

М. М. Кузьмін ФУНКЦІОНАЛЬНИЙ СТАН НИРОК У ХВОРИХ ІЗ ТЯЖКИМИ ФОРМАМИ ВПЕРШЕ ДІАГНОСТОВАНОГО ТУБЕРКУЛЬОЗУ ЛЕГЕНЬ

Буковинський державний медичний університет

Нирки мають інтенсивний кровообіг, високий рівень енергетичного обміну, що визначає їх високу чутливість до гіпоксії та впливу різних токсичних факторів, і швидко залучуються в патологічні процеси при оксидативному стресі, який спостерігають у хворих на туберкульоз внаслідок туберкульозної інтоксикації та дисбалансу оксидантно-антиоксидантної системи [13, 16].

При вивченні дванадцятигодинного спонтанного діурезу у хворих на туберкульоз встановлені порушення екскреторної функції нирок та реабсорбції води, що свідчить про ушкодження клубочкового та канальцевого відділу нефрону під впливом гіпоксії та інтоксикації [10].

Найбільш уразливим до токсичних агентів при бактеріальних захворюваннях є канальцевий відділ нефрону. Важливими функціональними показниками канальцевого відділу нефрону є реабсорбція іонів натрію та секреція кислот та аміаку. Основним тубулярним синдромом є зниження реабсорбції натрію та канальцевий ацидоз, який може виникати при ураженні епітелію канальців нефрону у відповідь на інфекційні впливи та проявляється дисбалансом секреції кислот та аміаку [2, 8, 11].

Тому метою даного дослідження було вивчення функціонального стану канальцевого відділу нефрону за умов форсованого діурезу у хворих з поширеними формами туберкульозу та вираженим інтоксикаційним синдромом з метою своєчасної діагностики його дисфункції та подальшої корекції виявлених змін для запобігання органічних ушкоджень.

Матеріали і методи

На підставі вивчення літературних даних про механізм ушкодження нирок при туберкульозі легень встановлено, що в основі його лежить оксидативний стрес внаслідок туберкульозної інтоксикації та активації процесів вільнорадикального окислення ліпідів, надмірних гуморальних імунологічних реакцій при масивному розмноженні мікобактерій [16]. Ми обстежили 196 осіб (28 практично здорових волонтерів та 168 вперше діагностованих хворих на туберкульоз легень з поширеним процесом із бактеріовиділенням), у яких визначали вміст дієнових кон'югатів та малонового діальдегіду в конденсаті видихаємого повітря (кінцевих продуктів перекисного окислення ліпідів) та циркулюючих імунних комплексів в крові. Якщо рівень цих показників перевищував їх значення у здорових в 10 разів та більше, цих пацієнтів включали в дослідження, оскільки дані рівні свідчать про надмірні перикисно-окислювальні процеси та гуморальні реакції [3, 12]. В дослідження включали бактеріовиділювачів, оскільки однією з його задач було вивчення ефективності лікування. Найбільш об'єктивним критерієм ефективності лікування у хворих на туберкульоз є припинення бактеріовиділення. Якщо значення цих показників не відповідали даній умові — пацієнтів виключали з дослідження.

Цим критерієм включення в дослідження відповідало 104 пацієнти (62,5 %). Подальші дослідження, які визна-

чені задачами даної наукової роботи, ми проводили саме в цих пацієнтів та здорових волонтерів. Виразеність показників інтоксикації, вільнорадикального окислення ліпідів, гуморальних реакцій у хворих на вперше діагностований туберкульоз, яких включили у дослідження наведено в табл. 1.

Серед обстежених чоловіків було 91 (87,5 %), жінок — 13 (12,5 %). Середній вік хворих становив $(45,7 \pm 5,7)$ року (від 18 до 67 років). Контрольну групу склали 28 практично здорових осіб (19 чоловіків та 9 жінок) віком від 18 до 60 років (середній вік $(44,2 \pm 3,3)$ років).

Дослідження функціонального стану нирок та процесів клубочково-канальцевого балансу проводилось за умов водного індукованого діурезу. Хворий за 15 хв. випиває воду в кількості 2 % від маси тіла з подальшим збиранням сечі впродовж 2 год. Величину діурезу (V) оцінювали в мл/2 год./кг маси тіла [1]. Кров із вени збирали у пробірки з гепарином і з натрієвою сіллю етилендіамін-тетраацетату.

Клубочкову фільтрацію (за кліренсом ендogenous креатиніну), фільтраційні фракції іонів натрію, відносно реабсорбцію води, екскреторні фракції іонів натрію, калію, абсолютні та відносні реабсорбції іонів натрію, оцінювали за формулами [5, 6, 9]. Проксимальну та дистальну реабсорбцію іонів натрію й осмотично-активних речовин розраховували на основі принципів [10]: при відсутності реабсорбції води в дистальному відділі нефрону і збірних канальцях за умов водного діурезу, внаслідок різкого зниження концентрації антидіуретичного гормону в плазмі крові, при ізотонічності первинної сечі в проксимальному відділі нефрону.

Кислотовидільну функцію нирок оцінювали шляхом визначення концентрацій титрованих кислот, іонів амонію в сечі з розрахунками їх екскреції. Результати оцінювали на 1 кг маси тіла і на 100 мкл клубочкового фільтрату [2, 4, 5, 13].

Результати досліджень оброблялися за параметричними та непараметричними методами варіаційної статистики із застосуванням t-критерію Стьюдента-Фішера, Уїлконсона-Уїтні за допомогою ліцензійних програмних продуктів, які входять в пакет Microsoft Office Professional 2000 (Excel), ліцензія Russian Academic OPEN No Level № 17016297.

Результати дослідження та їх обговорення

Характеризуючи екскреторну функцію нирок у хворих на туберкульоз до початку протитуберкульозного лікування необхідно відмітити, що концентрація креатиніну в сечі зменшувалась більше ніж у 2 рази відносно контролю, тоді як концентрація його у плазмі крові достовірних змін не зазнавала (табл. 2). Концентраційний індекс ендogenous креатиніну при цьому вдвічі знижувався. Звертає на себе увагу падіння рівня клубочкової фільтрації в 2,9 раза порівняно з контролем і достовірне зниження реабсорбції води.

Таким чином, на початку лікування екскреторна функція нирок у хворих характеризується зменшенням швидкості клубочкової фільтрації, і одночасно дисфункцією канальцевого відділу нефрона, що проявляється

Таблиця 1

Вираженість показників інтоксикації, вільнорадикального окислення ліпідів, гуморальних реакцій у хворих на вперше діагностований туберкульоз

Показники	Здорові n=28	Хворі на туберкульоз n=104
Гематологічний показник інтоксикації	0	1,4±0,06*
Вміст у ККЕ дієнових кон'югатів, мкмоль/г білка	0,02±0,005	1,60±0,18*
Вміст у ККЕ малонового альдегіду, мкмоль/г білка	0,006±0,001	0,333±0,18*
Вміст циркулюючих імунних комплексів, умов.од	22±2,8-30	148±14,8*

Примітка. Міжгрупові значення показників вірогідно відрізняються, p < 0,01.

Таблиця 2

Характеристика екскреторної функції нирок у вперше діагностованих хворих на туберкульоз легень (M±m)

Показники	Контроль n=28	Хворі на туберкульоз n=104
Діурез, мл/кг за 2 год	14,6±0,93	12,87±1,2
Концентрація креатиніну в сечі, ммоль/л	19,1±1,76	8,4±1,33 p<0,001
Концентрація креатиніну в плазмі крові, мкмоль/л	70,1±1,59	77,7±2,5 p<0,02
Концентраційний індекс ендogenous креатиніну, од.	269,5±21,38	108,7±17,15 p<0,001
Швидкість клубочкової фільтрації, мл\хв	129,2±12,84	44,1±6,96 p<0,001
Реабсорбція води, %	99,6±0,04	76,2±0,13 p<0,05

Примітка: p — вірогідність різниць порівняно з контролем; n — число спостережень.

зменшенням реабсорбції води і зниженням концентраційної здатності нирок.

В табл. 3. наведена характеристика ниркового транспорту іонів натрію та калію у вперше діагностованих хворих на туберкульоз легень.

При вивченні екскреторної функції нирок у хворих на туберкульоз до початку протитуберкульозної хіміотерапії встановлено зниження концентрація іонів натрію сечі відносно контролю на 56,0 % при нормальному рівні натрію у плазмі крові — (57,1 ± 6,69) ммоль/л проти (89,1 ± 5,03) ммоль/л, p<0,001.

Екскреція цього електроліту за 2 години складала 58,0 % такої в контролі — (0,81 ± 0,105) ммоль/л проти (1,28 ± 0,1) ммоль/л в контролі, p< 0,01. Відмічалось падіння рівня клубочкової фільтрації на 52,6 % порівняно з контролем — відповідно (61,2 ± 6,0) мл/хв проти (129,2 ± 12,84) мл/хв та достовірне зниження реабсорбції води — (83,1 ± 0,07) % проти (99,6 ± 0,04) % в контролі, p<0,05. Проксимальна реабсорбція іонів натрію зазнавала зниження у 2,1 рази (0,24 ± 0,02) ммоль/2год проти (0,5 ± 0,04) ммоль/2год у здорових, p<0,001), тоді як дистальна — зростала на 71,4 % (1,08 ± 0,14) ммоль/2год проти (0,63 ± 0,09) ммоль/2год, p<0,02. Концентраційний індекс натрію суттєво знижувався, складаючи 59,0 % від контрольної величини (0,44 ± 0,05) од. проти

Таблиця 3

Характеристика ниркового транспорту іонів натрію та калію у вперше діагностованих хворих на туберкульоз легень (M±m)

Показники	Контроль n=28	Хворі на туберкульоз n=104
Концентрація натрію в сечі, ммоль/л	89,1±5,03	57,1±6,69 p<0,001
Екскреція натрію, ммоль/кг за 2 год	1,28±0,1	0,81±0,105 p<0,01
Концентрація натрію в плазмі крові, ммоль/л	128,7±1,38	142,2±1,63 p<0,01
Фільтраційний заряд натрію, ммоль/хв	4,29±0,43	2,04±0,207 p<0,001
Абсолютна реабсорбція натрію, ммоль/хв	4,14±0,406	2,03±0,207 p<0,001
Проксимальна реабсорбція натрію, ммоль/2год	0,50±0,048	0,24±0,025 p<0,001
Дистальна реабсорбція натрію, мкмоль/2год	0,63±0,095	1,08±0,145 p<0,02
Концентраційний індекс натрію, од.	0,70±0,042	0,44±0,050 p<0,001
Кліренс натрію, мл/кг за 2 год	10,03±0,831	6,13±0,774 p<0,01
Екскреція натрію, мкмоль/100 мл клубочкового фільтрату	4,67±0,570	5,75±0,653
Концентрація калію в сечі, ммоль/л	28,9±1,61	15,0±1,28 p<0,05
Екскреція калію, ммоль/кг за 2 год	0,42±0,033	0,22±0,027 p<0,001
Коефіцієнт співвідношення концентрацій натрію та калію в сечі, од.	3,21±0,213	3,88±0,07 p<0,05

Примітка: p — вірогідність різниць порівняно з контролем; n — число спостережень.

(0,70 ± 0,04) од., p<0,001. Кліренс натрію також достовірно зменшувався до 63,6 % від контролю — (6,13 ± 0,77) мл/кг за 2 год. проти (10,03±0,831) мл/кг за 2 год., p<0,001. Рівень калію сечі та його екскреція знижувались на 92,6 % та 90,9 % від норми — відповідно (15,0 ± 1,28) ммоль/л проти (28,9 ± 1,61) ммоль/л, p<0,001 та (0,22 ± 0,027) ммоль/кг за 2 год проти (0,42 ± 0,033) ммоль/кг за 2 год, p<0,001.

Таким чином, у хворих на туберкульоз відзначалось не тільки значне обмеження фільтрації та екскреції іонів натрію та калію, а також головного енергозалежного процесу нирок — зниження проксимальної та зростання дистальної реабсорбції іонів натрію, що призводить до зростання стандартизованої екскреції цього катіону за об'ємом клубочкового фільтрату.

Зменшення швидкості клубочкової фільтрації та реабсорбції води із зниженням концентраційної здатності нирок свідчить про дисфункцію каналцевого відділу нефрону [2, 8].

Виявлене порушення ниркового транспорту натрію негативно вплинуло на динаміку параметрів кислотовидільної функції нирок із зниженням екскреції титрованих кислот та аміаку, значення яких становили відповідно (0,21 ± 0,04) та (0,35 ± 0,05) ммоль/кг за 2 год. Значення цих показників в контролі у здорових визначали відпо-

Таблиця 4

Характеристика кислотовидільної функції нирок у вперше діагностованих хворих на деструктивний туберкульоз легень ($M \pm m$)

Показники	Контроль n=28	Хворі на туберкульоз n=104
Екскреція титрованих кислот, ммоль/кг за 2 год	0,53±0,052	0,21±0,041 p<0,001
Екскреція аміаку, ммоль/кг за 2 год	0,83±0,059	0,35±0,051 p<0,001
Амонійний коефіцієнт, ум.од.	1,7±0,13	2,2±0,33

Примітка: p — вірогідність різниць порівняно з контролем; n — число спостережень.

відно — $(0,53 \pm 0,052)$ і $(0,83 \pm 0,05)$ ммоль/кг за 2 год., що вірогідно відрізняється порівняно із хворими (табл. 4).

Таким чином, необхідно зазначити, що виявлене вище порушення ниркового транспорту натрію вкрай негативно впливало на динаміку параметрів кислотовидільної функції нирок, причому страждають як екскреція титрованих кислот, так і амоніогенез, що свідчить про ураження також і дистальних канальцевих механізмів ниркового кислотовиділення.

Обмеження ниркового транспорту натрію, як наслідок ураження канальцевого відділу нефрону та порушення реабсорбції іонів натрію, реалізувалося активацією ренін-ангіотензин-альдостеронової системи. У хворих на вперше діагностований туберкульоз легень виявлено зростання активності ангіотензин-конвертуючого ферменту в плазмі крові у 4,7 рази ($(47,3 \pm 2,4)$ нг/мл/год) відносно контролю ($(9,47 \pm 1,1)$ нг/мл/год, $p < 0,001$).

Активність реніну плазми перевищувала контрольний рівень у 3,3 рази порівняно з контролем ($(1,45 \pm 0,034)$ нг/мл/год проти $(0,44 \pm 0,12)$ нг/мл/год, $p < 0,001$). Плазмова концентрація ангіотензину II зростала у 3,1 раза ($(29,8 \pm 0,9)$ пг/мл) у порівнянні з контролем ($(9,47 \pm 0,7)$ пг/мл; $< 0,001$). Рівень альдостерону плазми зазнавав подібних змін, зростаючи відносно контрольних величин у 3,0 рази у порівнянні із контролем ($(512,45 \pm 19,8)$ пг/мл проти $(172,71 \pm 11,5)$ пг/мл, $p < 0,001$).

У хворих на вперше діагностований туберкульоз легень у крові виявляли підвищений рівень оксипроліну у порівнянні з контролем — $(24,7 \pm 0,04)$ мкг/мл проти $(16,3 \pm 0,5)$ мкг/мл, $p < 0,001$). Зростання активності реніну плазми, ангіотензин-конвертуючого ферменту, а також концентрацій ангіотензину II та альдостерону на фоні підвищення плазмової концентрації вільного оксипроліну узгоджується з гіпотезою про вторинну деструкцію сполучної тканини під впливом зростаючої гіпоксії [14, 15].

Виявлені поєднані зміни можна пояснити активацією перекисного вільнорадикального окислення під впливом туберкульозної інтоксикації та дисбалансом між оксидантними та антиоксидантними процесами в організмі хворого на туберкульоз [3, 7].

Пішак В. П. та співавт. встановили універсальність первинного пошкодження проксимального відділу нефрону при дії будь-якого нефротоксичного фактора, в тому числі туберкульозної інтоксикації [8]. Дані отримані в нашому власному дослідженні підтверджують це, оскільки встановлено гальмування проксимальної реабсорбції

іонів натрію. За даними Пішака В. П. та співавт. [8], у відповідь на зниження реабсорбції іонів натрію з'являється загроза втрати цього катіону з сечею, що викликає активацію механізму тубуло-гломерулярного зв'язку із виділенням реніну, продукцією ангіотензину II і спазмом приносячої артеріоли. Внаслідок цього обмежується швидкість клубочкової фільтрації, що ми й спостерігали в нашому дослідженні у хворих на туберкульоз.

Проведені дослідження дозволяють зробити наступні висновки. У хворих на вперше діагностований туберкульоз легень з вираженим інтоксикаційним синдромом, інтенсивними процесами вільнорадикального окислення ліпідів виявлено дисфункцію канальцевого відділу нефрону, яка проявлялася зниженням реабсорбції води, екскреції натрію, проксимальної реабсорбції іонів натрію та підвищенням дистальної реабсорбції іонів натрію, гіпернатріємією та обмеженням секреції кислот та аміаку.

У хворих на туберкульоз легень з дисфункцією канальцевого відділу нефрону відбувається активація ренін-ангіотензин-альдостеронової системи, що проявляється підвищенням рівня реніну, ангіотензину II та ангіотензин-конвертуючого ферменту майже в 2-3 рази у порівнянні з контрольними рівнями у здорових та істотним зростанням концентрації вільного оксипроліну крові.

ЛІТЕРАТУРА

1. Берхин Е. Б., Иванов Ю. И. Методы экспериментального исследования почек и водно-солевого обмена. — Барнаул, 1972. — 200 с.
2. Вандер А. Физиология почек: Пер. с англ. — Санкт-Петербург: Питер, 2000. — 256 с.
3. Дятяков А. Е., Радзевич А. Е., Тихонов В. А. Состояние функции дыхания, почек и электролитного состава крови у больных туберкулезом легких при лечении сердечной недостаточности // Пробл. туб. — 2002. — № 4. — С. 39–41
4. Магальяс В. М., Михеев А. О., Роговий Ю. Е. Сучасні методики експериментальних та клінічних досліджень центральної науково-дослідної лабораторії Буковинської державної медичної академії. — Навчально-методичний посібник. — Чернівці: Буковинська державна медична академія, 2001. — 42 с.
5. Мерзон А. К., Титаренко О. Т., Андреева Е. К. Сравнительная оценка методов химической индикации креатинина // Лаб. дело. — 1970. — № 7. — С. 416–418.
6. Михеева А. И., Богодарова И. А. К методике определения общего белка в моче на ФЭК-Н-56 // Лаб. дело. — 1969. — № 7. — С. 441–442.
7. Роговий Ю. Е., Кузьмін М. М., Сливка В. І. Цитокинова регуляція запалення при туберкульозі легень // Одеський мед. журнал. — 2004. — № 3. — С. 45–48.
8. Пішак В. П., Гоженко А. І., Роговий Ю. Е. Тубуло-інтерстиційний синдром. — Чернівці: Медична академія, 2002. — 221 с.
9. Пішак В. П. Функциональные связи эпифиза и почек у позвоночных: Автореф. дис. ... докт. мед. наук: 14.00.17 / Черновицкий государственный медицинский институт. — Киев, 1985. — 33 с.
10. Шаповалов В. П., Кухарчук О. Л., Квасницький Б. І. Синдром пульмо-ренальной дисфункции у хворих на вперше діагностований деструктивний туберкульоз легень. // Бук. мед. вісник. — 2002. — Т. 6, № 3. — С. 133–137.
11. Шюк О. Функциональное исследование почек. — Прага: Авиценум, 1981. — 344 с.
12. Bonocini-Almeida M. G., Ho J. L., Boechat N. Down-modulation of lung immune responses by interleukin-10 and transforming growth factor beta (TGF-β) and analysis of TGF-beta receptors I and II in active tuberculosis // Infect. Immun. — 2004. — V.72, №5. — P. 2628–2634.
13. Cocarla D. M., Munteanu L. M. The renal oxidative stress induced by tuberculostatic correlated with nephrotoxic markers // Eur. Respir. J. — 2004. — V. 24, suppl. 48. — С. 649–450.
14. Izbicki G., Or R., Christensen T.G. Bleomycin-induced lung fibrosis in IL-4-overexpressing and knockout mice // Am. J. Physiol. Lung Cell. Mol. Physiol. — 2002. — V. 283, №5. — P. 1110–1116.
15. Otsuka M., Takahashi H., Shiratori M. Reduction of bleomycin induced lung fibrosis by candesartan cilexetil, an angiotensin II type 1 receptor antagonist // Thorax. — 2004. — V.59, №1. — P. 31–38.

16. Zhang J., Handorf C. Miliary tuberculosis presenting as acute respiratory distress syndrome, septic shock, DIC, and multiorgan failure // *Tenn. Med.* — 2004. — V. 97, №. — P. 164–166.

ФУНКЦІОНАЛЬНИЙ СТАН НИРОК У ХВОРИХ ІЗ ТЯЖКИМИ ФОРМАМИ ВПЕРШЕ ДІАГНОСТОВАНОГО ТУБЕРКУЛЬОЗУ ЛЕГЕНЬ

М. М. Кузьмін

Резюме

При дослідженні екскреторної функції нирок у 104 хворих на вперше діагностований туберкульоз легень з вираженим інтоксикаційним синдромом визначили зменшення швидкості клубочкової фільтрації, гальмування реабсорбції води і зниження концентраційної здатності нирок, пригнічення проксимальної і дистальної реабсорбції іонів натрію, зниження натрій-

залежних процесів амоніо- та ацидогенезу та активацію ренін-ангіотензин-альдостеронової системи.

RENAL FUNCTION IN PATIENTS WITH SEVERE FORMS OF NEWLY DIAGNOSED PULMONARY TUBERCULOSIS

M. M. Kuzmin

Summary

The renal function was studied in 104 patients with newly diagnosed pulmonary tuberculosis with intensive intoxication syndrome. It was revealed a decreased glomerular filtration, decelerated water reabsorption and suppressed concentration function, proximal and distal reabsorption of sodium and potassium ions, reduced sodium-dependent processes of ammonium and acidogenesis, and activation of renin-angiotensin-aldosterone system.