

МИКРОАЛЬБУМИНУРИЯ КАК ИНДИКАТОР ПЕРВИЧНЫХ ПОЧЕЧНЫХ НАРУШЕНИЙ ПРИ ТУБЕРКУЛЕЗЕ ЛЕГКИХ

Асмолов Александр – з.д.н.т. Украины, д.мед.н., профессор, зав. кафедры фтизиопульмонологии Одесского национального медицинского университета;

Полякова Светлана – ассистент кафедры фтизиопульмонологии Одесского национального медицинского университета;

Беседа Ярослав – ассистент кафедры фтизиопульмонологии Одесского национального медицинского университета;

Баташова-Галинская Виктория – к.мед.н., ассистент кафедры внутренней медицины № 2 Одесского национального медицинского университета.

E-mail: ku-7-ku@yandex.ru моб. +38067-48-68-912

Адрес для переписки: 65031 Украина г. Одесса ул. Парковая, 77 кв.149

Резюме

За последние годы увеличилось количество пациентов с генерализованными формами туберкулеза, с проявлениями токсического поражения различных органов и систем, в том числе и почек. Цель работы – определить клинко-диагностическое значение микроальбуминурии (МАУ) в развитии первичных нарушений в почках и ее связь с полиморфизмом генов детоксикации при туберкулезе легких.

Обследовано 123 больных впервые диагностированным туберкулезом легких. При поступлении в стационар у больных в 46,3% случаев отмечено повышение уровня общего белка в моче и в 82,3% случаев - повышение уровня МАУ. Это свидетельствует о достаточно высокой чувствительности метода определения МАУ, характерного для ранних нарушений выделительной функции почек. Генотипы NAT2 гомозиготы, del GSTM1, del GSTT1 и наличие аллеля NAT2*2*5 могут быть эндогенными факторами риска развития ранних почечных нарушений. Больным туберкулезом легких с повышенным уровнем МАУ, обусловленным изучаемыми вариантами генотипов для профилактики почечной недостаточности с момента поступления в стационар рекомендована коррекция противотуберкулезной терапии и применение ренопротекторов.

Ключевые слова микроальбуминурия, почка, туберкулез легких, ренопротектор

Summary: Microalbuminuria as indicator of primary kidney violations at pulmonary tuberculosis

In the last few years the amount of patients with the widespread forms of tuberculosis, with the displays of toxic defeat of different organs and systems, including kidneys, increased. Aim of work - to define the clinicodiagnostic value of microalbuminuria (MAU) in development of primary violations in kidneys and her connection with polymorphism of genes of detoxication at pulmonary tuberculosis.

123 patients by the first diagnosed pulmonary tuberculosis were inspected. At entering to department for patients in 46,3% cases the increase of level of general albumen in urine is marked and in 82,3% cases an increase of level of MAU is marked. It testifies to high enough test-sensitivity of determination of MAU, characteristic for early violations of secretory function of kidneys. Genotypes of NAT2 of homozygote, del GSTM1, del GSTT1 and presence of allele NAT2*2*5 can be endogenous risk of development of early kidney violations factors. By patients with pulmonary tuberculosis with the enhanceable level of MAU, conditioned by the studied variants of genotypes, for the prophylaxis of kidney insufficiency from the moment of entering to department the correction of antiphthisic therapy and application of kidneyprotections are recommended.

Key words: microalbuminuria kidney, pulmonary tuberculosis, kidneyprotection

Rezumat: Microalbuminuria ca un indicator al afectării primare de rinichi în tuberculoza pulmonară

Actualmente a crescut numărul de pacienți cu tuberculoză generalizată, cu atacare toxică a diferitor organe inclusiv și rinichii. Obiectivul studiului a fost evaluarea clinică a microalbuminuriei ca indicator de diagnostic în afectarea primară a rinichilor și legătura ei cu poliformismul genei de intoxicație intuberculoasă pulmonară.

Au fost examinați 123 de pacienți cu tuberculoză pulmonară depistată pentru prima dată. La internare în 46,3% de cazuri s-a constatat un nivel ridicat de proteine generale în urină, iar în 82,3% de cazuri – creșterea nivelului microalbuminuriei. Aceasta constată, că metoda de determinare a microalbuminuriei, este destul de sensibilă în stadia primară de afectare a rinichilor. Genotipurile de homozigota NAT2, del GSTM1, del GSTT1 și prezența alelelei NAT2*2*5 pot servi ca factori endogenii de risc în dezvoltarea insuficienței renale. Pacienților cu tuberculoza pulmonară și nivel ridicat de microalbuminurie li se recomandă corectarea tratamentului specific și utilizarea renoprotectorilor.

Cuvintele-cheie: microalbuminuria, rinichi, tuberculoza pulmonară, renoprotectori

Введение. Изучение эпидемической ситуации по туберкулезу в Украине за последнее десятилетие показало, что прогноз относительно снижения распространенности туберкулеза как инфекцион-

ного заболевания не оправдался [6]. За последние годы увеличилось количество пациентов с генерализованными формами туберкулеза, с проявлениями токсического поражения различных органов

и систем, в том числе и почек [3-5, 7]. В доступной нам литературе недостаточно освещены вопросы токсического поражения почек у больных туберкулезом легких. Учитывая то, что большинство противотуберкулезных препаратов экскретируется почками, нарушение их выделительной функции обуславливает длительную циркуляцию лекарственного вещества и продуктов его метаболизма в организме без дальнейшей их модификации, повышая токсическую нагрузку на организм. По данным литературы [1, 2], существует связь между первичными почечными нарушениями и различными генотипами ферментов детоксикации ксенобиотиков. Поэтому наиболее раннее выявление первичных токсических нарушений в почках при туберкулезной интоксикации остается актуальной проблемой.

Цель работы – определить клинико-диагностическое значение микроальбуминурии (МАУ) в развитии первичных нарушений в почках и ее связь с полиморфизмом генов детоксикации при туберкулезе легких.

Материалы и методы исследования. Обследовано 123 больных впервые диагностированным туберкулезом (ВДТБ) легких, поступивших на стационарное лечение в Одесскую областную туберкулезную больницу, в возрасте от 23 до 56 лет. Мужчин было 104 (84,6%), женщин 19 (15,4%). Инфильтративный туберкулез легких был выявлен у 86 пациентов (69,9%), диссеминированный туберкулез – у 37 (30,1%). Микобактерии туберкулеза выделили у 94 пациентов (76,4%), полости распада были у 102 пациентов (82,9%). У больных оценивали уровни общего белка и микроальбуминов в моче. Исследовали ДНК из лейкоцитов периферической крови больных туберкулезом легких для определения полиморфизма генов GST (GSTM1, GSTT1) и NAT2 (2*4, 2*5, 2*6, 2*7) при помощи мультиплексной полимеразной цепной реакции (ПЦР) согласно протоколам для одномоментного анализа полиморфизма по M. Arant

et al. (1996) и по N. K. Spurr et al. (1995). Анализ продуктов ПЦР проведен путем электрофореза в 1%-ом агарозном геле с последующей окраской этидиумбромидом и визуализацией в УФ-свете.

Статистический анализ полученных результатов проводили с использованием критерия Стьюдента (коэффициента вероятности) и критерия Пирсона (критерий соответствия).

Результаты исследования и их обсуждение. В начале противотуберкулезного лечения у 57 пациентов (46,3%) выявили повышение уровня общего белка в моче, в среднем этот показатель составил $0,044 \pm 0,003$ г/л (норма – до $0,033$ г/л). Количество больных с повышенными показателями МАУ преобладало над количеством больных с протеинурией и составило 102 пациента (82,3%), среднее значение этого показателя составило $32,0 \pm 0,2$ мг/л (норма – 10-20 мг/л) ($P < 0,01$) (табл. 1).

Таблица 1

Признак	Больные ВДТБ легких, n=123	
	Абс.	%
Повышение уровня общего белка мочи	57	46,3
Повышение уровня МАУ	102	82,3

Таким образом, превалирование пациентов с высоким уровнем МАУ в сравнении с количеством больных, имеющих протеинурию, свидетельствует о наличии серьезных нарушений выделительной функции почек уже при поступлении на стационарное лечение, которые не диагностируются на основании анализа общего белка в моче.

При исследовании полиморфизма генов GST (GSTM1, GSTT1) и NAT2 (2*4, 2*5, 2*6, 2*7) и сравнении их с показателями общего белка и МАУ в моче мы получили следующие результаты. У больных ВДТБ легких с генотипами NAT2 гомозиготы, del GSTM1 и при наличии аллеля NAT2*2*5 отмечены высокие уровни общего белка мочи и

Таблица 2

Генотип больных ВДТБ легких	Повышенный уровень общего белка мочи			Повышенный уровень МАУ		
	количество больных		M±m, г/л	количество больных		M±m, мг/л
	Абс.	%		Абс.	%	
NAT2 гетерозиготы, n=9	1	11,1	$0,02 \pm 0,003^*$	2	22,2	$30,2 \pm 0,2$
NAT2 гомозиготы, n=37	16	43,2	$0,044 \pm 0,003$	32	86,5	$32,4 \pm 0,2$
del GSTM1, n=18	8	44,4	$0,050 \pm 0,003$	15	83,3	$33,6 \pm 0,2$
del GSTT1, n=26	16	61,5	$0,045 \pm 0,003$	26	100,0	$36,0 \pm 0,2$
NAT2*2*5, n=19	8	42,1	$0,044 \pm 0,003$	16	84,2	$32,8 \pm 0,2$

Примечание. * - значение показателей больных с генотипом NAT2 гетерозиготы достоверно отличаются от аналогичных показателей больных с другими генотипами, $P < 0,05$.

МАУ при поступлении в стационар, в отличие от больных с генотипами NAT2 гетерозиготы, одновременно у всех больных с наличием гена GSTT1 обнаружили высокий уровень МАУ (табл. 2).

Выводы:

1. При поступлении в стационар у больных впервые диагностированным туберкулезом легких в 46,3% случаев отмечено повышение уровня общего белка в моче и в 82,3% случаев - повышение уровня микроальбуминурии. Это свидетельствует о достаточно высокой чувствительности метода определения микроальбуминурии для выявления ранних нарушений выделительной функции почек.

2. Генотипы NAT2 гомозиготы, del GSTM1, del GSTT1 и наличие аллеля NAT2*2*5 могут быть эндогенными факторами риска развития ранних почечных нарушений.

3. Больным впервые диагностированным туберкулезом легких с повышенным уровнем микроальбуминурии, обусловленным генотипами NAT2 гомозиготы, del GSTM1, del GSTT1 и наличием аллеля NAT2*2*5 для профилактики почечной недостаточности с момента поступления в стационар

рекомендована коррекция противотуберкулезной терапии и применение ренопротекторов.

Литература

1. Апт А. С., Кондратьева Т. К., Туберкулез: патогенез, иммунный ответ и генетика хозяина, Молекулярная биология, 2008; Т. 42, № 5, с. 880–890.
2. Бажора Ю. И., Сметюк Е. А., Кресюн В. Й., Нарушения выделительной функции почек у больных легочным туберкулезом при различных генотипах GSTM1, GSTT1 и NAT2, Одесский медицинский журнал, 2011; №5 (127), с. 38-42
3. Беллендир С. Н., Долгова И. Б., О поражениях почек при различных формах и локализациях туберкулеза, Нефрология, 1999; № 3, с. 33–35.
4. Гесейнов Г. К., Внелегочной туберкулез, Проблемы туберкулеза, 2000; № 1, с. 45-47
5. Долгова И. Б., Ариэль Б. М., Неспецифические поражения почек у больных туберкулезом легких, Нефрология, 2002; № 2, с. 28–34.
6. Фещенко Ю. И., Туберкулезу – решительный бой, Лекарства, 2002; № 1, с. 30
7. Фещенко Ю. И., Черенько С. А., Мальцев В. И., Оценка значимости побочных реакций противотуберкулезных препаратов при лечении туберкулеза, Украинский медицинский альманах, 2008; Т. 65, № 3, с. 117–125.