении жизни индивидуума служат основанием для использования их в качестве критериев развития, особенности течения и исхода туберкулезного процесса в легких.

Обследовано 236 больных туберкулезом легких, находящихся на стационарном лечении, в возрасте от 20 до 55 лет. Женщин было 70, мужчин — 166. Впервые выявленных было 132 больных активным туберкулезом легких. У 104 больных туберкулез рецидивировал. Очаговый туберкулез был у 60 больных, из них в фазе инфильтрации — 50, распада — 10 больных. С инфильтративным туберкулезом — 113, из них в фазе распада — 69, распада и обсеменения — 44. С фиброзно-кавернозным туберкулезом 63 больных: в фазе инфильтрации — 10, обсеменения — 36, инфильтрации с обсеменением — 17. Бактериовыделители составили 113 (48,3%) больных.

В сыворотке крови фенотипы Нр исследовали с применением метода электрофореза в полиакриламидном геле [6], эритроцитарную активность Г-6-ФДГ исследовали по методу Glohru [8]. Среди здоровых лиц активность Г-6-ФДГ составила  $73 \pm 0,13$  ммоль/ $10^9$  эрит., пониженной оценивалась от 72 до 61 ммоль/ $10^9$  эрит. Дефицит расценивался при снижении активности на 15%, т.е. ниже 60 ммоль/ $10^9$  эрит. Повышенной оценивали активность от 74 ммоль/ $10^9$  эрит. и выше. Фенотипирование инактивации ГИНК проводили по методу Л.И.Гребенника в модификации Г.О.Каминской [1]. Слабость инактиватора оценивали по выделению активного ГИНК в моче от 13% и более, сильного — менее 13%

Все обследуемые больные были разделены на две группы. В 1-ю группу вошли больные (107) с тяжелым течением туберкулезного процесса (инфильтративная и фиброзно-кавернозная формы в фазе распада или инфильтрации и обсеменения, с выраженной интоксикацией, бактериовыделением, а также с низкой степенью эффективности лечения). Значительное рассасывание — всего 10,7% больных, без динамики — 18,7%, прогрессирование — у 12,7% больных. К концу лечения очаги с фиброзом

Таблица 1  
Частота встречаемости фенотипов Нр среди больных с разным течением туберкулеза легких

Группы больных	Обозначения	Фенотипы гаптоглобина		
		Нр2-1	Нр2-2	Нр 1-1
Здоровые	%	50,6	39,1	10,4
1-я группа	<i>n</i>	24	71	12
Туберкулез легких с тяжелым течением	%	$22,4 \pm 2,8$	$66,3 \pm 6,6$	$11,2 \pm 1,9$
<i>n</i> =107	<i>p</i>	<0,01	<0,01	<0,5
2-я группа	<i>n</i>	75	46	8
Туберкулез легких с легким течением	%	$50 \pm 3,2$	$36 \pm 3,4$	$6,0 \pm 0,7$
<i>n</i> =129	<i>p</i>	<0,5	<0,5	<0,01

наблюдались у 9%, санирование каверны — у 16%, очаговые тени сохранялись у 19% больных.

Во 2-ю группу вошли больные (129 чел.) с легким течением туберкулезного процесса — с очаговым, инфильтративным и диссеминированным туберкулезом легких в фазе инфильтрации, без бактериовыделения и со слабо выраженной интоксикацией. У этой группы больных наблюдалась удовлетворительная эффективность лечения. Так, значительное рассасывание процесса было у 24,3% больных, улучшение — у 43%, без динамики — всего у 5,4%, а прогрессирование не наблюдалось вообще. Исход лечения также был намного лучше по сравнению с 1-й группой. Так, очаговые тени сохранялись у 6%, санирование каверны — у 27%, а очаги с фиброзом — у 40% больных.

При изучении распределения фенотипов Нр среди больных туберкулезом легких было установлено, что фенотип Нр 2-2 чаще встречался среди больных 1-й группы с тяжелым течением процесса (в 66,3% случаев) — табл.1.

У больных с тяжелым течением туберкулеза легких гомозиготные фенотипы встречаются гораздо чаще, чем у больных с легким течением болезни. Среди больных 2-й группы преобладают носители гетерозиготного фенотипа Нр 2-1 (58,1%).

При изучении активности Г-6-ФДГ установлено,

Таблица 2  
Частота встречаемости различной активности Г-6-ФДГ у больных с разным течением туберкулеза легких

Группы больных	Нормальная		Повышенная		Пониженная		Дефицит	
	абс, ммоль/ $10^9$ эрит.	%	абс, ммоль/ $10^9$ эрит.	%	абс, ммоль/ $10^9$ эрит.	%	абс, ммоль/ $10^9$ эрит.	%
1 группа — туберкулез легких с тяжелым течением <i>n</i> =107	29	$27,2 \pm 6,3$	11	$10,7 \pm 2,7$	47	$43,9 \pm 4,2$	20	$18,0 \pm 2,8$
2 группа — туберкулез легких с легким течением <i>n</i> =129	69	$54,0 \pm 11,7$	25	$20,0 \pm 2,6$	23	$18,1 \pm 3,3$	12	$8,0 \pm 1,3$

Таблица 3

**Частота встречаемости типа инактивации ГИНК у лиц с разным течением туберкулеза легких**

Группы больных		Тип инактивации	
		слабый	сильный
Туберкулез легких с тяжелым течением <i>n</i> =107	<i>n</i>	73	34
	%	68,5±6,2	31,5±2,2
Туберкулез легких с легким течением <i>n</i> =129	<i>n</i>	35	94
	%	27,7±2,6	72,3±9,8

что пониженная активности встречается почти у половины больных с тяжелым течением туберкулеза по сравнению с 10% — у пациентов с легким течением туберкулеза (табл.2). Больных с дефицитом Г-6-ФДГ среди больных 1-й группы в 2 раза больше по сравнению со 2-й группой.

Нормальная активность фермента наблюдается более чем у 50% больных с легким течением туберкулеза легких, в то время как в 1-й группе — только у 27% больных.

В литературе большое значение придается скорости инактивации ГИНК как генетическому маркеру. У слабых инактиваторов чаще наблюдается тяжелое течение туберкулеза (табл.3) по сравнению с больными с легким течением (27%). Среди лиц с легким течением туберкулеза легких преобладают больные с сильной инактивацией (72,3%)

Следовательно, при тяжелом течении туберкулеза легких чаще всего встречаются гомозиготные фенотипы, низкая активности Г-6-ФДГ и слабый инактиватор. При легком течении туберкулеза легких чаще всего встречаются гетерозиготный фенотип Нр, нормальная или повышенная активность Г-6-ФДГ и сильный инактиватор.

Как видно из полученных данных, интерес представляет исследование нескольких генетических маркеров крови с целью выявления индивидуумов, наиболее склонных к тяжелому течению туберкулезного процесса. Комплекс генетических маркеров поз-

воляет определить ряд комбинаций, которые дают возможность выявить контингент лиц, склонных к благоприятному или неблагоприятному течению туберкулеза легких.

При анализе частоты встречаемости этих сочетаний у больных туберкулезом легких мы установили, что абсолютно благоприятные сочетания встречаются довольно редко и только среди больных с легким течением туберкулеза (20%) — табл.4. Абсолютно неблагоприятные сочетания в 2,5 раза чаще встречаются среди больных с тяжелым течением туберкулезного процесса, чем среди больных с легким течением туберкулеза. Аналогичная частота встречаемости — относительно неблагоприятных сочетаний среди этого контингента больных (см.табл.4).

Нами были найдены сочетания генетических маркеров, которые достоверно чаще встречаются в группе больных с легким и тяжелым течением туберкулезного процесса. Так, нами определено благоприятное сочетание генетических маркеров (сильный инактиватор, нормальная или повышенная активность Г-6-ФДГ, Нр 2-1), относительно благоприятное сочетание маркеров, когда встречаются два показателя из трех благоприятных. К абсолютно неблагоприятным сочетаниям относятся слабый инактиватор, гомозиготный фенотип Нр 2-2 или Нр 1-1, низкая активность Г-6-ФДГ; относительно неблагоприятное сочетание, когда встречаются два показателя из трех неблагоприятных.

При наличии у больного ассоциации фенотип Нр 2-1, нормальная или повышенная активность Г-6-ФДГ, тип инактивации сильный, или два из трех перечисленных показателей, туберкулезный процесс чаще протекает более благоприятно, с хорошей динамикой и хорошим исходом заболевания, в то время как обладатели ассоциации фенотипа Нр 2-2 ( $p < 0,01$ ), пониженной активности Г-6-ФДГ или дефицита и типа инактивации слабого, доминируют (66%) среди больных с затяжным и осложненным течением туберкулезного процесса.

Таким образом, результаты исследования дают основание утверждать, что изучение генетических

**Частота встречаемости различных сочетаний генетических маркеров при туберкулезе легких**

Таблица 4

Группы больных			Абсолютно	Относительно	Абсолютно	Относительно
			благоприятное сочетание	благоприятное сочетание	неблагоприятное сочетание	неблагоприятное сочетание
Туберкулез легких с тяжелым течением <i>n</i> =107	<i>n</i>	—	9	9	16	
	%		26,4±3,1	20,4±1,6	47,0±6,4	
	<i>p</i>		<0,02	<0,01	<0,02	
Туберкулез легких с легким течением <i>n</i> =129	<i>n</i>	4	8	2	6	
	%	20,2±2,4	40,0±2,8	10,0±0,8	30,0±3,9	
	<i>p</i>	<0,05	<0,01	<0,05	<0,05	

маркеров, таких как тип гаптоглобина, тип инактивации ГИНК и активность фермента глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы, может быть использовано в целях прогнозирования тяжелого течения туберкулезного процесса.

### Выводы

1. Найдены сочетания генетических маркеров, которые чаще встречаются в группе больных туберкулезом легких с тяжелым течением заболевания, названные неблагоприятными сочетаниями - гомозиготный тип гаптоглобина, слабый инактиватор, низкая активность Г-6-ФДГ, и благоприятные сочетания, которые чаще встречаются при легком течении туберкулезного процесса — гетерозиготный тип гаптоглобина, сильный инактиватор, нормальная активность Г-6 ФДГ.

2. Определение сочетания названных выше генетических маркеров может быть использовано с целью прогнозирования тяжести течения процесса.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Гребенник Л.И. Об определении производных гидразида изоникотиновой кислоты и продуктов их превращения в организме // Пробл. туб.— 1961.— № 4.— С.69—71.
2. Ивашкина Т.Д. Роль некоторых наследственно обусловленных белков при заболеваниях органов дыхания у детей: Автореф. дис. канд. мед. наук.— М., 1973.
3. Коломиец В.Г. Возможность прогноза рецидива с учетом использования генетических маркеров // Всесоюзный съезд мед. генетиков, 2-й.— Алма-Ата, 1991.— С.206—207.
4. Краснов В.А. Клиническое течение и исходы рецидивов // Пробл. туб.— 1993.— № 5.— С.14—16.
5. Лильин Е.Т., Грибников В.И., Ванюков М.М. Введение в современную фармацевтику.— М., 1984.
6. Осина Н.А. Типирование гаптоглобина методом диск-электрофореза в полиакриламидном геле (ПААГ) // Лаб. дело.— 1982.— № 8.— С.463—466.
7. Федосеева С.В., Юсупова М.М., Чуканова В.П., Поспелов Л.Е. Течение инфильтративного туберкулеза легких в зависимости от генотипа больного // Пробл. туб.— 1993.— № 2.— С.8—10.
8. Luhrig / Цит. по: Асатиани В.С. Новые методы биохимической фотометрии.— М., 1965.— С.12—14.
9. Miang Z.F. et al. // Tissue Antigens.— 1983.— Vol.22.— P.86—88.
10. Smithies O. // Biochem. J.— 1995.— Vol.61.— P.62.

Поступила 01.10.97.

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2000

УДК 616.24-0025-085.357.45.032.23

*А.А.Визель, М.Ф.Яушев, И.Н.Халфиев, И.Н.Папкина*

## ПРИМЕНЕНИЕ ИНГАЛЯЦИОННОГО СТЕРОИДА ИНГАКОРТА В КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ ИНФИЛЬТРАТИВНОГО ТУБЕРКУЛЕЗА ЛЕГКИХ

Кафедра фтизиопульмонологии Казанского государственного медицинского университета Минздрава РФ

THE INHALED STEROID INGAKORT IN COMPLEX THERAPY OF INFILTRATIVE LUNG TUBERCULOSIS

*A.A.Vizel, M.F.Yaushev, I.N.Khalfiev, I.N.Papkova*

### Summary

The problem of inhaled steroids administration in respiratory tuberculosis is being discussed whereas systemic prednisolone is a standard component of pathogenic therapy of active lung tuberculosis. This study shows research results for inhaled steroid Ingakort compared with oral prednisolone in lung tuberculosis patients with airway limitation syndrome. The results permit to approve that Ingakort in daily dose of 1000 mcg is safe concerning exacerbation of the specific process for the patients studied. Such treatment is accompanied by improvement of bronchial passability and sensitivity to broncholytic drugs.

### Резюме

Вопрос о применении ингаляционных стероидов при туберкулезе органов дыхания дискутируется, тогда как системный прием преднизолона является стандартным компонентом патогенетической терапии активного туберкулеза. В работе представлены результаты изучения ингаляционного стероида Ингакорта в сравнении с приемом внутрь преднизолона у больных туберкулезом легких с бронхообструктивным синдромом. Результаты исследования позволяют утверждать, что применение Ингакорта в су-