



**СРАВНИТЕЛЬНОЕ ИЗУЧЕНИЕ ВЗАИМОСВЯЗИ ХАРАКТЕРА ТЕЧЕНИЯ И
ИСХОДОВ БРУЦЕЛЛЕЗА И ВИРУСНОГО ГЕПАТИТА В С ФЕНОТИПОМ
АЦЕТИЛИРОВАНИЯ**

Г.А. Ибадова., Н.Э Кадырова

Центр развития профессиональной квалификации медицинских работников Министерство
Здравоохранение Республики Узбекистан, Ташкент, Узбекистан

✓ **Резюме**

Данная статья посвящена прогнозированию исходов некоторых инфекционных заболеваний (острый вирусный гепатит В и бруцеллёз). Для этого на базе клиники НИИЭМИЗ МЗ РУз за 2001-2018 годы проведено сравнительное-проспективное исследование у 178 больных с диагнозом бруцеллёз в возрасте от 19 до 79 лет и 25 детей с диагнозом острый вирусный гепатит В в возрасте от 5 до 15 лет. Установлена взаимосвязь между скоростью ацетилирования и различными формами и тяжестью болезни. Для медленных ацетиляторов характерно тяжелое пролонгированное течение болезни, с высокой частотой формирования затяжного и хронического инфекционного процесса в исходе ОВГВ и бруцеллёза по сравнению с БА, у которых преобладали острые формы с легким и среднетяжелым течением болезни.

Ключевые слова: сравнительное изучение взаимосвязи характера течения и исходов бруцеллеза, вирусный гепатит с фенотипом ацетилирования.

**БРУЦЕЛЛЁЗ ВА ВИРУСЛИ ГЕПАТИТ В КЕЧИШИ ВА ТУГАЛЛИНИШ
ОҚИБАТЛАРИНИ ФЕНОТИП АЦЕТИЛЛАНИШ БИЛАН БОҒЛИҚЛИГИНИ ҚИЁСИЙ
ЎРГАНИШ**

Г.А. Ибадова., Н.Э Кадырова

Ўзбекистон Республикаси Соғлиқни сақлаш вазирлиги Тиббиёт ходимларининг касбий
малакасини ошириш маркази, Тошкент, Ўзбекистон

✓ **Резюме**

Ушбу мақола баъзи бир юқумли касалликлар тугалланиш оқибатларини башоратлашга бағишланган. Шу мақсадда ЎЗР ССВ ЭМЮКИТИ нинг клиникасида 2001-2018йиллар оралигида 19 ёшдан 79 ёшгача бўлган 178 нафар бруцеллёз билан касалланган беморлар ҳамда 25 нафар вирусли гепатит В билан касалланган 5 ёшдан 15 ёшгача бўлган болаларда қиёсий-проспектив тадқиқот ўтказилди. Ацетилланиш тезлиги ва касалликнинг турли хил шакллари ва оғирлик даражаси билан боғлиқлиги ҳамда секин ацетилланишга касалликни оғир ва чўзилган шаклда кечиши ҳамда ТА дан фарқли равишда ЎВГВ ва бруцеллёзнинг чўзилган ва сурункали инфекцион жараён шаклланиш даражаси юқори эканлиги аниқланди.

Калит сўзлар: бруцеллёз ва вирусли гепатит В кечиши, касаллик оқибатларини фенотип ацетилланиш билан боғлиқлигини қиёсий ўрганиш.

**COMPARATIVE STUDY OF RELATIONSHIP OF THE CHARACTER OF THE
CURRENT AND OUTCOMES OF BRUCELLOSIS AND VIRAL HEPATITIS B WITH THE
ACETYLATION PHENOTYPE**

G.A. Ibadova, N.E. Kadyrova

Center for the Development of Professional Qualifications of Medical Workers Ministry of Health
of the Republic of Uzbekistan, Tashkent, Uzbekistan

✓ *Resume*

This article is devoted to predicting the outcomes of some infectious diseases (acute viral hepatitis B and brucellosis). For this on the basis of the clinic of the NIEMIZ of the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan for 2001-2018, a comparatively prospective study was carried out in 178 patients with a diagnosis of brucellosis aged 19 to 79 years and 25 children with a diagnosis of acute viral hepatitis B ages 5 to 15. A relationship has been established between the rate of acetylation and various forms and severity of the disease. Slow acetylators are characterized by a severe prolonged course of the disease, with a high frequency of the formation of a protracted and chronic infectious process in the outcome of AVHB and brucellosis compared with BA, in which acute forms with mild and moderate disease prevailed.

Keywords: comparative study of the relationship between the nature of the course and outcomes of brucellosis, viral hepatitis with an acetylation phenotype.

Актуальность

Прогнозирование исходов некоторых инфекционных заболеваний у детей является основным вопросом для практических врачей-инфекционистов. Возможность предвидеть дальнейшее развитие болезни позволит предотвратить тяжелые осложнения [8]. Установлено, что предрасположенность к различным болезням связана с фенотипом ацетилирования. Особый интерес в этом плане представляет N-ацетилтрансфераза – фермент, преимущественно локализующийся в ткани печени и слизистой оболочке 12-перстной кишки и разрушающий ряд ксенобиотиков, содержащих аминокетильную группу [11]. Скорость процесса ацетилирования является генетически детерминированной, причем полиморфизм генов фермента N-ацетилтрансферазы приводит к метаболическому полиморфизму по бимодальному распределению (медленный и быстрый фенотипы ацетилирования) [6].

По литературным данным известно, что медленный тип N-ацетилирования (МА) характерен для ревматоидного артрита, системной красной волчанки [3], бронхиальной астмы [1], обструктивного бронхита, внебольничной пневмонии [4]. Тогда как, у быстрых ацетиляторов (БА) в 1,8 раз повышен риск развития рака толстой кишки, по сравнению с медленными ацетиляторами [10]. Быстрый тип ацетилирования характерен также для больных сахарным диабетом [9], для пациентов со спаячной болезнью, ангиной [5], нефропатиями [7], острым коронарным синдромом [2].

В этой связи, изучение закономерностей функционирования системы N-ацетилирования при инфекционных заболеваниях представляет несомненный интерес для клиники, поскольку будет способствовать прогнозированию исходов инфекционного процесса.

Цель исследования: определить зависимость характера течения и прогнозирования исходов некоторых инфекционных заболеваний (острый вирусный гепатит В и бруцеллез) от фенотипа ацетилирования.

Материал и методы

Проведено сравнительное - проспективное исследование в клинике научно-исследовательского института эпидемиологии, микробиологии и инфекционных заболеваний (НИИЭМИЗ) МЗ РУзу 178 больных с бруцеллезом, в возрасте от 19 до 79 лет и у 25 детей с острым вирусным гепатитом В в возрасте от 7 до 14 лет, которые проходили стационарное лечение за период с 2001 по 2018 гг. ФА определен также у 42 здоровых взрослых аналогичного возраста (группа сравнения). Группы больных подбирали методом случайной выборки по мере их поступления в стационар.

Диагноз острый вирусный гепатит В и бруцеллез верифицирован на основании эпидемиологического анамнеза, анамнестических и клинических данных, лабораторных показателей и выявления возбудителя при ОВГВ путем серологического, при бруцеллезе бактериологического исследования.

Фенотип ацетилирования (ФА) определяли в моче по методу Brodi и Axelrod (1949) в модификации Попов Т.А. и Леоненко О.Б (1977). В качестве тест - препарата использовали амидопирин (АП). Нагрузку АП проводили из расчета 6 мг/кг массы исследуемого организма и затем оценивали деметилирующую способность соответственно отношения количества 4-аминоантипирин (4-ААП) и N – ацетил – 4 – аминоантипирин (N-Ац ААП) в моче к введенному количеству АП. Содержание метаболитов АП в моче определяли колориметрическим методом, основанным на образовании ими с фенолом соединения типа

индофенола красного цвета в щелочной среде в присутствии феррицианида калия. Амидопирин давали утром натощак со стаканом кипяченой воды или сладкого чая, фруктового сока, молока, кефира; выделенную после 6 часов мочу собирали в чистую посуду. По истечении 1 ч после нагрузки можно было принимать пищу. Для определения основных метаболитов АП необходимы следующие реактивы: 1) 0,02% раствор фенола; 2) 1% раствор красной кровяной соли; 3) аммиачный буфер (рН 10,50-10,60); 4) 12,5% раствор трихлоруксусной кислоты; 5) 36% концентрированная соляная кислота удельный вес 1,17-1,19. И определяли содержание ацетилированного и неацетилированного АП к общему количеству препарата, оценивали активность ацетилирования. При этом использовали нижеуказанную формулу для определения скорости ацетилирования:

$$A = \Sigma \cdot K \cdot V$$

Σ – Экстинкция показателя спектрофотометра в нм.

K- коэффициент калибровочной кривой: $K_{4AAП} - 444,3$

$$K_{N-Ац\ 4AAП} - 505,3$$

V – Объем мочи

A – количество выделенного АП в мкг

$$x = \frac{A \cdot 100\%}{\text{Доза АП}}$$

Доза АП

(расчет производится для каждого из метаболитов отдельно)

$$N-Ац\ 4AAП + 4AAП = \text{общий показатель}$$

Показатель ниже 50% соответствует фенотипу МА, 50% и выше фенотипу БА.

Все результаты анализировались в программе Excel со статистической обработкой для абсолютных и относительных величин с применением методов медицинской статистики с учетом критериев Стьюдента и определением достоверности различий (P) сравниваемых показателей. Также с помощью онлайн калькулятора проведен расчет относительного риска с 95% доверительным интервалом, коэффициент сопряженности Пирсона (C) и χ^2 (<https://medstatistic.ru/calculators>)

Результат и обсуждения

Для достижения поставленной цели и решения задач нами обследованы 178 больных с диагнозом бруцеллёз в возрасте от 19 до 79 лет. В группе преобладали мужчины - 128 (71,9%), женщин было - 50 (28,1%). Средний возраст составил $38,3 \pm 0,58$ лет. При анализе возраста больных по классификации ВОЗ выявлено, что больных в возрасте от 19 до 39 лет – 56 (31,5%), 40-59 лет – 76 (42,7%), 60 - 79 лет - 46 (25,8%).

При анализе формы бруцеллёза по классификации Руднева выявлено, что острая форма болезни наблюдалась у 50 ($28,1 \pm 3,4\%$) больных, подострая форма также - у 50 ($28,1 \pm 3,4\%$), вторично хроническая форма - у 54 ($30,3 \pm 3,5\%$), первично-хроническая форма - у 12 ($6,7 \pm 1,9\%$) больных.

При анализе тяжести течения болезни выявлено, что у больных бруцеллёз протекал преимущественно в среднетяжелой форме (59,6%), менее характерно было тяжелое течение бруцеллёза (12,4%). Легкое течение бруцеллёза встречалось в 27,5% случаях.

При распределении больных по месту работы выявлено следующие: 41 больных были мясниками (23,0%), 40 (22,5%) – домохозяйками, 35 (19,7%) – фермерами, 28 (15,7%) – работали в различных профилях, 20 (11,2%) – были безработными, 14 (7,9%) – пенсионерами.

У больных бруцеллёз протекал с высокой температурой (92,3%), потливостью (96,6%), полилимфоаденопатией (58,6%), поражением крупных суставов (78,7%), спленомегалией (68,8%), гепатомегалией (81,4%), поражением нервной системы (97,9%). Продолжительность пребывания в стационаре составила в среднем $22,5 \pm 0,27$ дня.

При проведении анализа ФА, из 178 больных у 102 ($57,3 \pm 3,7\%$) выявлен быстрый (БА) и у 76 ($42,7 \pm 3,7\%$) медленный (МА) тип ацетилирования. Как видно по результатам исследования, при бруцеллёзе статистически достоверно преобладали БА по сравнению с МА (P<0,05).

Чтобы определить промежуточный тип ацетилирования проведено тест при поступлении и перед выпиской из стационара, и сопоставив результаты обоих тестов, у больных с бруцеллёзом не выявлено промежуточный тип ацетилирования.

Для выявления предрасположенности БА к бруцеллёзу мы изучили тип ФА у 42 здоровых взрослых аналогичного возраста. По результатам теста у 15 (35,7±7,5%) выявлено БА, у 27 (64,3±7,5%) медленный тип ацетилирования. У здоровых и у больных с бруцеллёзом определили показатель относительного риска в сравнительном аспекте.

Относительный риск составляет 1,604 (ДИ от 2,454 до 1,048). Как видно из данных, люди с БА предрасположены к бруцеллёзу ($\chi^2=0,012$), однако, между типом ФА и восприимчивостью к заболеванию имеется слабая корреляционная связь ($C=0,168$) (таб. 1).

Таблица 1

Зависимость типа ФА с восприимчивостью к бруцеллёзу

	БА	МА	Всего	Относительный риск	Доверительный интервал 95%	Коэффициент сопряженности Пирсона (C)	χ^2
Больные	102	76	178	1,604	Верхняя граница – 2,454 Нижняя граница – 1,048	0.168 – слабая сила связи	0,012 или >0,05
Здоровые	15	27	42				
Всего	117	103	220				

При анализе пола и возраста больных в зависимости от типа ФА выявлено, что 51,4% больных с БА были мужского пола и 48,6% - женского пола ($P>0,05$). Средний возраст больных с БА составил 39,3±0,44. У МА распределение по полу составило 61,2% и 38,8% соответственно ($P>0,05$). Средний возраст у МА составил 38,7±0,53 лет. Как видно из данных между группами нет достоверных различий.

При анализе установлена зависимость формы бруцеллёза от ФА. У больных с БА, в основном, встречалась острая - 43 (42,2±4,9%) и подострая – 34 (33,3±4,7%) формы бруцеллёза, у МА - острая и подострая форма бруцеллёза соответственно составили 5,3±2,6% (4 больных) и 7,9±2,7% (6 больных) и эти различия были статистически достоверными ($P<0,01$). Для больных с МА более характерной была первично - хроническая 17 (22,4±4,8%) и вторично-хроническая форма – 49 (64,5±5,5%) бруцеллёза. У БА первично- и вторично-хроническая формы бруцеллёза встречались соответственно в 6,9±2,5% (7 больных) и 17,6±3,7% случаев (18 больных), что было значительно меньше по сравнению с МА ($P<0,01$) (рис.1).

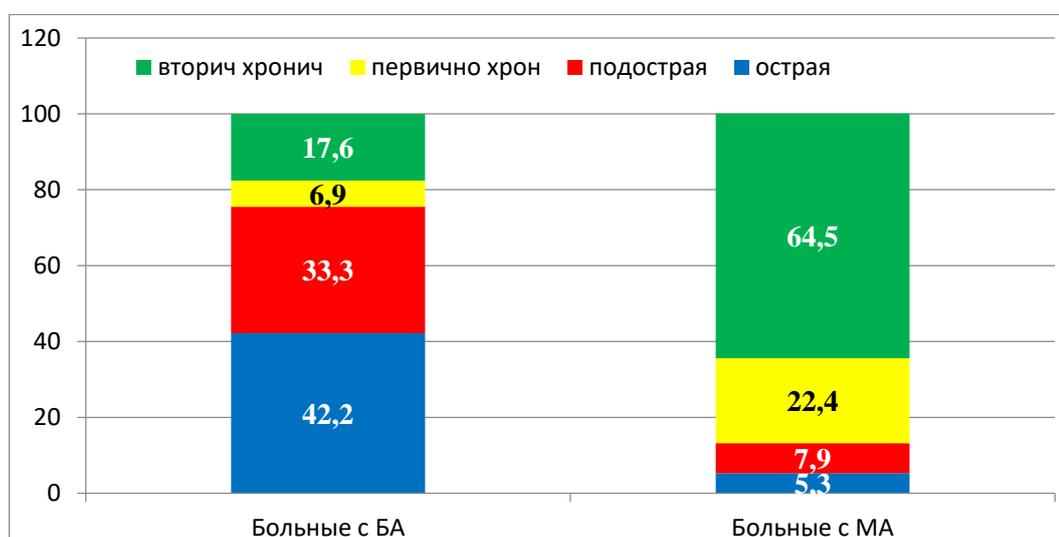


Рис. 1 Распределение больных по форме бруцеллёза в зависимости от типа ацетилирования (n=178)

У БА бруцеллёз протекал преимущественно в легкой - 36 (35,3±4,8%) и среднетяжелой форме - 63 (61,8±4,9%), только в 2,9±2,1% случаев (3 больных) было тяжелое течение болезни. У МА болезнь протекала в тяжелой форме - 19 (25,0±4,8%) и среднетяжелой - 44 (57,9±5,6%) больных, в 17,1±4,3% случаев (13 больных) было легкое течение бруцеллёза.

В своих исследованиях мы изучили частоту встречаемости и длительности основных клинических симптомов бруцеллёза в зависимости от типа ФА.

У обследованных больных бруцеллёз протекал с высокой частотой гепатоспленомегалии, лихородки, с поражением нервной системы и суставов, потливостью, наименьшей была частота лимфоаденопатии(менее 60,0%).

Частота встречаемости основных клинических симптомов бруцеллёза не имела зависимости от типа ФА (рис. 2).

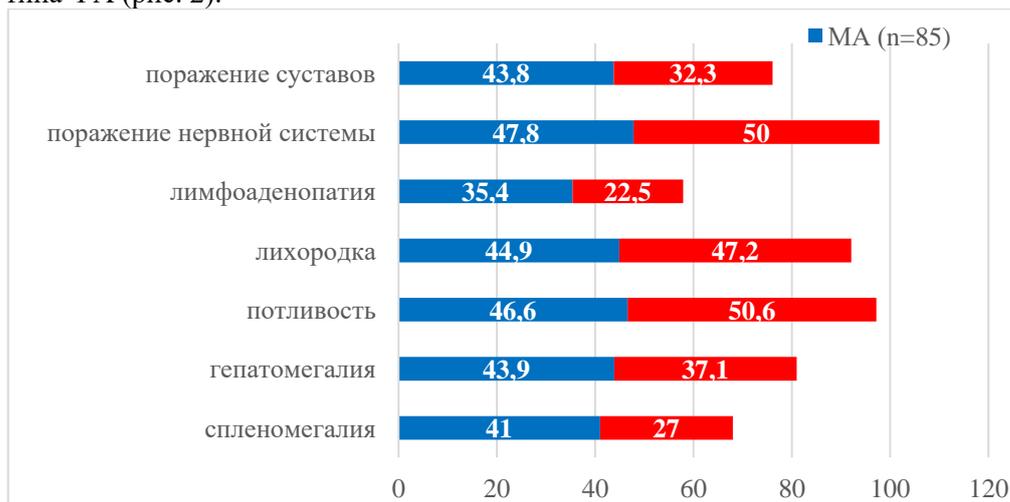


Рис 2. Частота клинических симптомов бруцеллёза у взрослых в зависимости от типа ФА (n=178)

При анализе длительности основных клинических симптомов бруцеллёза выявлено, что у МА продолжительность симптомов была большей по сравнению с БА, что отразилось на длительности пребывания в стационаре (28,7±5,1 и 15,8±3,9 койко-дней соответственно) (P<0,05).

При анализе ФА у больных с ОВГВ выявлено, что у 10 (40,0%) детей отмечалось БА и у 15 (60,0%) больных установлен МА тип. У больных с БА средний возраст детей составил 10,4±2,3 лет. Мальчиков было 6 (60,0%), девочек - 4 (40,0%). У всех больных с БА отмечалась острая желтушная форма болезни. У детей с МА средний возраст составил 9,7±1,9 лет, девочек было 5 (33,3%), мальчиков - 10 (66,7%). В этой группе у больных с МА, как и с БА отмечалась желтушная форма болезни в 100% случаев.

Таблица 2

Продолжительность некоторых клинических симптомов ОВГВ у детей в зависимости от ФА (в днях, M±m)

Симптомы	БА n=10	МА, n=15	P
Слабость	11,8±1,1	14,2±1,09	>0,05
Вялость	8,2±0,96	8,5±0,7	>0,05
Плохой аппетит	7,6±0,93	10,8±1,14	<0,05
Тошнота	2,1±0,2	3,2±0,4	<0,05
Нарушения сна	3,8±0,86	4,2±0,5	>0,05
Желтушность кожи и слизистых оболочек	10,6±1,3	14,2±1,2	<0,05
Иктеричность склер и слизистых оболочек	12,75±1,08	16,3±1,14	<0,05
Вздутие живота	4,0±0,38	6,0±0,6	<0,01
Зуд кожи	8,2±0,88	10,8±1,0	<0,05
Обесцвеченный кал	6,2±0,5	8,6±1,02	<0,05
Койко-дни	15,9±0,78	18,9±0,77	<0,01

Примечание: P - достоверность различий между БА и МА

Как видно из представленных данных (таблица 2), у больных с МА продолжительность симптомов ОВГВ была большей, чем у детей с БА. Особенно это касалось таких показателей, как желтушность кожи и склер, ахолия кала, т.е. симптомов, характеризующих холестатические проявления.

Для определения характера исходов ОВГВ в зависимости от ФА проведена диспансеризация детей через 1, 3 и 6 месяцев после выписки из стационара. При диспансеризации исследованы клинические и биохимические анализы, проведена серодиагностика методом ИФА и определен ФА (через 1 месяц после выписки).

В результате исследования было отмечено что у 6 (21,4%) больных заболевание приняло затяжное течение. На протяжении 3 месяцев у этих больных отмечались повышенные биохимические показатели, преимущественно АЛТ, АСТ и имоловая проба. При анализе ФА выявлено, что из 6 больных с затяжным течением у 4 (66,6%) отмечалось МА, у 1 (16,7%) - БА и у 1 (16,7%) - промежуточный тип ФА. При клиническом анализе у всех больных отмечались слабость, вялость и бледность кожных покровов. Снижение аппетита установлено у 75,0% больных, субмиктеричность склер – у 87,5%, вздутие живота - у 50,0%, боль в суставах - у 12,5%, боль или тяжесть в правом подреберье - у 25,0% больных.

Помимо ФА мы исследовали ряд клинико-anamnestических, лабораторных и иммунологических показателей с целью выявления возможных причин формирования затяжного течения ВГВ у детей. Затягивание ВГВ отмечено преимущественно у детей в возрастной группе 7-10 лет (87,5% больных), только 1 больной был в возрасте 13 лет.

У всех больных отмечалось наличие сопутствующих болезней, в том числе хронических заболеваний носоглотки, паразитарной инвазии, хронической патологии желудочно-кишечного тракта и т.д.

Исследование, проведенное через 6 месяцев после выписки из стационара, показало, что в четырех случаях у детей с МА отмечено сохранение, как активности инфекционного процесса, так и выявление HBsAg и HBeAg, свидетельствующих о хронизации основного заболевания.

Заключение

По результатам исследования установлено, что на современном этапе бруцеллёзом в основном болеют мужчины активного возраста.

Частота встречаемости различных ацетиляторных фенотипов характеризовалась преобладанием БА у больных с бруцеллёзом ($\chi^2=0,012$), относительный риск составлял 1,604 (ДИ от 2,454 до 1,048), однако, между типом ФА и восприимчивостью к заболеванию имела местослабая корреляционная связь ($C=0,168$). У больных с ОВГВ достоверно превалировало МА ($P<0,05$). У здоровых обследованных узбеков аналогичного возраста и пола статистическое достоверно превалировало МА (64,3%), а БА составило 35,7% ($P<0,05$). По литературным данным, соотношение между лицами со способностью к быстрому ацетилированию ("быстрые" ацетиляторы) и лицами со способностью к медленному ацетилированию ("медленные" ацетиляторы) у представителей разных рас различное [6]. Определение фенотипа ацетилирования служит в качестве фенотипического маркера и оценкой предрасположенности человека к заболеваниям, а также для прогнозирования их исходов и формирования осложнений [2,3].

Зависимость типа ФА от пола больных не выявлена и согласуется с литературными данными, что распределение МА и БА не зависит от пола, а формирование фенотипа заканчивается к шестимесячному возрасту [4].

По результатам исследования установлена взаимосвязь между скоростью ацетилирования и различными формами и тяжестью болезни. Не зависимо от болезни у больных с МА характерно было тяжелое пролонгированное течение с более частым формированием затяжного и хронического инфекционного процесса в исходе ОВГВ и бруцеллёза по сравнению с БА, для которых характерна острая форма, легкой или среднетяжелой степени процесса.

Хусаинова и соавт. (2003) выявили, что у людей с МА медленно инактивируются и элиминируются из организма ксенобиотики, что приводит к накоплению субстратов ацетилирования. Известно, что процессы ацетилирования происходят, главным образом, в системе мононуклеарных фагоцитов; купферовских клетках печени, макрофагах селезенки, лимфоузлов кишечника, наиболее интенсивны они в лимфатических узлах [6;7]. По нашему мнению, накопление большого количества субстратов у МА ведет к снижению активности этих

органов и клеток, болезнь протекает тяжелее и пролонгированнее, с формированием хронического процесса чаще, чем у больных с БА.

Выводы

1. На современном этапе бруцеллёзом в основном болеют мужчины активного возраста.
2. Частота встречаемости различных ацетиляторных фенотипов характеризовалась преобладанием БА у больных с бруцеллёзом (χ^2 -0,012), относительный риск составлял 1,604 (ДИ от 2,454 до 1,048), однако, между типом ФА и восприимчивостью к заболеванию имела место слабая корреляционная связь ($C=0,168$). У больных с ОВГВ достоверно превалировало МА ($P<0,05$).
3. Установлена взаимосвязь между скоростью ацетилирования и различными формами и тяжестью болезни. Для медленных ацетиляторов характерно тяжелое пролонгированное течение болезни, с высокой частотой формирования затяжного и хронического инфекционного процесса в исходе ОВГВ и бруцеллёза по сравнению с БА, у которых преобладали острые формы с легким и среднетяжелым течением болезни.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Бетанели Т.Ш. Ранняя выявление развития астматического статуса //cbio.ru - 2006.
2. Габидуллова Д.А., Симаков А.А. Особенности клинического течения нестабильной стенокардии у лиц с различным ацетиляторным фенотипом. //www.vestnik.rncrr.ru-2008
3. Габидуллова Д.А. Влияние фенотипа ацетилирования на клинику, прогноз, течение и лечение острого коронарного синдрома /Автореферат дисс, на соис. уч. ст. к.м.н.14.01.05 – кардиология. - Самара -2010 – 27с.
4. Дьяченко С.В. Роль фенотипа ацетилирования в прогнозировании болезни легких //www.cbio.ru- 2008.
5. Кравченко И.Э., Фазылов И.Х. Оценка активности метаболических ферментных систем у больных стрептококковыми ангинами и возможности фармакологической коррекции ксимедоном //Вестник современной клинической медицины 2013 том 6, вып.3. – С.8-12
6. Пирузян Л.А. Метаболический паспорт человека—основа новой стратегии в фармакологии //Вестник РАН. - Москва, 2004. - № 7.-С.610-618.
7. Соблирова Ж.Х., Харина Е.А. Быстрый тип ацетилирования - возможный маркер предрасположенности к заболеваниям органов мочевой системы //Журн. нефрология и диализ. - Москва 1999. -Т.1.-№ 1-2.-С.30-36.
8. Evanthia P.T., Victoria F.S., Ioannis N.P. An Overview of Chromatographic Analysis of Sulfonamides in Pharmaceutical Preparations and Biological Fluids. Current Pharmaceutical Analysis. 2010. - Vol.6. № 3. P.198-212.
9. Kiseleva T.A. Metabolicheskie fermented sistemy u bol'nyhsaharnym diabetom II tipaiih farmakologicheskaya korrekciya ksimedonom: /Avtoref. dis. ... kand.med. nauk -Kazan', 2007.19 s.
10. Nebert D.W. Ethnic and genetic differences in metabolism genes and risk of toxicity and cancer //Sci. Total. Environ. — 2001. — Vol. 274. — № 4. — P.93—102.
11. Sutaria S., Fleming E., Ma P. Nature Reviews. - //Drug Discovery. - 2009. - V.8. - N.4. - P. 279 - 286.

Поступила 09.02.2022