

Н. А. Мацегора, Я. В. Беседа
Одеський національний медичний університет

ДИАГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ИССЛЕДОВАНИЙ ГЕНОВ ФЕРМЕНТОВ ДЕТОКСИКАЦИИ И МИКРОАЛЬБУМИНУРИИ У БОЛЬНЫХ С ВПЕРВЫЕ ДИАГНОСТИРОВАННЫМ ТУБЕРКУЛЕЗОМ ЛЕГКИХ

В среднем частота возникновения побочных реакций при применении противотуберкулезных препаратов составляет 10–15% зарегистрированных случаев, в 4% из них приходилось существенно менять схему лечения туберкулеза со снижением дозы ПТП и/или сокращением их количества.

Цель работы. Определить значение микроальбуминурии и роли полиморфизма генов ферментов детоксикации в ранней диагностике функциональных нарушений почек у больных с впервые выявленным туберкулезом легких.

Материалы и методы. Под наблюдением находилось 84 больных с впервые выявленным туберкулезом легких (ВДТБ). Оценивался уровень общеклинических показателей, определение уровня микроальбуминурии, проводилось исследование полиморфных участков гена глутатион-S-трансферазы (GST) и гена N-ацетилтрансферазы (NAT2).

Результаты и обсуждения. При поступлении повышенное содержание МАУ у больных с ВДТБ легких отмечалось в 63,1% (n=53) случаев и увеличилось до 97,6% (n=82) через месяц после начала лечения. Повышенный уровень МАУ у 51 больного с ВДТБ легких и наличием генной предрасположенности составил 72,5% (n=37) и 100% (n=51) через 1 месяц. У 33 больных с ВДТБ легких без генной предрасположенности повышенный уровень МАУ отмечался у 48,5% случаев до лечения и у 93,9% больных – к концу 1-го месяца.

Выводы. Выявление до лечения у 72,5% больных повышенного уровня микроальбуминурии, имевших гены предрасположенности к заболеваниям почек, и увеличение числа случаев повышенного уровня микроальбуминурии через 1 месяц от начала химиотерапии до 100%, свидетельствует о важности определения генетической склонности к данным нарушениям для ранней диагностики функционального состояния почек у больных с впервые диагностированным туберкулезом легких.

Выявление до лечения у 48,5% больных повышенного уровня микроальбуминурии, не имевших гены предрасположенности к заболеваниям почек свидетельствует о важности этого показателя для ранней диагностики и оценки динамики функционального состояния почек в процессе лечения впервые диагностированного туберкулеза легких.

Применение диагностических маркеров, включающих генную предрасположенность к функциональным нарушениям почек и уровень МАУ, позволяет провести раннюю диагностику нарушений функционального состояния мочевыделительной системы и своевременно назначить нефропротекторную терапию, которая позволит провести адекватный полный курс специфической противотуберкулезной химиотерапии.

Ключевые слова: туберкулез, токсическое действие, почки, полиморфизм генов, микроальбуминурия.

Туберкулез в Украине является общегосударственной проблемой. Одним из основных путей решения проблем контроля за туберкулезом является применение стандартизированной антибактериальной противотуберкулезной терапии, что соответствует действующим протоколам [8]. Стандартные схемы лечения предполагают применение в интенсивной фазе до четырех противотуберкулезных препаратов (ПТП). Одной из возможных причин нарушения принятой схемы лечения может быть возникновение побочных или токсических эффектов назначаемых препаратов [1, 3]. Как отмечается Центром мониторинга Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), частые возникновения побочных реакций

препаратов для лечения туберкулеза составляют при применении изониазида 29,2%, рифампицина 26,7%, этамбутола 10,2%, пипразинамида 9,8% [6, 7].

В Украине побочные реакции противотуберкулезных препаратов отмечались в 2,5% всех зарегистрированных случаев в Государственном фармакологическом центре МОЗ. В том числе при применении пипразинамида – в 33,1%, рифампицина – в 24,9%, изониазида – в 13,5%, этамбутола – в 5,8% случаев [6]. В среднем частота возникновения побочных реакций составляет 10–15%, в 4% из них приходилось существенно менять схему лечения со снижением дозы ПТП и/или сокращением их количества, что в даль-

нейшем могло являться причиной формирования мультирезистентных форм (МРТБ) [1, 6].

Токсическое воздействие противотуберкулезных препаратов касается, в первую очередь, органов детоксикации и выведения, т. е. гепаторенальной системы [1, 3, 7]. Определение групп больных, обладающих предрасположенностью к заболеваниям почек, наличием ранних (функциональных) нарушений мочевого выделительной системы является важным фактором своевременной предупредительной нефропротекторной терапии, применение которой позволит провести полный, необходимый курс этиотропной терапии туберкулеза [1, 8].

Цель работы. Определить значение микроальбуминурии и роли полиморфизма генов ферментов детоксикации в ранней диагностике функциональных нарушений почек у больных с впервые выявленным туберкулезом легких.

Материалы и методы

Под наблюдением находилось 84 больных с впервые выявленным туберкулезом легких (ВДТБ), проходивших интенсивную фазу лечения в Одесской областной туберкулезной клинической больнице. Мужчин было 67 (79,8%), женщин 17 (20,2%), в возрастной категории от 23 до 54 лет. У исследуемых больных был установлен диагноз инфильтративного – 57 (67,9%) и диссеминированного 27 (32,1%) туберкулеза легких.

Оценивался уровень общеклинических показателей: симптомы интоксикации (утомляемость, слабость, отсутствие аппетита и др.); выделение мокроты; кашель; данные физикального обследования (сухие хрипы при аускультации легких); лабораторных исследований, в частности определение уровня микроальбуминурии (МАУ) с помощью тест-полосок «Micral-Test», Швейцария.

Важную роль в метаболизме лекарственных препаратов играют ферменты суперсемейства глутатион-S-трансферазы и ариламин-N-ацетилтрансферазы 2 со свойственным данным ферментам генетическим полиморфизмом [9, 10]. Поэтому обследование больных проводилось с учетом генетической предрасположенности к функциональным нарушениям почек и определением уровня микроальбуминурии как раннего предиктора этих нарушений.

Полиморфный участок гена глутатион-S-трансферазы (GST) амплифицировали с помощью мультиплексной полимеразной цепной реакцией (ПЦР) на амплификаторе «Терцик» с использованием специфических праймеров согласно протоколу ПЦР для одномоментного анализа полиморфизма GSTM1 и GSTT1 по Arand M. et al. (1996). Полиморфизм гена N-ацетилтрансферазы (NAT2) с помощью ПЦР и дальнейшей рестрикцией амплифицированных фрагментов ферментами согласно протоколу для одномоментного анализа полиморфизма NAT2 по Spurr N. et al. (1995). Анализ продуктов реакции проводили путем электрофореза с окрашиванием этидиумбромидом и визуализацией в ультрафиолетовом свете, в 1- и 2% агарозном геле для GSTT1, GSTM1 и NAT2 соответственно. Статистический анализ проводился с использованием критерия Стьюдента (коэффициента вероятности) и критерия Пирсона (критерий соответствия).

Результаты и обсуждения

Исходные данные о состоянии больных по разработанным критериям регистрировались при поступлении в стационар и через 1 месяц этиотропной терапии в интенсивной фазе, согласно действующему в Украине протоколу. При поступлении симптомы интоксикации (повышенная утомляемость, слабость, сниженный аппетит и др.) отмечались у 96,4% (81 больной) обследованных, а через 1 месяц они присутствовали, но были менее выраженными, чем изначально, у 10,7% обследованных. Значительно уменьшались и другие клинические проявления впервые выявленного туберкулеза легких: выделение мокроты – с 84,5% до 19,0%; кашель – с 79,8% до 9,5%; физикальные данные – с 72,6% до 14,3% через 1 месяц от начала специфической этиотропной терапии (табл. 1).

Исследование микроальбуминурии как раннего маркера нарушения функционального состояния почек у больных с ВДТБ легких при поступлении в стационар использовалось для характеристики влияния туберкулезной интоксикации на систему мочевого выделения. Следующий диагностический этап проводился через 1 месяц от начала специфической этиотропной химиотерапии, когда, на фоне снижения негативного влияния на почки тубинтоксикации, повторно

Таблица 1

Динамика клинических проявлений ВДТБ легких в течении месяца до начала лечения и через 1 месяц после поступления больных в стационар

Показатель	При поступлении n=84	Через 1 мес. лечения ПТП, n=84
Симптомы интоксикации	96,4% (n=81)	10,7% (n=9)
Выделение мокроты	84,5% (n=71)	19,0% (n=16)
Сухие хрипы	72,6% (n=61)	14,3% (n=12)
Кашель	79,8% (n=67)	9,5% (n=8)

Сравнительный уровень больных с ВДТБ легких и повышенной микроальбуминурии при наличии генетической предрасположенности

Показатель	Повышенный уровень МАУ у больных с ВДТБ легких при поступлении	Повышенный уровень МАУ у больных с ВДТБ через 1 мес. лечения ПТП
Повышенный уровень МАУ, всего (n=84)	63,1% (n=53)	97,6% (n=82)
Повышенный уровень МАУ у больных с генной предрасположенностью (n=51)	72,5% (n=37)	100% (n=51)
Повышенный уровень МАУ у больных без генной предрасположенности (n=33)	48,5% (n=16)	93,9% (n=31)
Кашель	79,8% (n=67)	9,5% (n=8)

определялась частота регистрации повышенного уровня микроальбуминурии.

При поступлении повышенное содержание МАУ у больных с впервые выявленным туберкулезом легких отмечалось в 63,1% (n=53) случаев и увеличилось до 97,6% (n=82) через месяц после начала лечения.

Повышенный уровень МАУ у 51 больного с ВДТБ легких и наличием генной предрасположенности (на основании исследования полиморфизма генов детоксикации) составил 72,5% (n=37) и 100% (n=51) через 1 месяц.

У 33 больных с ВДТБ легких без генной предрасположенности повышенный уровень МАУ отмечался у 48,5% случаев до лечения и у 93,9% больных – к концу 1-го месяца специфической химиотерапии.

Даже при отсутствии генной предрасположенности к функциональным нарушениям почек, туберкулезная интоксикация способна приводить к нарушению функции почек, т. е. оказывать нефротоксическое действие что подтвердили исследования микроальбуминурии у больных с впервые выявленным туберкулезом легких (табл. 2).

Таким образом, полученные результаты свидетельствуют, с одной стороны, о токсическом (интоксикационном) влиянии впервые выявленного туберкулеза легких на функциональное состояние почек, а с другой – значительное снижение туберкулезной интоксикации к концу 1-го месяца комплексного лечения сопровождалось прогрессирующим увеличением МАУ, что свидетельствовало о прогрессирующем негативном влиянии противотуберкулезных препаратов на функциональное состояние почек у большинства

обследованных и обуславливает необходимость и целесообразность включения нефропротекторных препаратов в лечебный комплекс изучаемого контингента больных с ВДТБ.

Выводы

1. Выявление до лечения у 48,5% больных повышенного уровня микроальбуминурии, не имевших гены предрасположенности к заболеваниям почек, и увеличение числа случаев повышенного уровня микроальбуминурии через 1 месяц от начала химиотерапии до 93,9%, свидетельствует о важности этого показателя для ранней диагностики и оценки динамики функционального состояния почек в процессе лечения впервые диагностированного туберкулеза легких.

2. Выявление до лечения у 72,5% больных повышенного уровня микроальбуминурии, имевших гены предрасположенности к заболеваниям почек, и увеличение числа случаев повышенного уровня микроальбуминурии через 1 месяц от начала химиотерапии до 100%, свидетельствует о важности определения генетической склонности к данным нарушениям для ранней диагностики функционального состояния почек у больных с впервые диагностированным туберкулезом легких.

3. Применение диагностических маркеров, включающих генную предрасположенность к функциональным нарушениям почек и уровень МАУ, позволяет провести раннюю диагностику нарушений функционального состояния мочевыделительной системы и своевременно назначить нефропротекторную терапию, которая позволит провести адекватный полный курс специфической противотуберкулезной химиотерапии.

Список литературы

1. Баласанянц, Г. С. Побочные действия противотуберкулезных препаратов и методы их устранения [Текст] / Г. С. Баласанянц, Д. С. Суханов, Д. Л. Айзиков. – Санкт-Петербург: Тактик-Студио, 2011. – 88 с.
2. Бильченко, А. В. Микроальбуминурия у больных артериальной гипертензией (исследование PILOT) [Текст] / А. В. Бильченко // Медична наука і клінічна практика: минуле, сьогодні, майбутнє: матер.

- наук.-практ. конф., присвяч. 150-річчю Харк. мед. т-ва. – X., 2011. – С. 27.
3. Влияние рифампицина на функциональное состояние почек белых крыс [Текст] / Гоженко А. И., Домоматов С. И., Лобанов А. К. [и др.] // Нефрология. – 2005. – Т. 9, № 2. – С. 101–103.
 4. Литвин, А. А. Микроальбуминурия: клиническое значение [Текст] / А. А. Литвин // Врач. – 2011. – № 9. – С. 7–13.
 5. Микроальбуминурия – маркер нефропатий [Текст] / Ж. Д. Семидоцкая, Т. С. Оспанова, Т. В. Бездетко [и др.] // Щорічні терапевтичні читання: теоретичні та клінічні аспекти діагностики і лікування внутрішніх хвороб: матер. наук.-практ. конф. – X., 2008. – С. 169.
 6. Оценка значимости побочных реакций противотуберкулезных препаратов при лечении туберкулеза [Текст] / Ю. И. Фещенко [и др.] // Український медичний часопис. – 2008. – № 3 (65). – С. 117–125.
 7. Побочное действие антибиотиков группы аминогликозидов: безопасность при медицинском применении [Текст] // А. П. Викторов, К. А. Посохова, Е. В. Матвеева, И. А. Логвина // Семейная медицина. – 2006. – № 3. – С. 25–28.
 8. Сучасні наукові дослідження і стратегії у фтизіатрії [Електронний ресурс] / Ю. І. Фещенко, В. М. Мельник, В. Г. Матусевич, В. О. Юхимець, І. О. Новожилова, М. І. Линник, А. М. Приходько. Режим доступу: <http://www.ifp.kiev.ua/ftp://ftp1.ifp.kiev.ua/original/2011/feschenko2011.pdf>.
 9. Biopharmaceutics, Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Antituberculosis Drugs [Text] / N. R. Budha, R. E. Lee, B. Meibohm // Curr Med Chem. – 2008. – V. 15. – № 8. – P. 809–825.
 10. Infante-Rivard C. Xenobiotic-Metabolizing genes and small-for-gestational-age births: interaction with maternal smoking [Text] / C. Infante-Rivard, C. R. Weinberg, M. Guiguet // Epidemiology. – 2006. – Vol. 17, № 1. – P. 38–46.

Стаття надійшла до редакції 11.03.2014 р.

*Н. А. Мацегора, Я. В. Беседа
Одеський національний медичний університет*

ДІАГНОСТИЧНЕ ЗНАЧЕННЯ ДОСЛІДЖЕНЬ ГЕНІВ ФЕРМЕНТІВ ДЕТОКСИКАЦІЇ І МІКРОАЛЬБУМІНУРІЇ У ХВОРИХ НА ВПЕРШЕ ДІАГНОСТОВАНИМ ТУБЕРКУЛЬОЗОМ ЛЕГЕНЬ

У середньому частота виникнення побічних реакцій при застосуванні протитуберкульозних препаратів становить 10–15% зареєстрованих випадків, в 4% з них доводилося суттєво міняти схему лікування туберкульозу зі зниженням дози ПТП і/або скороченням їх кількості.

Мета роботи. Визначити значення мікроальбумінурії й ролі поліморфізму генів ферментів детоксикації в ранній діагностиці функціональних порушень нирок у хворих на вперше діагностованим туберкульозом легень.

Матеріали та методи. Під спостереженням перебувало 84 хворих на вперше діагностованим туберкульозом (ВДТБ) легень. Оцінювався рівень загальноклінічних показників, визначення рівня мікроальбумінурії, проводилось дослідження поліморфних ділянок гена глутатіон-S-трансферази (GST) і гена N-ацетилтрансферази (NAT2).

Результати й обговорення. При вступі підвищений вміст МАУ у хворих на ВДТБ легень відзначалося в 63,1% (n=53) випадків і збільшилося до 97,6% (n=82) через місяць після початку лікування. Підвищений рівень МАУ у 51 хворого на ВДТБ легень і наявність генної схильності склав 72,5% (n=37) і 100% (n=51) через 1 місяць. У 33 хворих на ВДТБ легень без генної схильності підвищений рівень МАУ відзначався в 48,5% випадків до лікування та у 93,9% хворих – до кінця 1-го місяця.

Висновки. Виявлення до лікування в 72,5% хворих підвищеного рівня мікроальбумінурії, що мали гени схильності до захворювань нирок, і збільшення числа випадків підвищеного рівня мікроальбумінурії через 1 місяць від початку хіміотерапії до 100%, свідчить про важливість визначення генетичної схильності до даних порушень для ранньої діагностики функціонального стану нирок у хворих на вперше діагностованим туберкульозом легень.

Виявлення до лікування в 48,5% хворих підвищеного рівня мікроальбумінурії, що не мали гени схильності до захворювань нирок свідчить про важливість цього показника для ранньої діагностики та оцінки динаміки функціонального стану нирок у процесі лікування вперше діагностованого туберкульозу легень.

Застосування діагностичних маркерів, що включають генну схильність до функціональних порушень нирок і рівень МАУ, дозволяє провести ранню діагностику порушень функціонального стану сечовидільної системи та вчасно призначити нефропротекторну терапію, яка дозволить провести адекватний повний курс специфічної протитуберкульозної хіміотерапії.

Ключові слова: туберкульоз, токсична дія, нирки, поліморфізм генів, мікроальбумінурія.

N. A. Matsegora, J. V. Beseda
Odessa National Medical University

THE DIAGNOSTIC VALUE OF GENES RESEARCHES OF ENZYMES DETOXICATION AND MICROALBUMINURIA IN PATIENTS WITH NEWLY DIAGNOSED TUBERCULOSIS OF LUNGS

Background. Average frequency of side effects as 10–15% among documented cases when we used antituberculous drugs. We had to substantially change our tuberculosis scheme of treatment in 4% cases with dose reduction of antituberculous drug and/or reduction of their quantity.

The purpose of the work. We have to define the value of microalbuminuria and roles of genes polymorphism of enzymes detoxication in early diagnostics of functional infringements of kidneys in patients with newly diagnosed tuberculosis of lungs.

Materials and methods. There were 84 patients with newly diagnosed tuberculosis of lungs (NDTB) under supervision. We evaluated the level of general clinical indicators, we defined the level of microalbuminuria. We researched of polymorphic pieces of a gene glutation-S-transferazy (GST) and gene N-atsetiltransferazy (NAT2).

Results and discussions. High microalbuminuria content was in 63,1% (n=53) cases in patients with newly diagnosed tuberculosis of lungs and increased to 97,6% (n=82) a month later after an initiation of treatment. High microalbuminuria content in 51 in patients with newly diagnosed tuberculosis of lungs and presence of gene predisposition has made 72,5% (n=37) and 100% (n=51) in 1 month. High microalbuminuria content was at 48,5% of cases before treatment and at 93,9% by the end of 1st month.

Conclusions. High microalbuminuria content in 72,5% of patients who have genes of predisposition to diseases of kidneys and high microalbuminuria content a month later indicate of importance of definition of genetic propensity to the given infringements for early diagnostics of a functional condition of kidneys in patients with newly diagnosed tuberculosis of lungs.

High microalbuminuria content indicates the importance of this indicator for early diagnostics and estimation of dynamics of a functional condition of kidneys in the course of treatment for the newly diagnosed tuberculosis of lungs before treatment in 48,5% of patients who don't have genes of predisposition to diseases of kidneys, and increase in number of cases of the raised level microalbuminuria in 1 month from the beginning of chemotherapy to 93,9%.

We used the diagnostic markers including gene predisposition to functional infringements of kidneys and level of microalbuminuria that allows to do early diagnostics of infringements of a functional condition of urinary system and timely prescribe nephroprotective treatment which will allow to spend an adequate complete course of specific antituberculous chemotherapy.

Keywords: a tuberculosis, toxic action, kidneys, polymorphism of genes, mikroalbuminuria.