

*На правах рукописи*

ЕФРЕМОВИЦЕВА Марина Алексеевна

**РАННЯЯ ДИАГНОСТИКА И ОСОБЕННОСТИ  
НЕСПЕЦИФИЧЕСКОГО ПОРАЖЕНИЯ ПОЧЕК У БОЛЬНЫХ  
ТУБЕРКУЛЕЗОМ ЛЕГКИХ**

14.00.05 – внутренние болезни

**Автореферат**  
диссертации на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

Москва - 2001

Работа выполнена на кафедре госпитальной терапии медицинского факультета Российского университета дружбы народов.

**Научные руководители:**

доктор медицинских наук, профессор **В. Е. Дворников**  
кандидат медицинских наук, профессор **З. А. Иванова**

**Официальные оппоненты:**

доктор медицинских наук, профессор **И. А. Борисов**  
доктор медицинских наук, профессор **Г. Н. Можухина**

**Ведущая организация**

Московский Государственный медико-стоматологический университет

Защита состоится "25" октября 2001 г. в 12<sup>00</sup> часов на заседании диссертационного совета Д 212.203.18 в Российском университете дружбы народов по адресу: г. Москва, ул. Вавилова, д. 61, ГКБ № 64.

С диссертацией можно ознакомиться в Научной библиотеке Российского университета дружбы народов (117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6).

Автореферат разослан "25" октября 2001 г.

Ученый секретарь диссертационного совета  
кандидат медицинских наук, доцент

**П. П. Огурцов**

2001-А  
11919

## Общая характеристика работы

### Актуальность проблемы

Многие внутренние и инфекционные заболевания проявляются либо сопровождаются различными симптомами поражения почек, которые зачастую определяют течение и прогноз основной болезни.

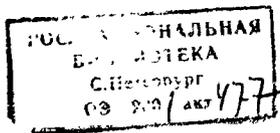
Особенности неспецифического паратуберкулезного поражения почек в виде гломерулонефрита, интерстициального нефрита либо амилоидоза изучаются в течение последних десятилетий, однако многие проблемы возникновения этой вторичной нефропатии остаются нерешенными. Чаще всего развитие этой патологии связывают с тяжестью течения туберкулезного процесса, объемом поражения легочной ткани и длительностью заболевания (Виноградов В.Н., 1925; Брауде В.И., 1967; Тареев Е.М., 1985). Многими авторами подчеркивается скудость клинической и лабораторной нефрологической симптоматики при паратуберкулезном поражении почек, в связи с чем неспецифический нефрит диагностируется лишь в случае выраженных изменений в моче (Мухин Н.А. и др., 1989; Михайлов А.В., 1991; Villar I., 1994; Pecchini F., 1997; Белиндер Э.Н., 1999).

Вопрос о роли сопутствующих заболеваний, распространенность которых среди больных активным туберкулезом легких достигает в настоящее время 80% (Морозова З.В., 1980; Пак Ф.П. и соавт., 1985; Пунга В.В., Капков Л.П., 1999), в развитии почечной патологии мало изучен. Представляется, что наличие заболеваний с высоким риском развития поражения почек, таких, как сахарный диабет (СД), гипертоническая (ГБ) и алкогольная болезнь (АБ), а также предшествующих заболеваний почек у больных туберкулезом, повышает вероятность паратуберкулезного повреждения почечной ткани.

Важность ранней диагностики поражения почек обусловлена прежде всего тем, что прогрессирующее течение нефропатии с постепенным развитием почечной недостаточности изменяет метаболизм применяемых туберкулостатических препаратов, ограничивает возможности специфической химиотерапии туберкулеза и, в итоге, ухудшает прогноз заболевания.

Поскольку за последнее десятилетие инфицированность туберкулезом взрослого населения России превысила 80%, а заболеваемость увеличилась за последние 7 лет более чем в 2 раза (с 34 до 74 случаев на 100 000 населения) (Васильева А.В., 1999), количество больных с паратуберкулезным поражением почек соответственно возросло.

Изложенное обосновывает актуальность изучения роли сопутствующей патологии в развитии неспецифического поражения почек при туберкулезе легких, возможностей ранней диагностики нефропатий и нефропротективной терапии, а также необходимости динамического наблюдения таких больных.



### **Цель исследования**

Ранняя диагностика и выявление характера поражения почек при туберкулезе легких.

Разработка наиболее рациональных принципов лечения неспецифической почечной патологии, сопутствующей туберкулезному процессу.

### **Задачи исследования**

1. Разработать план исследования больных с целью раннего диагностирования почечной патологии и уточнения ее характера при туберкулезе легких.
2. Выделить возможные группы риска развития неспецифических поражений почек у больных туберкулезом легких.
3. Оценить информативность определения содержания низкомолекулярных белков мочи в ранней диагностике нефропатий, сопутствующих туберкулезному процессу в легких.
4. Разработать наиболее рациональную программу лечения больных с неспецифической почечной патологией, сопутствующей туберкулезному процессу.
5. Обосновать необходимость динамического наблюдения за больными с поражением почек при туберкулезе легких и разработать программу ведения этих больных.

### **Научная новизна**

Впервые среди больных туберкулезом легких выделены группы пациентов с высоким риском развития неспецифического поражения почек - с сопутствующими гипертонической и алкогольной болезнью, сахарным диабетом, хроническим пиелонефритом (ХП).

Впервые для раннего выявления почечной патологии и уточнения ее характера у больных туберкулезом легких в комплексном исследовании использовано определение величины экскреции низкомолекулярных белков с мочой.

Разработаны и применены программы наиболее рациональной терапии неспецифического поражения почек у больных туберкулезом легких.

Обоснована необходимость динамического нефрологического наблюдения и разработаны принципы ведения больных с неспецифической почечной патологией при туберкулезе легких.

### **Практическая значимость**

Результаты проведенных исследований выявили высокую частоту неспецифического поражения почек у больных туберкулезом легких уже в начале заболевания.

Показано значение определения уровней экскреции с мочой низкомолекулярных белков (альбумина, альфа-1- и бета-2-микроглобулинов) в ранней диагностике патологии почек и определения характера их поражения.

На основании клинических данных и лабораторных показателей выделены группы больных туберкулезом легких с сопутствующими заболеваниями (ГБ, АБ, СД и ХП), у которых неспецифическое поражение почек развивается значительно чаще, чем у больных без этих сопутствующих заболеваний.

В зависимости от типа почечной патологии разработаны схемы лечения больных с неспецифическими нефропатиями (НП), осложнившимися течением туберкулеза легких, и статистически подтверждена эффективность этих схем.

### **Внедрение в практику**

Результаты проведенного исследования используются врачами ПТД №21 г. Москвы при обследовании и лечении больных туберкулезом легких.

### **Апробация диссертации**

Апробация диссертации проведена 26 июня 2001 г. на совместном заседании кафедр госпитальной терапии, внутренних болезней и туберкулеза Российского университета дружбы народов (РУДН).

### **Публикации**

По теме диссертации опубликованы 2 научные работы.

### **Объем и структура диссертации**

Диссертация изложена на 131 страницах машинописного текста, состоит из введения, четырех глав, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка использованной литературы, который включает 119 источников, из них 62 работы отечественных авторов. Работа иллюстрирована 32 таблицами.

### **Содержание работы**

#### **Материалы и методы исследования.**

За период с 1997 по 2000 гг. нами было исследовано 208 больных с туберкулезным поражением легких, находившихся на лечении в клинике туберкулеза РУДН. Одним из основных критериев включения было отсутствие нарушений азотвыделительной функции почек (сывороточный креатинин 44-110 мкмоль/л, скорость клубочковой фильтрации 60-120 мл/мин). Ретроспективный анализ амбулаторных карт пациентов показал, что у 88,9% из них почечная патология в анамнезе отсутствовала и лишь у 11,1% был диагностирован хронический пиелонефрит. Среди больных преобладали лица от 31 до 51 года (71,2%) мужского пола (66,8%).

В соответствии с клинической формой туберкулезного процесса в легких были выделены следующие группы больных: инфильтративный туберкулез был выявлен в 42,3% случаев (88 больных), очаговый – в 30,3% (63 больных), диссеминированный – в 14,9% (31 больных), фиброзно-кавернозный – в 5,8% (12 больных) и туберкулеза легких – в 6,7% (14 больных).

У большинства (94,2%) больных туберкулез легких был выявлен впервые. Давность заболевания в группе фиброзно-кавернозного туберкулеза составляла от 2 до 37 лет.

Туберкулез легких в фазе инфильтрации в исследуемой группе был выявлен в 45,7% случаев (95 пациентов), в фазе распада - в 47,1% (98 пациентов), в фазе обсеменения и распада - в 7,2% (15 пациентов). Микобактерии туберкулеза были выявлены в мокроте у 51,9% (108 больных).

Проведенное клинико-лабораторное и инструментальное исследование выявило наличие сопутствующих неспецифических заболеваний у 89,8% больных. Наиболее частой патологией являлась алкогольная болезнь - 19,7% (41 чел.) и хронические неспецифические заболевания легких - 17,8% (37 чел.), несколько реже встречалась гипертоническая болезнь - 12,9% (27 чел.), хронический пиелонефрит - 11,1% (23 чел.) и сахарный диабет - 10,6% (22 чел.). Ишемическая болезнь сердца была выявлена в 7,7% случаев (16 чел.), язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки - в 5,3% (11 чел.), заболевания печени и желчного пузыря - в 3,9% (8 чел.).

Первое исследование больных проводилось до начала противотуберкулезной терапии.

Всем больным проводилось комплексное клинико-лабораторное, физикальное, рентгенологическое и бронхоскопическое исследование. Для выявления микобактерий туберкулеза (МБТ) повторно бактериоскопически и бактериологически исследовалась мокрота и промывные воды бронхов.

Для выявления сопутствующей неспецифической почечной патологии всем больным проводилось определение уровня креатинина, мочевины в плазме крови и клубочковой фильтрации для оценки функциональной способности почек, исследовалось наличие протеинурии, лейкоцитурии, гематурии и цилиндррии в общем анализе мочи и анализе мочи по методу Нечипоренко. Для оценки видового состава белка и выявления признаков нефропатии и ее характера на доклиническом уровне определялись уровни экскреции с мочой альбумина (в норме не превышает 30 мг в сутки), альфа-1- и бета-2-микроглобулинов ( $\alpha$ -1-МГ в норме не более 12 мг/л,  $\beta$ -2-МГ не более 250 нг/мл) иммунотурбидиметрическим методом с помощью реактивов фирмы Boeringer Mannheim Systems "Tina-quant® a Albumin" на анализаторе BM/Hitachi 704 и "Tina-quant® a  $\alpha$ -1-Microglobulin" и "Tina-quant® a  $\beta$ -2-Microglobulin" на анализаторе BM/Hitachi 911. Степень бактериурии (БУ) и чувствительность выделенной микрофлоры к антибактериальным препаратам, эффективность проводимой терапии оценивалась путем посева мочи на твердые питательные среды (агар) и по ТГХ-методу. Всем больным проводились повторные трехкратные посева мочи на наличие МБТ для исключения туберкулезного поражения почек. Для выявления структурных изменений почек и мочевыводящей системы всем больным проводилось ультразвуковое исследование и, при необходимости, экскреторная урография.

В исследование не включались больные с почечной и печеночной недостаточностью, аутоиммунными и онкологическими заболеваниями, с тяжелым течением сахарного диабета, тяжелой (САД>180 мм рт. ст., ДАД>115 мм рт. ст.) гипертонией, тяжелыми аллергическими заболеваниями, хронической сердечной недостаточностью, беременные и кормящие. Из исследования исключались больные, получающие ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ), с наличием противопоказаний к их назначению или их непереносимости в анамнезе.

Всем больным с впервые выявленным туберкулезом легких назначались туберкулостатические препараты основного ряда в оптимальных дозах по стандартным схемам. В группе с фиброзно-кавернозным туберкулезом препараты подбирались с учетом устойчивости микобактерий туберкулеза.

Все больные с диагностированной почечной патологией были разделены на две группы: в I группу включены 40 больных с гиперальбуминурией (АУ), во II - 56 больных с повышенной экскрецией  $\alpha$ -1- и  $\beta$ -2-МГ). На протяжении первых двух месяцев (стационарный этап) всем больным наряду со стандартной противотуберкулезной терапией проводилось лечение с учетом характера выявленной почечной патологии. В I группе - препараты ИАПФ в подобранной дозе (для каптоприла она составляла 12,5 - 75 мг/сут, для эналаприла - 2,5 - 20 мг/сут), больным с ГБ добавлялся при необходимости гипотиазид - в дозе 12,5 мг/с; во II группе - антибактериальная терапия с учетом чувствительности выделенной микрофлоры до ликвидации признаков инфекции мочевых путей - ИМП). В дальнейшем (амбулаторный этап) часть больных следовала нашим рекомендациям (подгруппа А в каждой группе), а часть - нет (подгруппа В). Больным I группы рекомендовалось продолжить прием ИАПФ в подобранной дозе, больным II группы - контроль анализов мочи для своевременного выявления признаков ИМП и антибактериального лечения. Повторные исследования больных проводились через 2, 6 и 18 месяцев от начала наблюдения. По различным причинам на последнем этапе из обследования выбыли 30 больных.

#### Статистическая обработка результатов исследования.

Статистическая обработка сделана на персональном компьютере. Выборочные средние, дисперсии, а также сравнение средних рассчитаны с помощью  $t$ -распределения Стьюдента на уровне значимости  $p=0,05$ , в отдельных случаях - при  $p=0,001$ . Проверка однородности проводилась с помощью  $t$ -распределения, а в сомнительных случаях использовались  $t_1$  и  $t_2$  - статистики на уровне значимости  $p=0,01$ . В таблицах  $X$  - выборочные средние, а  $X \pm \Delta x$  - границы доверительных интервалов генерального среднего.

## Результаты исследования

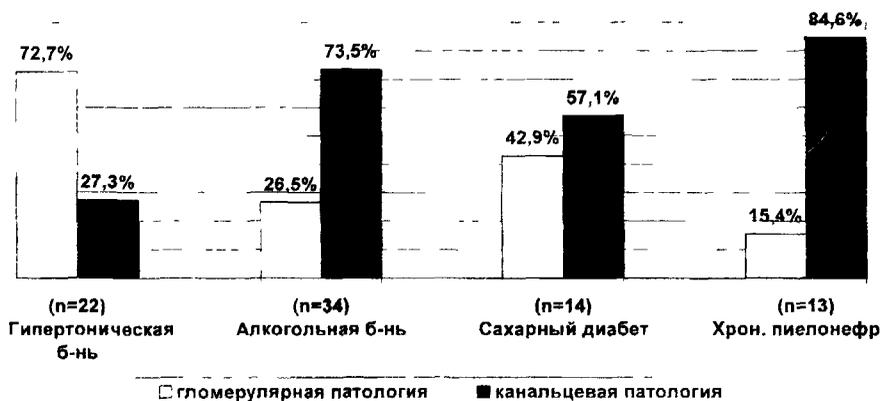
В результате клинико-лабораторных и инструментальных методов исследования признаки патологического процесса в почках были выявлены у 96 пациентов - 46,2% случаев, туберкулезная природа которого была исключена серией посевов на микобактерии туберкулеза. Содержание альбумина, креатинина, и  $\beta$ -2-МГ в сыворотке крови у всех пациентов не превышало нормальных показателей. В 25% случаев поражение почек было диагностировано на доклинической стадии с помощью определения экскреции низкомолекулярных белков: альбумина,  $\alpha$ -1- и  $\beta$ -2-микроглобулинов с мочой. Анализ данных проведенного исследования больных выявил высокую частоту поражения почек у больных туберкулезом легких в сочетании с такими сопутствующими заболеваниями, как АБ- 82,9%, ГБ- 81,5%, ХП- 65,2% и СД- 63,6%.

В группе больных без сопутствующей патологии поражение почек было выявлено лишь в 13,6% случаев и было связано с более тяжелым течением туберкулезного процесса в легких.

Проведен статистический анализ (при  $p=0,05$ ) влияния сопутствующих заболеваний на возникновение почечной патологии у больных туберкулезом легких. Выборочное среднее количество больных без сопутствующих заболеваний сравнивалось с выборочными средними количества больных по каждой из перечисленных сопутствующих нозологий: среднее по НП-0,14, по ГБ-0,81, по АБ-0,83, по СД-0,64, по ХП-0,57; во всех случаях различия статистически значимы. Таким образом, сопутствующие болезни существенно увеличивают риск поражения почек, особенно ГБ и АБ. Этот факт хорошо иллюстрируют расчетные доверительные интервалы: для НП - (0,07; 0,21), для ГБ - (0,61; 1,00), для АБ - (0,71; 0,95), для СД - (0,36; 0,92), для ХП - (0,35; 0,79).

Больные с почечной патологией были разделены нами на 2 группы с учетом характера протеинурии и мочевого осадка, что позволило выявить два типа поражения почек: клубочковый и канальцевый (рис 1).

Рис. 1. Характер почечной патологии при туберкулезе легких



Гломерулярные нарушения (I группа) в виде микро- и макроальбуминурии наиболее часто встречались у больных с сопутствующей гипертонической болезнью - 72,7%, реже отмечались при сахарном диабете - 42,9%, а при алкогольной болезни и хроническом пиелонефрите выявлялись в 26,5% и 15,4% случаев соответственно.

Поражение канальцевого аппарата почек (II группа), проявившееся повышенной экскрецией с мочой  $\alpha$ -1- и  $\beta$ -2-микроглобулинов, встречалось преимущественно при хроническом пиелонефрите - 84,6% и алкогольной болезни - 73,5%, несколько реже при сахарном диабете - 57,1% и только у 27,3% больных с сопутствующей гипертонической болезнью.

Результаты исследования экскреции низкомолекулярных белков с мочой с учетом характера поражения почек и сопутствующей патологии представлены в табл.1 и 2.

Таблица 1

**Экскреция низкомолекулярных белков с мочой в группе больных с гломерулярным типом почечной патологии ( $X \pm \Delta x$ ).**

Сопутствующая патология	$\alpha$ -1-МГ (мг/л)	$\beta$ -2-МГ (нг/л)	AУ (мг/с)
ГБ (n=16)	8,7 $\pm$ 0,96	62,76 $\pm$ 14,5	284,8 $\pm$ 87,5
АБ (n=9)	7,3 $\pm$ 2,6	64,4 $\pm$ 18,8	309 $\pm$ 107,4
СД (n=6)	7,15 $\pm$ 2,8	48,67 $\pm$ 9,6	268,6 $\pm$ 121,3
XII (n=2)	8,5 $\pm$ 20,5	74,92 $\pm$ 89	191,4 $\pm$ 986,1
НП (n=7)	10 $\pm$ 1,1	67,75 $\pm$ 28,2	613,1 $\pm$ 341,4

X - выборочное среднее

$X \pm \Delta x$  - границы доверительных интервалов генерального среднего

Таблица 2

**Экскреция низкомолекулярных белков с мочой в группе больных с канальцевым типом почечной патологии ( $X \pm \Delta x$ ).**

Сопутствующая патология	$\alpha$ -1-МГ (мг/л)	$\beta$ -2-МГ (нг/л)	AУ (мг/с)
ГБ (n=6)	25,5 $\pm$ 10,2	390,1 $\pm$ 120	8,9 $\pm$ 4,6
АБ (n=25)	43,6 $\pm$ 14,5	484,3 $\pm$ 80,5	10,8 $\pm$ 1,9
СД (n=8)	19,8 $\pm$ 3,5	334,5 $\pm$ 56,9	11,3 $\pm$ 3,9
XII (n=11)	23,6 $\pm$ 4,4	415,09 $\pm$ 60,3	12,1 $\pm$ 3,8
НП (n=6)	44,6 $\pm$ 15,1	397,22 $\pm$ 93,4	9,8 $\pm$ 4,1

X - выборочное среднее

$X \pm \Delta x$  - границы доверительных интервалов генерального среднего

В группе больных с повышенным уровнем экскреции  $\alpha$ -1 и  $\beta$ -2-МГ в 71,4% случаев (40 больных) была выявлена бактериурия  $10^5$  и выше КОЕ/мл, в связи с чем нами была изучена микрофлора мочи и ее чувствительность к антибиотикам у больных туберкулезом легких с канальцевой патологией почек.

Анализ результатов бактериологических исследований свидетельствует, что в подавляющем большинстве случаев из мочи была высеяна кишечная палочка (80%), в монокультуре - в 72,5% случаев и в ассоциации - в 7,5%.

Грамотрицательная флора была представлена также *P. mirabilis* (5%), *Klebsiella* spp. (5%), *Pseudomonas aeruginosa* (2,5%) и *Enterobacter aerogenes* (2,5%).

Грамположительная флора встречалась значительно реже - *Staph. saprophyticus* в 2,5% случаев в монокультуре и в ассоциации с кишечной палочкой в 5%, *Enterococcus faecalis* в 2,5% и *Staph. aureus* в ассоциации с кишечной палочкой в 2,5% случаев.

Анализ спектра чувствительности выделенной микрофлоры мочи, и прежде всего кишечной палочки как наиболее вероятного возбудителя инфекции мочевых путей, к широко используемым в клинической практике антибактериальным препаратам, свидетельствует о низкой резистентности ее к фторхинолонам и гентамицину (2,5%), нитрофуранам, пипемидиновой кислоте и цефалоспорином 3-го поколения (5%).

Высокая резистентность микрофлоры мочи была отмечена к таким широко используемым антибактериальным препаратам, как ко-тримоксазол (20%), ампициллин (35%) и нитроксолин (92,5%).

Резистентность микрофлоры мочи к противотуберкулезным препаратам также достаточно высока (для стрептомицина она составляет 25%, для рифампицина - 27,5%), вот почему использование этих препаратов для лечения неспецифической инфекции мочевых путей малоэффективно.

В нашем исследовании наибольший эффект в лечении инфекции мочевыводящих путей был достигнут при использовании препаратов из группы фторхинолонов (прежде всего ципрофлоксацина), что было обусловлено высокой чувствительностью к ним микрофлоры мочи, быстро наступавшей эрадикацией возбудителя и ликвидацией признаков воспалительного процесса. Роль этих препаратов в лечении инфекций мочевыводящих путей возрастает у больных туберкулезом, учитывая их активность в отношении МБТ и возможность использования в базовой туберкулостатической терапии (табл.3).

Таблица 3

**Эффективность проводимой антибактериальной терапии в зависимости от выбранного препарата**

Антибактериальный препарат	Кол-во б-ых	Эрадикация возбудителя на 7 день (%)	Ликвидация признаков восп. процесса на 7 день (%)	Длительность курса антибактериальной терапии (дн)
Ципрофлоксацин	15	86,7	93,3	14
Гентамицин	13	76,9	53,8	21
Цефотаксим	8	75	50	21
Ампициллин	4	25	-	28 и более

Нами была изучена динамика экскреции низкомолекулярных белков с мочой, лейкоцитурии и бактериурии, а также показателей функционального состояния почек через 2, 6 и 18 месяцев от начала наблюдения у больных обеих групп для оценки эффективности проводившейся терапии. Уровень креатинина сыворотки крови и скорость клубочковой фильтрации в обеих группах оставались в пределах нормальных показателей.

Результаты динамического наблюдения приведены в табл.4 и 5.

Таблица 4

**Динамика альбуминурии в I группе больных с учетом их приверженности к лечению (мг/с).\*( X±Δx)**

Подгруппа		До лечения (n=25)	2 месяца (n=25)	6 месяцев (n=25)	18 месяцев (n=16)
А	X	357,2±112,6	129,9±63,7	83,0±47,6	79,6±53,9
		(n=15)	(n=15)	(n=15)	(n=11)
В	X	306,3±88,1	161,0±84,2	279,9±75,6	356,±78,5

X - выборочное среднее

X±Δx - границы доверительных интервалов генерального среднего

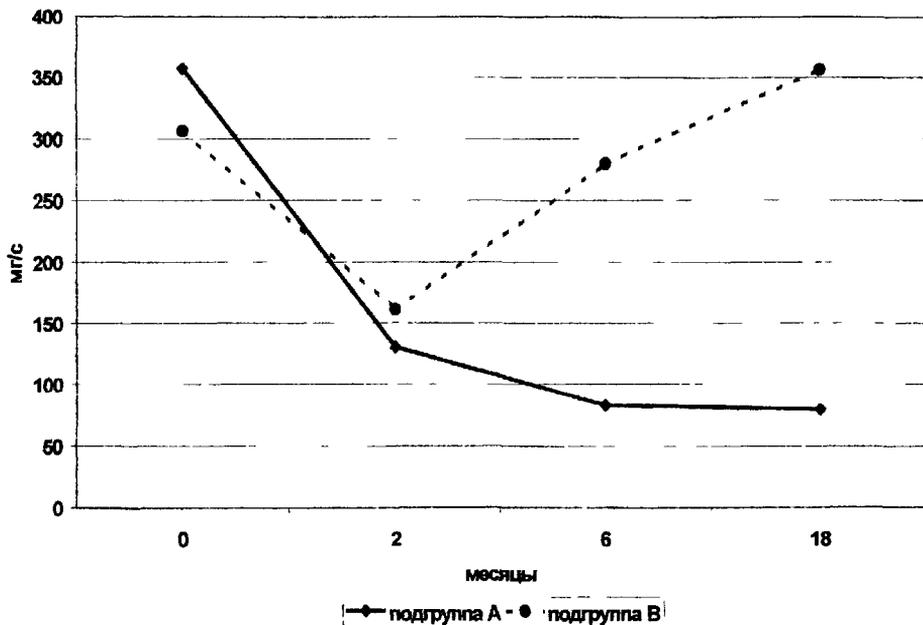
\* Результаты сравнения показателей в подгруппах А и В статистически высоко-значимы (p = 0,001)

До начала лечения ИАПФ значения альбуминурии в подгруппах А и В первой группы больных статистически не различались на уровне значимости p=0,001 и составляли 357,2±112,6 и 306,3±88,1 мг/с соответственно.

Спустя 2 месяца, на фоне присма ИАПФ, адекватного противотуберкулезного лечения и положительной клинико-рентгенологической динамики легочного процесса (стационарный этап), в обеих подгруппах было выявлено снижение экскреции альбумина с мочой по сравнению с исходными показателями (различие между показателями статистически значимо при p=0,05). Различия выборочных средних между подгруппами А и В (129,9±63,7 и 161,0±84,2 мг/с) оставались статистически незначимыми (p=0,001).

При исследовании альбуминурии через 6 и 18 месяцев от начала наблюдения (амбулаторный этап) в подгруппе А на фоне постоянного приема ИАПФ сохранялась тенденция к ее нормализации (83,0±47,6 и 79,6±53,9 мг/с), в то время как в подгруппе В, где терапия ИАПФ была прекращена, выявлено увеличение выборочных средних (279,9±75,6 и 356,3±78,5 мг/с соответственно) (рис.2). Различие значений экскреции альбумина между подгруппами было статистически высокодостоверно (p=0,001)

Рис. 2. Динамика альбуминурии у больных I группы ( $p=0,001$ )



Различия между исходными показателями и спустя 18 месяцев статистически значимы.

Анализ результатов исследования больных I группы с выявленной нефропатией гломерулярного типа позволяют утверждать, что длительный прием ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента одновременно с адекватной туберкулостатической терапией позволяет затормозить и даже в отдельных случаях добиться обратного развития гломерулопатии.

При первом обследовании значения выборочных средних экскреции  $\alpha 1$ - и  $\beta 2$ -МГ с мочой в подгруппах А и В II группы больных статистически не различались на уровне значимости  $p=0,05$  и составляли  $35,6 \pm 10,3$  и  $32,9 \pm 9,9$  мг/л для  $\alpha 1$ -МГ, а для  $\beta 2$ -МГ  $431,5 \pm 56,7$  и  $426,9 \pm 63,3$  нг/мл соответственно.

Спустя 2 месяца, после курса антибактериальной терапии и ликвидации признаков инфекции мочевых путей, на фоне адекватного противотуберкулезного лечения и положительной клинико-рентгенологической динамики легочного процесса (стационарный этап), в обеих подгруппах было выявлено снижение экскреции  $\alpha 1$ - и  $\beta 2$ -МГ с мочой по сравнению с исходными показателями (различие между показателями статистически значимо при  $p=0,05$ ). Различия выборочных средних между подгруппами А и В ( $11,8 \pm 2,2$  и  $12,4 \pm 2,2$  для  $\alpha 1$ -МГ.  $174 \pm 41,5$  и  $124,6 \pm 35,0$  для  $\beta 2$ -МГ) оставались статистически незначимыми ( $p=0,05$ ).

Таблица 5

Динамика  $\alpha 1$ - и  $\beta 2$ -микроглобулинурии во II группе больных с учетом их приверженности к лечению (мг/л и нг/мл).\* ( $X \pm \Delta x$ )

Подгруппа		До лечения (n=32)		2 месяца (n=32)		6 месяцев (n=32)		18 месяцев (n=23)	
		$\alpha 1$ -МГ	$\beta 2$ -МГ	$\alpha 1$ -МГ	$\beta 2$ -МГ	$\alpha 1$ -МГ	$\beta 2$ -МГ	$\alpha 1$ -МГ	$\beta 2$ -МГ
A	X	35,6 $\pm 10,3$	431,5 $\pm 56,7$	11,8 $\pm 2,2$	174 $\pm 41,5$	9,3 $\pm 1,7$	113,4 $\pm 29,1$	13,1 $\pm 3,8$	118,4 $\pm 50$
		(n=24)		(n=24)		(n=24)		(n=16)	
B	X	32,9 $\pm 9,9$	426,9 $\pm 63,3$	12,4 $\pm 2,2$	124,6 $\pm 35,0$	21,8 $\pm 7,1$	172,8 $\pm 102,6$	35,7 $\pm 17,8$	245,5 $\pm 67,6$

X - выборочное среднее

$X \pm \Delta x$  - границы доверительных интервалов генерального среднего

\* - Результаты сравнения показателей в подгруппах А и В статистически значимы ( $p = 0,05$ ).

Экскреция  $\alpha 1$ - и  $\beta 2$ -МГ с мочой через 6 и 18 месяцев от начала наблюдения (амбулаторный этап) в подгруппе А, где анализы мочи больных регулярно контролировались и при необходимости проводилась антибактериальная терапия, сохраняла тенденцию к их нормализации (9,3 $\pm$ 1,7 и 13,1 $\pm$ 3,8 мг/л для  $\alpha 1$ -МГ, 113,4 $\pm$ 29,1 и 118,4 $\pm$ 50 нг/мл для  $\beta 2$ -МГ). В то же время в подгруппе В, где такого контроля не проводилось, выявлено увеличение выборочных средних (21,8 $\pm$ 7,1 и 35,7 $\pm$ 17,8 мг/л для  $\alpha 1$ -МГ, 172,8 $\pm$ 102,6 и 245,5 $\pm$ 67,6 для  $\beta 2$ -МГ) по сравнению с показателями достигнутыми к концу стационарного лечения (рис. 3 и 4). Различие значений экскреции  $\alpha 1$ -МГ и  $\beta 2$ -МГ между подгруппами статистически достоверно ( $p=0,05$ ).

Различия между исходными показателями и спустя 18 месяцев статистически значимы.

При исследовании спустя 18 месяцев от начала наблюдения в подгруппе А II группы больных лейкоцитурия была выявлена в 13,1% случаев (3 больных), а бактериурия  $10^5$  и более КОЕ/мл в 21,7% (5 больных), а в подгруппе В лейкоцитурия отмечена в 37,5% (6 больных) и бактериурия в 56,3% случаев (9 больных).

Результаты наблюдения в течение 18 месяцев за больными с выявленными при первом исследовании канальцевыми нарушениями функции почек указывают на необходимость и эффективность регулярного контроля анализов мочи с целью своевременного выявления и лечения ИМП и предотвращения дальнейшего прогрессирования почечной патологии.

Рис. 3. Динамика а1-МГ у больных II группы ( $p=0,05$ )

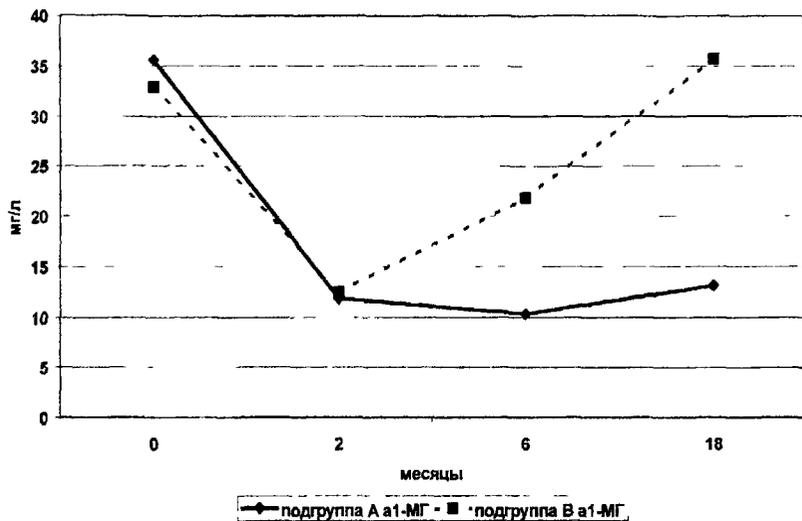
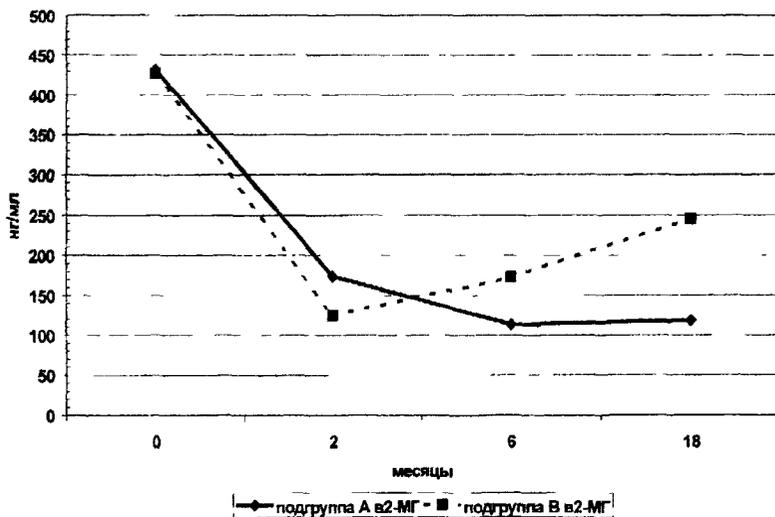


Рис. 4. Динамика а2-МГ у больных II группы ( $p=0,05$ )



## **Выводы**

1. Неспецифические поражения почек у больных туберкулезом легких достоверно чаще выявляются при сопутствующих ему гипертонической болезни (81,9%), алкогольной болезни (82,9%), сахарном диабете (63,6%), хроническом пиелонефрите (65,2%). В отсутствие сопутствующих заболеваний почечная патология у больных туберкулезом легких встречается в 13,7%.
2. Уровень экскреции с мочой низкомолекулярных белков (микроальбуминурия, альфа-1- и бета-2-микроглобулинурия) является одним из важных ранних диагностических признаков патологии почек и определяет характер их поражения.
3. Неспецифическая нефропатия, выявленная нами у 46,2% больных туберкулезом легких, при сопутствующей гипертонической болезни характеризуется преимущественно гломерулярными нарушениями (72,7%), реже (27,3%) - поражением канальцев; при алкогольной болезни преобладает (73,5%) канальцевая патология и лишь в 26,5% случаев встречается поражение клубочков; при сопутствующем туберкулезе легких сахарном диабете канальцевая патология несколько преобладает (57,1%) над гломерулярной (42,9%); предшествующий развитию туберкулеза хронический пиелонефрит характеризуется в основном поражением канальцевого аппарата (84,6%).
4. Поражение почек у больных туберкулезом легких без сопутствующей патологии развивается преимущественно при тяжелом течении основного заболевания, выраженной интоксикации и значительном объеме поражения легочной ткани и характеризуется преобладанием (53,9%) гломерулярной патологии, несколько реже (46,2%) встречаются канальцевые нарушения.
5. Наиболее эффективными препаратами в терапии пиелонефрита у больных туберкулезом легких являются фторхинолоны (ципрофлоксацин, офлоксацин), поскольку к ним высокочувствителен основной возбудитель при данной патологии - *Escherichia coli* (80% случаев), а также возможно использование этих препаратов в базовой противотуберкулезной терапии.
6. При выявлении сопутствующей почечной патологии у больных туберкулезом легких показано обязательное диспансерное наблюдение нефролога для контроля функционального состояния почек. Прием ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента в группе больных с повышенной экскрецией альбумина с мочой и адекватная антибактериальная терапия у больных с канальцевыми нарушениями и присоединившейся инфекцией мочевыводящих путей позволяет затормозить дальнейшее прогрессирование почечного процесса.

### **Практические рекомендации**

1. Больным туберкулезом легких с такими сопутствующими заболеваниями, как гипертоническая и алкогольная болезнь, сахарный диабет и хронический пиелонефрит, необходимо провести комплексное клинико-лабораторное исследование для выявления неспецифического поражения почек, включающее определение протеинурии, лейкоцитурии, эритроцитурии, бактериурии. Для выявления почечной патологии на доклиническом этапе и уточнения ее характера следует использовать методы определения экскреции низкомолекулярных белков с мочой.
2. Больным с альбуминурией более 30 мг/с к проводимой противотуберкулезной терапии следует добавлять препараты из группы ИАПФ. Дозы подбираются индивидуально, с учетом уровня артериального давления.
3. Больным с выявленными нарушениями канальцевой функции почек необходим тщательный контроль лейкоцитурии и бактериурии с целью раннего выявления ИМП и начала антибактериальной терапии. Наиболее эффективными в терапии ИМП у больных туберкулезом легких являются препараты из группы фторхинолонов, применяемые в обычных дозировках.
4. Всем больным туберкулезом легких с выявленной неспецифической почечной патологией показано динамическое наблюдение для контроля функционального состояния почек и адекватной коррекции проводимой терапии с целью предупредить дальнейшее прогрессирование нефропатии.

### **Список работ, опубликованных по теме диссертации**

1. Ефремовцева М.А., Клепиков П.В. Особенности развития вакцинного нефрита // Роль определения этиологии внутренних болезней в их профилактике и лечении. Сб. науч. трудов. М., 1 ММИ им. И.М. Сеченова, 1987.- С. 31 -34.
2. Бычкова Л.В., Юшкова Н.М., Шавырин А.А., Ефремовцева М.А. Современные методы определения чувствительности возбудителей неспецифических и инфекционных заболеваний к антибактериальным препаратам // Вестник Российского университета дружбы народов, сер. Медицина. - 1998.-№ 2.- С. 133-136.

**ЕФРЕМОВЦЕВА МАРИНА АЛЕКСЕЕВНА (РОССИЯ)**

**Ранняя диагностика и особенности неспецифического поражения почек у больных туберкулезом легких.**

В работе на материале исследования 208 больных туберкулезом легких показано, что риск развития неспецифической почечной патологии достоверно выше при наличии таких сопутствующих заболеваний, как гипертоническая и алкогольная болезнь, сахарный диабет и хронический пиелонефрит. Продемонстрирована ценность метода определения низкомолекулярных белков в моче в ранней диагностике и определении характера поражения почек. Показан положительный эффект длительного приема ИАПФ у больных с повышенной экскрецией альбумина с мочой. Изучен спектр возбудителей ИМП и их чувствительность к антибактериальным препаратам у больных туберкулезом легких, показано преимущество препаратов группы фторхинолонов в лечении таких больных. Указано на необходимость динамического контроля функционального состояния почек и адекватной коррекции терапии, что позволяет затормозить прогрессирование почечной патологии.

**EFREMOVZEVA MARINA (RUSSIA)**

**Early diagnostics and character of nonspecific renal damage in patients with lung tuberculosis.**

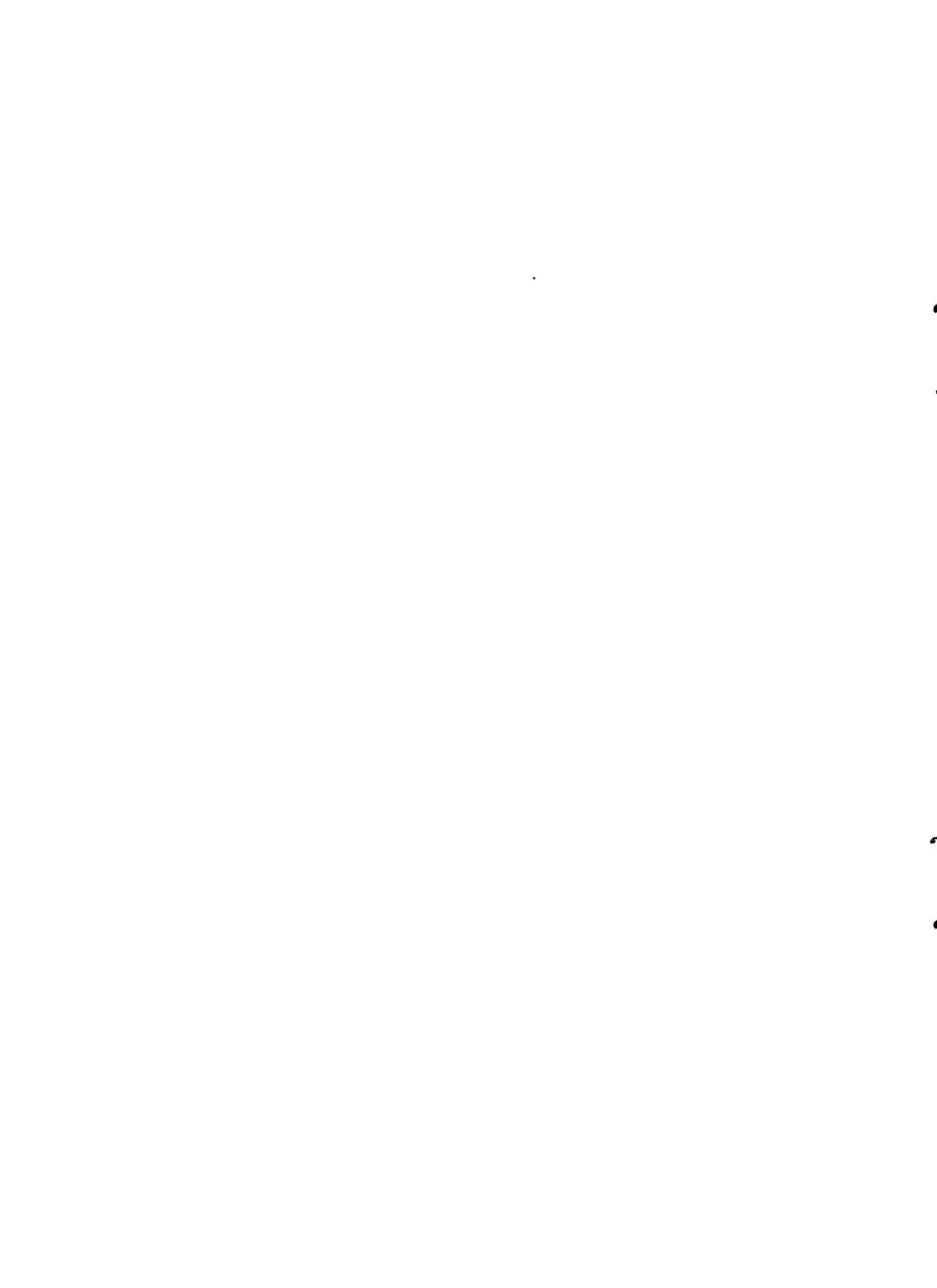
The examination of 208 patients with lung tuberculosis was performed, which showed the high risk of renal damage when arterial hypertension, alcoholic disease, diabetes mellitus or chronic pyelonephritis are present. The value of low molecular weight protein detection in early diagnostics of renal damage and its character was demonstrated. The effect of ACE-inhibitors treatment was showed in hyperalbuminuric patients. The urine microbes specter and their sensitivity to antibiotics in patients with urinary tract infections was studied, and preference was given to ftorquinolons group. The necessity of dynamic control of renal function capacity and adequate therapy is due to stop the progress of renal damage.

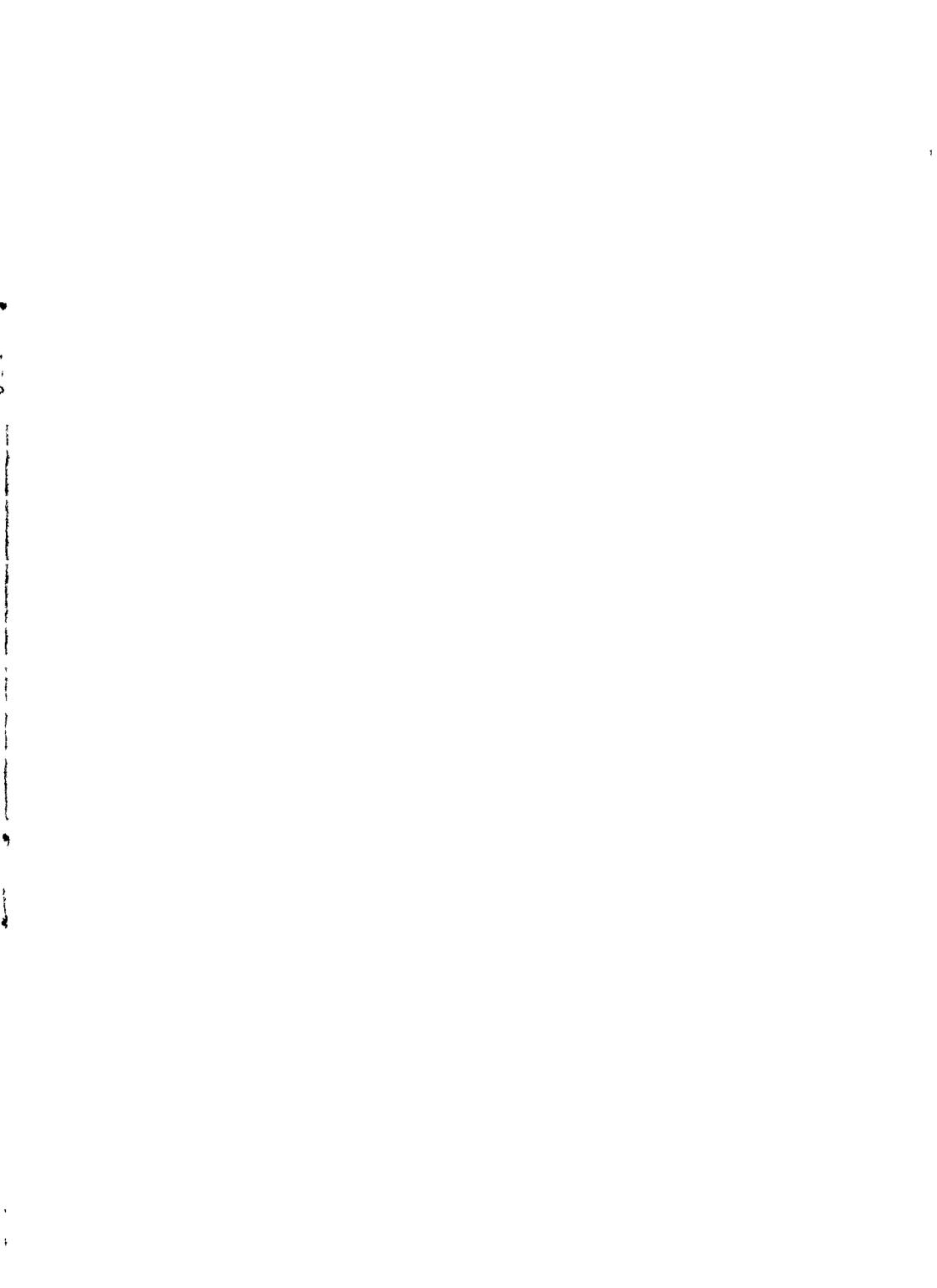
---

Подписано в печать 21.09.2001 г. Формат 60×90/16  
Объем 1 п.л. Тираж 100 экз. Заказ 1356

---

Типография Московского государственного горного университета





11919

2001-A  
11919