

DOI <https://doi.org/10.32782/2786-9067-2024-27-6>

УДК 616.24-005.2-085.28

ФЕНОТИПІЧНА ВАРІАБЕЛЬНІСТЬ ГАПТОГЛОБІНУ У ХВОРИХ НА ТУБЕРКУЛЬОЗ ЛЕГЕНЬ

Кузьмінов Б.П., Мажак К.Д., Ткач О.А., Кузьмінов Ю.Б.

*Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького,
Львів, Україна*

Анотація. Із метою вивчення участі генетично детермінованих факторів крові в особливостях розвитку і перебігу туберкульозу легень у 688 уперше виявлених хворих на туберкульоз легень (дорослих), у 43 дітей із наявністю локальних форм туберкульозу і у 64 інфікованих туберкульозом дітей із різним рівнем протитуберкульозного імунітету проведено визначення розподілу фенотипів гаптоглобіну (Hr). Контрольну групу становили 765 практично здорових осіб (донорів) із запереченням контакту з хворим на туберкульоз, у тому числі 95 дітей із від'ємними реакціями на туберкулін. Фенотипування гаптоглобіну проводили методом диск-електрофорезу в поліакриламідному гелі з подальшим виявленням бензидиновим реактивом. Методологія проведення досліджень узгоджувалася з принципами доказової медицини і реалізувалася відповідно до Концепції управління якістю медичної допомоги в галузі охорони здоров'я в Україні. Установлено, що серед хворих туберкульозом легень мешканців західних областей України зростає частота зустрічі фенотипу Hr 2:2, який становить близько 53,2% і може зростати до 62% у хворих із хронічним типом перебігу захворювання, тоді як серед здорових людей частота зустрічей фенотипу Hr 2:2 становить 35–38%. Порівняння результатів типування Hr серед здорових і хворих на туберкульоз легень дорослих і дітей виявило їх повне співпадіння, що свідчить про те, що генетично детерміновані фенотипи гаптоглобіну філогенетично пов'язані з розвитком туберкульозу легень. Наявність гомозиготних фенотипів фенотипу гаптоглобіну Hr 1:1 або Hr 2:2 у дітей із тубінфікованістю понад два роки і наявністю неспецифічних змін у легенях, особливо за відсутності післявакцинного рубчика, є додатковим маркером підвищеного ризику захворювання на туберкульоз у контактних осіб із вогнищ туберкульозної інфекції. Наявність гомозиготного варіанту носійства Hr 2:2, Hr 1:1 (близько 73% серед обстежених) порівняно з фенотипом гаптоглобіну Hr 2:1 є менш сприятливим в аспекті характеру перебігу захворювання, розвитку побічних реакцій на протитуберкульозні препарати і створює передумови для формування хронічних форм туберкульозу.

Ключові слова: туберкульоз легень, генетично детерміновані фактори крові, фенотип гаптоглобіну, побічні реакції.

Вступ. Вирішальним заходом у боротьбі з інфекційними хворобами вважається ефективне лікування хворих, бо воно не лише позбавляє хворого недуги, а й зменшує кількість джерел інфекції, чим поліпшує епідеміологічну ситуацію. У сучасних умовах лікування хворих з інфекційною патологією є стандартизованим, увага лікарів спрямована на дотримання протоколів лікування. Досить часто використовується декілька антибактеріальних препаратів і не враховується, що тривале використання цих препаратів може спричинити активацію ферментативних систем, порушення обмінних процесів та розлад функціонального стану деяких органів (печінки, серця, нервової системи та ін.) [1; 6; 7]. А це одна з головних причин недостатньої ефективності лікування хворих.

Побічні реакції (ПР) на застосування антибактеріальних препаратів поділяються (з урахуванням ураження органів та систем організму) на: гепатотоксичні, нефротоксичні, розлади функції серцево-судинної, ендокринної, нервової, респіраторної, кровотворної систем, органів шлунково-кишкового тракту. Механізм розвитку ускладнень фармакотерапії залежить від фармакокінетики та фармакодинаміки препаратів. Побічні реакції унаслідок їх застосування можуть виникати під час процесів всмоктування, розподілу, вивільнення з комплексу з білками, метаболізму (ферментативна індукція чи інгібіція), екскреції. Окрім того, токсична дія

медикаментів на обмінні процеси, функції органів і систем залежить від підвищеної чутливості організму хворого до повторного введення препаратів [2; 5].

Загальна частота ПР під час застосування антибіотиків коливається від 7% до 65% і залежить від хімічної природи препарату, методу введення, тривалості застосування, характеру інфекційного процесу, супутньої патології [1; 4]. Приблизно у 4% випадків від подальшого застосування антибактеріальних препаратів доводиться відмовитися через розвиток ПР. Така значна різниця у відсотках залежить від низки чинників: суб'єктивності в оцінці скарг, характеру хіміотерапії, неоднорідності контингентів хворих, наявності чи відсутності супутніх захворювань, а також носіїв різних генетичних чинників [5]. Виникнення ПР призводить до зниження прихильності пацієнта до лікування, що у деяких випадках може стати причиною переривання лікування, формування хіміорезистентності збудника і різкого зменшення ефективності лікування. Недотримання пацієнтом режиму лікування може призвести і до більш тяжких наслідків, коли острах перед ПР призводить до відмови від лікування та смерті хворого.

Більшість лікарських засобів метаболізується у печінці завдяки наявності в ендоплазматичному ретикулумі гепатоцитів різних ферментів. Серед них особливу роль відіграє система цитохрому Р-450. Реакції гідроксилювання ксенобіотиків, які забезпечує система мікросомальних монооксигеназ, спрямовані на захист живих систем від накопичення в них гідрофобних сполук. Однак у багатьох випадках ці процеси призводять до утворення проміжних активних метаболітів – продуктів неповного відновлення кисню, здатних хімічно модифікувати макромолекули та стимулювати реакції пероксидного окиснення ліпідів (ПОЛ) і білків. Активація ПОЛ спричиняє ще більш виражене пригнічення активності мембранозв'язаних ферментів. Унаслідок цього продукція енергії знижується, зменшується стабільність мембран, лізосомальні ферменти виходять у цитозоль, інтенсифікуючи ПОЛ. Виникає замкнене коло: зниження енергозабезпечення й активація лізосомальних ферментів сприяють підвищенню інтенсивності ПОЛ, а це призводить до порушення внутрішньоклітинного обміну речовин і підвищення ризику розвитку медикаментозних ускладнень. Згідно із сучасними уявленнями, ці процеси можуть лежати в основі виникнення різних видів токсичності, зокрема канцерогенезу, мутагенезу, тератогенезу, алергічних реакцій; вони визначають ефективність препаратів, а в низці випадків – їх побічну дію [5; 6]. Виявлення таких змін відкриває можливість цілеспрямованої метаболічної корекції побічної дії антибактеріальних препаратів із використанням природних метаболітів, антигіпоксантів, антиоксидантів та ін. Часто особливості обмінних процесів під час застосування АБП є генетично зумовленими.

Сьогодні проблема туберкульозу (ТБ) вийшла за рамки суто медичної галузі та набула статусу проблеми загальнодержавного масштабу. Клінічний перебіг ТБ у цілому визначається варіантом його патологічного розвитку і в сучасних умовах характеризується значною своєрідністю і різноманітністю у хворих різних вікових груп. Це значно ускладнює діагностику і своєчасне виявлення. Тому вивчення різних патологічних станів у осіб різного віку є неможливим без урахування сукупності морфофункціональних, клініко-рентгенологічних, генетичних, лабораторних даних. Щоб досягнути швидкого успіху у лікуванні ТБ, слід урахувати не лише клінічну характеристику ТБ процесу, який останнім часом здебільшого характеризується важким перебігом на тлі маніфестно вираженого інтоксикаційного та бронхолегеневого синдромів, які впливають на перебіг захворювання та ефективність лікування, а й сукупність морфофункціональних, клініко-рентгенологічних, генетичних, лабораторних даних [1; 2; 6; 7].

Залишається недостатньо вивченою частота розвитку побічних реакцій у осіб – носіїв різних генетичних чинників. Мало вивчені, а також суперечливі дані про взаємозв'язок генетичних чинників із характером перебігу туберкульозного процесу, їхній вплив на інтенсивність зрушень біохімічних процесів за різних проявів туберкульозу легень, особливо у осіб із поєднаною патологією, що частіше спостерігається у осіб старшої вікової групи. Дослідження цих аспектів

проблеми дасть змогу розробити нові технологічні підходи до раннього виявлення туберкульозу легень, прогнозування несприятливого перебігу специфічного процесу, створення високоефективних методів профілактики і лікування, реабілітації хворих. Це дасть змогу скоротити резервуар ТБ інфекції, що позитивно відобразиться на епідситуації з туберкульозу.

Мета роботи. Вивчити особливості перебігу та частоту розвитку побічних реакцій на антибактеріальні препарати у хворих на туберкульоз легень носіїв різних фенотипів гаптоглобіну.

Матеріали і методи. Ретроспективно проаналізовано історії хворіб 688 уперше виявлених хворих на туберкульоз легень мешканців Львівської області, які знаходилися на стаціонарному лікуванні. Чоловіків було 453 (65,8%), жінок – 235 (34,2%). Отже, чоловіків було майже вдвічі більше, ніж жінок, а молодша група хворих за кількістю вчетверо переважала пацієнтів старшої вікової групи, що відповідає теперішній віковій та статевій структурі хворих узагалі. У віці 20–49 років було 337 (49,0%) хворих – I група, у віці 50–69 років – 269 (39,0%), 70 років і старше – 82 (12,0%) – II група. Контрольну групу становили 765 практично здорових осіб (донорів) із запереченням контакту з хворим на туберкульоз, у тому числі 95 дітей із від'ємними реакціями на туберкулін.

Туберкульоз було виявлено у 516 хворих (75% випадків) при самозверненні в медичну установу. Виявлення хворих мало два часові піки: на протязі перших 2 місяців із моменту суб'єктивного початку хвороби і через 4–5 місяців і більше. Клінічна структура хворих була такою: дисемінований туберкульоз – 350 (50,8%), інфільтративний – 288 (41,9%), фіброзно-кавернозний – 50 (7,3%).

Моно- і бісегментарна локалізація туберкульозного процесу виявлена у 208 (30,2%) хворих, у 480 (69,8%) виявлено поширені форми. Розпад легеневої тканини під час поступлення в клініку констатовано майже у 80% (550) хворих. Мікобактерії туберкульозу виявлено у 619 (90,0%) хворих. Серед уперше виявлених хворих обох груп медикаментозна стійкість частіше виявлялася у хворих похилого віку. Гостро прогресуючі форми туберкульозу діагностовано у 220 (32,0%) уперше виявлених хворих. При гостро прогресуючих формах туберкульозу резистентні до хіміопрепаратів штами мікобактерій туберкульозу визначались у 64% хворих.

Серед ускладнень були: ексудативний плеврит – у 3,0%, туберкульозна емпієма – у 1,7%, легеневі геморагії – у 3,5%, міокардіодистрофія – у 3,2%, спонтанний пневмоторакс – у 2,5%, гіпохромна анемія – у 2,2%, амілоїдоз внутрішніх органів – у 1,8% хворих. Структура супутньої патології: ХНЗЛ – у 15,6%, цукровий діабет – у 13,7%, ішемічна хвороба серця – у 5,5%, хронічний гепатит – у 4,7%, хронічний алкоголізм – у 3,2%, виразкова хвороба шлунка і дванадцятипалої кишки – у 2,2%, гіпертонічна хвороба – у 1,8%. Загалом ускладнення і супутня патологія були відповідно у 9,6% і 314 (45,6%) уперше виявлених хворих. Антимікобактеріальна терапія проводилася згідно із сучасними вимогами з урахуванням віку хворих, супутньої патології, ускладнень і з подальшою корекцією у зв'язку з хіміорезистентністю та непереносимістю препаратів. Частоту і характер побічних реакцій хіміотерапії вивчали залежно від статі, віку, фази процесу, бактеріовиділення, супутньої патології.

У більшості обстежених хворих 205 (58,5%) II групи процес носив торпідний характер, зі схильністю до хронізації. Початок захворювання був поступовим, малосимптомним. Найчастішими проявами хвороби були стійкий, довготривалий кашель, субфебрилітет, загальне ослаблення та ін. Ці симптоми, як правило, розцінювались як прояви хронічного бронхіту чи інших захворювань верхніх дихальних шляхів, і тільки після рентгенологічного дослідження був встановлений діагноз туберкульоз. У результаті у 55% хворих діагноз туберкульоз установлювався несвоєчасно, з наявністю деструкції легеневої тканини, значною поширеністю процесу, що в майбутньому значно ускладнювало лікування. У цілому супутню патологію (ХНЗЛ, ішемічну хворобу серця (ІХС), цукровий діабет, захворювання шлунково-кишкового тракту, гепато-біліарної системи) виявлено у 314 (45,6%) осіб на вперше діагностований туберкульоз

легень. Це зумовлює в більшості випадків виявлення вже запущених форм туберкульозу, терапія яких є складним завданням, і її результативність порівняно з іншими віковими групами значно нижча. Усім хворим проводилася хіміотерапія згідно зі стандартом з надання медичної допомоги при туберкульозі залежно від клінічної форми процесу, наявності бактеріовиділення, чутливості/резистентності збудника до протитуберкульозних препаратів, їх переносимості і з врахуванням супутньої патології.

Фенотипування гаптоглобіну (Hr) – глікопротеїду, поліморфізм якого є генетично детермінованим проводили методом диск-електрофорезу в поліакриламідному гелі з подальшим виявленням бензидиновим реактивом (метод Devis у модифікації Н.А. Осіної).

Цифровий матеріал піддавали статистичній обробці з врахуванням показника достовірності.

Результати дослідження. Методом фенотипування гаптоглобіну в поліакриламідному гелі встановлено, що у хворих на туберкульоз легень, як і у здорових осіб, на фореграмах визначаються три типи гаптоглобіну, індивідуальні відмінності яких визначаються наявністю двох алельних генів: Hr¹ і Hr²; окремі комбінації яких утворюють три фенотипи: два гомозиготні – Hr 1:1, Hr 2:2 і гетерозиготний – Hr 2:1. На електрофореграмах фенотип Hr 1:1 виявляється у вигляді однієї фракції, а для фенотипів Hr 2:1 і Hr 2:2 є характерним утворення множинних молекулярних форм білка. У мешканців західних областей України, як і у мешканців Європи, переважає частка осіб із носійством Hr 2:1 – Hr 2:1 > Hr 2:2 > Hr 1:1. Серед хворих на туберкульоз легень переважає носійство Hr 2:2 - Hr 2:2 > Hr 2:1 > Hr 1:1. Проведене типування гаптоглобіну у здорових осіб і у хворих на туберкульоз легень виявило різний характер розподілу даних генетичних маркерів крові серед обстежених груп за віковою ознакою (табл. 1). Серед здорових осіб різниці в частоті зустрічі гомозиготних і гетерозиготних форм Hr не виявлено. Тоді як серед хворих на туберкульоз легень спостерігається перерозподіл фенотипів гаптоглобіну Hr 1:1 та Hr 2:2 у осіб різних вікових груп.

Таблиця 1

**Розподіл фенотипів гаптоглобіну серед здорових людей (донори)
і хворих на вперше діагностований туберкульоз легень (в абс. од. і в %)**

Групи обстежених	Вік (роки)	Кількість осіб	Типи гаптоглобіну		
			1 : 1	2 : 1	2 : 2
Здорові	20-49	650	71(10,9)	348(53,6)	231(35,5)
Здорові	50 і вище	115	13(11,3)	61 (53,0)	41(35,7)
Дисемінований ТБ	25-70 і вище	350	61(17,4)	84(24,0)	205(58,6)
Інфільтративний ТБ	25-70 і вище	288	47(16,4)	88(30,5)	153(53,1)
Фіброзно-кавернозний ТБ	25 - 70 і вище	50	9(18,0)	15(30,0)	26(52,0)
I група	20-49	337	46(13,7)	115(34,1)	176(52,2)
II група	50-70 і вище	351	71(20,2)	85(24,2)	195(55,6)

Установлено, що фенотип Hr 2:2 серед хворих на деструктивні форми туберкульозу легень зустрічається в 1,6 рази частіше, ніж серед популяції здорового населення Львівської області ($p < 0,05$). Ризик захворювання осіб із цим фенотипом гаптоглобіну в середньому у два рази вищий, аніж серед осіб із фенотипом Hr 2:1. Під час співставлення частоти зустрічі фенотипів Hr із клінічною формою процесу виявлено, що найбільш високий процент носіїв фенотипу Hr 2:2 був серед осіб хворих на дисемінований туберкульоз легень ($58,6 \pm 3,24\%$ проти $35,6 \pm 1,42\%$ у здорових, $p < 0,05$). У хворих інфільтративним і фіброзно-кавернозним туберкульозом цей процент був дещо нижчим ($53,1 \pm 5,27$ і $52,0 \pm 4,28$ відповідно). Серед хворих на поширений деструктивний туберкульоз легень порівняно з малими формами частота зустрічі фенотипу Hr 2:2 зростає відповідно в середньому на 10% ($57,2 \pm 4,0\%$, $45,5 \pm 38,0\%$ відповідно). Установлено також, що хворобливість чоловіків порівняно з жінками зростає в 1,7 рази з появою алелю Hr²

і в 2,4 рази з гомозиготним його варіантом Нр¹:Нр¹ ($p < 0,05$). Аналіз результатів досліджень, проведених у групах хворих різного віку, виявив достовірне збільшення осіб похилого віку з гомозиготними формами гаптоглобіну (Нр 1:1, Нр 2:2) (75,8%) за рахунок зменшення числа осіб із фенотипом Нр 2:1.

У хворих із фенотипом Нр 2:2 бактеріовиділення зустрічаються достовірно частіше, ніж при Нр 2:1 (95,1% проти 42,1%, $p < 0,05$). Окрім цього, встановлено, що у осіб із фенотипом Нр 2:2 тривалість бактеріовиділення вірогідно довша ($2,5 \pm 0,2$ місяці), ніж у хворих із фенотипом Нр 2:1 ($1,1 \pm 0,1$ місяці) та фенотипом Нр 1:1 ($2,2 \pm 0,2$ місяці) з перевагою помірною (34,2%) та масивною (38,5%) виявлення мікобактерій туберкульозу в досліджуваному матеріалі.

Водночас незначне бактеріовиділення зустрічалось в 1,3–1,4 рази частіше серед носіїв фенотипу Нр 2:1 та фенотипу Нр 1:1, а частота помірною становила 27,7% і 25,0% відповідно. Отримані результати вказують на зростання чисельності бактеріовиділювачів, тривалості та інтенсивності бактеріовиділення серед хворих на туберкульоз легень і за рахунок осіб із фенотипом Нр 2:2. Подальші лабораторні дослідження виявили у цієї групи хворих і більш суттєві порушення в механізмах специфічного захисту. У осіб із первинною медикаментозною стійкістю, масивним бактеріовиділенням і більш тривалими термінами припинення бактеріовиділення частка осіб із гомозиготним фенотипом Нр на 10% більша, ніж серед популяції вперше виявлених хворих, переважно за рахунок фенотипу Нр 1:1.

Подальший аналіз дав змогу вивчити фенотипічну варіабельність гаптоглобіну у крові у вперше діагностованих хворих на туберкульоз легень із побічними реакціями на протитуберкульозні препарати під час хіміотерапії. Зауважено, що частота розвитку побічних реакцій на антимікобактеріальні препарати суттєво зростає саме у носіїв гомозиготних фенотипів гаптоглобіну (табл. 2). У хворих чоловічої та жіночої статі з різними фенотипами гаптоглобіну побічні реакції на антимікобактеріальні препарати спостерігалися з однаковою частотою (у 41,3% і 40,5% випадків). Проте у пацієнтів віком понад 50 років, передусім чоловічої статі, побічні реакції виникали значно частіше, ніж в осіб молодшого віку, відповідно у 50,0% і 38,2% та у 52,4% і 36,5% ($p < 0,05$) випадків. Це зумовлено віковими змінами і більш частою супутньою патологією, шкідливими звичками, а також гіршою адаптацією та переносимістю протитуберкульозних препаратів хворими старшої вікової групи.

Таблиця 2

Фенотипічна варіабельність гаптоглобіну у здорових осіб і хворих на туберкульоз легень із побічними реакціями на протитуберкульозні препарати (в абс. од. і в %)

Групи обстежених	Вік хворих	Кількість осіб	Типи гаптоглобіну		
			Нр 1:1	Нр 2:1	Нр 2:2
Здорові	20-50 і вище	765	84(11,1)	409(53,3)	272(35,6)
I група	20-49	127	25(19,7)	26(20,5)	76(59,8)
II група	50-70 і вище	182	51(28,0)	36(19,8)	95(52,2)

Побічні реакції на протитуберкульозні препарати (ПТП) розвинулися у 37,8% осіб I вікової групи і у 51,8% осіб похилого і старечого віку – II група. Вивчення характеру побічних реакцій у осіб із різними фенотипами гаптоглобіну виявило, що серед осіб із фенотипом Нр 1:1 переважають особи із синдромом ураження гепато-біліарної системи. Особливо високий цей показник (72,5%) у осіб похилого віку, чоловіків. За фенотипу Нр 2:2 переважають пацієнти зі шкірно-алергічним синдромом (42,6 %) і поєднанням синдромів (15,1%). У віковій групі 20–49 років фенотип 2:2 був виявлений у 60% обстежених із побічними реакціями і мав тенденцію до зростання особливо помітну у осіб хворих на фіброзно-кавернозний туберкульоз легень. Отже, серед хворих похилого віку (II група) на туберкульоз легень побічні реакції на ПТП частіше виникають у осіб із фенотипом Нр 1:1 і фенотипом Нр 2:2, що необхідно врахову-

вати під час формування груп підвищеної схильності до розвитку побічних реакцій. Особливої уваги з метою гепатопротекції вимагають хворі з фенотипом Нр 1:1.

Вивчено залежність між фенотипом Нр та ефективністю лікування. Із цією метою проаналізовано частоту припинення бактеріовиділення і закриття порожнин деструкції після проведеного стаціонарного лікування у осіб різних вікових груп. У хворих із бактеріовиділенням з фенотипом Нр 2:1 (1 групи) після комплексної етіопатогенетичної терапії мікобактерії туберкульозу не визначалися у 85% хворих. У носіїв фенотипів Нр 2:2 і Нр 1:1 припинення бактеріовиділення відбулося у значно меншого числа осіб – у середньому у 68% хворих ($p < 0,01$). У групі хворих похилого віку ці показники були ще більш вираженими (Нр 2:1 у 82% і 49% та 51% відповідно). У частоті закриття порожнин розпаду (табл. 3) встановлено різницю у носіїв гомозиготних і гетерозиготних фенотипів Нр хворих з обмеженим процесом і хворими з поширеним деструктивним процесом і наявністю множинних деструкцій. Проведення хіміотерапії у хворих I і II груп з обмеженим процесом сприяло закриттю порожнин розпаду у 64 (97,0%) із 66 хворих; у хворих із поширеним деструктивним процесом і наявністю множинних деструкцій лише у 60 (34,3%) зі 175 хворих. Найвища частота закриття деструкцій спостерігалася за носійства гетерозиготного фенотипу Нр 2:1, водночас прогресування процесу відбувалось у два рази частіше за фенотипу Нр 2:2.

Упродовж багатьох десятиліть у зниженні захворюваності важкими формами туберкульозу, зокрема серед дітей, неоцінену роль відіграла протитуберкульозна вакцинація БЦЖ, яка була і залишається одним із найбільш ефективних методів ранньої специфічної профілактики туберкульозу і яка справляє значний вплив на зниження інфікованості і захворюваності дітей на туберкульоз. Проте, незважаючи на значні успіхи у боротьбі з туберкульозом, випадки захворювання туберкульозом усе частіше продовжують спостерігатися як серед вакцинованих БЦЖ у період новонародженості, так і у ревакцинованих у декретовані терміни дітей та підлітків, супроводжуючись достатньо високим рівнем смертності дітей від туберкульозу.

Таблиця 3

Закриття порожнин розпаду в уперше виявлених хворих на туберкульоз легень із різними фенотипами гаптоглобіну після стаціонарного лікування (в абс. од. і в %)

Фенотип гаптоглобіну	Кількість хворих	Каверна закрилась	Каверна не закрилась
Хворі з обмеженим процесом (n = 66)			
2:2	29	28 (96,6 %)	1 (3,4 %)
2:1	25	25 (100 %)	0 -
1:1	12	11 (91,7 %)	1 (8,3 %)
Хворі з поширеним деструктивним процесом і наявністю множинних деструкцій (n = 175)			
2:2	97	26 (26,8 %)	71 (73,2%)
2:1	48	26 (54,2 %)	22 (45,8%)
1:1	30	8 (26,6 %)	22 (73,3 %)

Виявлення чинників, що впливають на формування штучного протитуберкульозного імунітету, дає можливість розробити диференційовану систему профілактичних заходів серед дітей із різним реагуванням на щеплення БЦЖ.

В останнє десятиліття активно дискутується проблема причини наявності контингентів осіб, які не реагують на вакцинацію БЦЖ. Ще у 80-х роках минулого століття С.А. Кшановський, К.К. Мішкеніс та інші дослідники вказували на те, що на якість щеплень, окрім правильності застосовуваної техніки, якості вакцини, умов її зберігання, впливають також генетичні чинники, такі як НЛА-генотип, групова приналежність крові по АВО.

Із метою вивчення, як співвідносяться між собою носійство того чи іншого фенотипу гаптоглобіну у осіб із різним рівнем протитуберкульозного імунітету, наявністю локальних форм

туберкульозу легень, дослідження проведено у 107 дітей: 34 (31,8%) з яких були інфіковані, без виражених явищ інтоксикації і патологічних змін у легенях і 30 дітей (28,0%) інфікованих туберкульозом із наявністю неспецифічних змін у легенях. У 43 дітей (40,2%) діагностувалися локальні форми туберкульозу легень. Частота зустрічі різних фенотипів гаптоглобіну у обстежених дітей співставлялася з аналогічними параметрами у практично здорових осіб, а також із результатами обстеження вперше виявлених хворих на деструктивний туберкульоз легень (дорослих). Результати цих досліджень наведено в табл. 4.

Під час аналізу даних виявлено, що порівняно зі здоровими в усіх групах дітей вірогідно зростає частота зустрічі гомозиготних фенотипів Нр. Особливо помітно (в 1,5 рази) збільшується число носіїв фенотипу Нр 2:2 в групі дітей із локальними формами специфічного процесу (54,0% проти 35,6% серед здорових; $p < 0,01$). Поряд із цим спостерігається вірогідне зменшення носіїв фенотипу Нр 2:1 (30,4% проти 53,3% серед здорових). Частота зустрічі фенотипу Нр 1:1 серед дітей із локальними формами туберкульозу легень порівняно зі здоровими також зростає.

Наявність гомозиготних фенотипів фенотипу гаптоглобіну Нр 1:1 і Нр 2:2 у дітей із тубінфікованістю понад два роки і наявністю неспецифічних змін у легенях (табл. 4), особливо за відсутності післявакциного рубчика, є додатковим маркером підвищеного ризику захворювання туберкульозом у контактних осіб із вогнищ туберкульозної інфекції.

Порівняння результатів типування Нр серед хворих на туберкульоз легень дорослих і дітей виявило їх повне співпадіння, що свідчить про те, що генетично детерміновані фенотипи гаптоглобіну філогенетично пов'язані з розвитком туберкульозу легень.

Різноманітність і складність генетичної регуляції патологічного процесу при туберкульозі визначають необхідність подальших розробок із розширення уявлень про механізми схильності до розвитку цього грізного захворювання.

Таблиця 4

Результати фенотипування гаптоглобіну у дітей, інфікованих туберкульозом і хворих на туберкульоз легень

Групи обстежених	Кількість обстежених	Фенотип гаптоглобіну					
		2:1		2:2		1:1	
		%	абс.	%	абс.	%	абс.
Із віражем туберкулінової проби	34	47,1	16	38,2	13	14,7	5
Із тубінфікованістю понад два роки	30	40	12	46,7	14	13,3	4
Із локальними формами туберкульозу легень	43	30,4	13	54,0	23	15,6	7
Інфіковані, без явищ інтоксикації і патологічних змін у легенях	34	47,1	16	38,2	13	14,7	5
Інфіковані, з наявністю неспецифічних змін у легенях	30	36,6	11	46,6	14	16,6	5

Нові знання у цій сфері дадуть змогу наблизитися до вирішення питань первинної профілактики і ранньої діагностики, що особливо актуально для пацієнтів дитячого віку, а також будуть сприяти оптимізації терапії захворювання.

Висновки. Проведені дослідження дають підстави стверджувати, що серед хворих на туберкульоз легень дорослих і дітей мешканців західних областей України зростає частота фенотипу Нр 2:2, який становить близько 53,2% і може зростати до 62% у хворих із хронічним типом перебігу захворювання, тоді як серед здорових людей частота зустрічей фенотипу Нр 2:2 становить 35–38%. Наявність гомозиготного варіанту носійства Нр 2:2, Нр 1:1 (близько 73% серед обстежених) порівняно з фенотипом гаптоглобіну Нр 2:1 є менш сприятливим в аспекті характеру перебігу захворювання навіть на тлі антибактеріальної терапії, розвитку побічних

реакцій на протитуберкульозні препарати і створює передумови для формування хронічних форм туберкульозу.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Аналітично-статистичний довідник «Туберкульоз в Україні» / Державна установа «Центр громадського здоров'я Міністерства охорони здоров'я України», Державний заклад «Центр медичної статистики МОЗ України». Київ, 2018. 105 с.
2. Бегоулев О.Є. Ототоксичні побічні реакції від протитуберкульозних препаратів та методи їх профілактики і лікування. *Буковинський медичний вісник*. 2015. № 4. С. 15–18.
3. Корчинська М.М. Ефективність і переносимість стандартного режиму хіміотерапії при лікуванні хворих на вперше діагностований туберкульоз легень у поєднанні з вірусними гепатитами В і С. *Буковинський медичний вісник*. 2015. № 4. С. 89–92.
4. Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги «Туберкульоз»: стандарт / Є.В. Ханюков та ін. Київ, 2012. 167 с.
5. Фещенко Ю.І., Черненко С.О., Матвеева О.В., Яйченя В.П., Логвіна І.О. Побічні реакції протитуберкульозних препаратів у процесі оцінки наслідків лікування хворих на туберкульоз. *Туберкульоз. Легеневі хвороби. ВІЛ-інфекція*. 2014. № 4. С. 13–20.
6. Tuberculosis surveillance and monitoring in Europe, WHO. Geneva. 2017. 162 p.
7. World Health Organization. Global Tuberculosis Control report. WHO report. 2018. 277 p.

REFERENCES

1. Analytical and statistical directory Tuberculosis in Ukraine (2018). Public institution "Center of public health of the Ministry of Health of Ukraine", State institution "Center of medical statistics of the Ministry of Health of Ukraine". Kyiv, 105 p. [in Ukrainian].
2. Begoulev O.E. (2015). Otototoxic side effects from antituberculosis drugs and methods of their prevention and treatment. *Bukovyna Medical Herald*, 4, p. 15–18. [in Ukrainian].
3. Korshynska, M.M. (2015). Effectiveness and tolerability of the standard regimen of chemotherapy in the treatment of patients with newly diagnosed pulmonary tuberculosis in combination with viral hepatitis B and C. [Effectiveness and tolerability of the standard regimen of chemotherapy in the treatment of patients with newly diagnosed pulmonary tuberculosis in combination with viral hepatitis B and C]. *Bukovyna Medical Herald*, 4, p. 89–92. [in Ukrainian].
4. Khanyukov E.V. (2012). Unified clinical protocol of primary, secondary (specialized) and tertiary (highly specialized) medical care «Tuberculosis» [Text]: standard. Ministry of Health of Ukraine, K., 167 p. [in Ukrainian].
5. Feshchenko, Yu.I., Cherenko, S.O., Matveeva, O.V., Yaichenya, V.P., & Logvina, I.O. (2014). Side effects of anti-tuberculosis drugs in the process of evaluating the consequences of treatment of tuberculosis patients. *Tuberculosis. Lung diseases. HIV infection*, 4, p.13–20. [in Ukrainian]. 6
6. Tuberculosis surveillance and monitoring in Europe, WHO. Geneva. 2017;162 p.
7. World Health Organization. Global Tuberculosis Control report. WHO report. 2018; 277 p.

PHENOTYPIC VARIABILITY OF HAPTOGLOBIN IN PATIENTS WITH PULMONARY TUBERCULOSIS

Kuzminov B.P., Mazhak K.D., Tkach O.A., Kuzminov Yu.B.

Abstract. In order to study the participation of genetically determined blood factors in the features of the development and course of pulmonary tuberculosis in 688 newly diagnosed patients with pulmonary tuberculosis (adults) and in 43 children with the presence of local forms of tuberculosis, in 64 children infected with tuberculosis with different levels of antituberculosis immunity, the distribution was determined haptoglobin (Hp) phenotypes. The control group consisted of 765 practically healthy persons (donors) who denied contact with a tuberculosis patient; including 95 children with negative reactions to tuberculin. Haptoglobin phenotyping was performed by disk electrophoresis in a polyacrylamide gel followed by detection with benzidine reagent. The research methodology was consistent with the principles of evidence-based medicine and was implemented in accordance with the Concept of quality management of medical care in the field of health care in Ukraine. It was established that among patients with pulmonary tuberculosis of residents of the western regions of Ukraine, the frequency of meeting the Hp 2:2 phenotype is increasing, which is about 53.2% and can increase to 62% in patients with a chronic type of the disease, while among healthy people the frequency of meeting the Hp phenotype 2:2 is 35-38%. Comparison of the results of Hr typing among healthy and patients with pulmonary tuberculosis of adults and children revealed their complete coincidence, which indicates that genetically determined phenotypes of haptoglobin are phylogenetically related to the development of pulmonary tuberculosis. The presence of homozygous phenotypes of the haptoglobin phenotype Hp 1:1 or Hp 2:2 in children with tuberculin infection for more than two years and the presence of nonspecific changes in the lungs, especially in the absence of a postvaccination scar, is an additional marker of increased risk of tuberculosis disease in contacts from foci of tuberculosis infection. The presence of a homozygous carrier variant of Hp 2:2, Hp 1:1 (about 73% of those examined) in comparison with the phenotype of haptoglobin Hp 2:1 is less favorable in terms of the nature of the course of the disease, the development of adverse reactions to antituberculosis drugs and creates prerequisites for the formation of chronic forms of tuberculosis.

Key words: pulmonary tuberculosis, genetically determined blood factors, haptoglobin phenotype, side effects.

Кузьмінов Борис Павлович <https://orcid.org/0000-0002-8693-1046>

Мажак Квітослава Деонізівна <https://orcid.org/0000-0001-7776-8892>

Ткач Олена Андріївна <https://orcid.org/0000-0002-2856-7338>

Кузьмінов Юрій Борисович <https://orcid.org/0000-0003-0535-5516>

Надійшла до редакції / Received: 04.07.2024