

4. ATKINS R.C., The changing patterns of chronic kidney disease: the need to develop strategies for prevention relevant to different regions and countries // *Kidney Int. Suppl.*, 2005 Sep;(98):S83-5.
5. ABRAHAM G., MOORTHY A., AGGARWAL V., Chronic kidney disease: a silent epidemic in Indian subcontinent – strategies for management // *J. Indian. Med. Assoc.*, 2006 Dec;104(12):689-91.
6. CEPOIDA P., Modificările hemodinamice la pacienții cu pielonefrită cronică în diferite stadii de insuficiență renală cronică (teza de doctor în medicină) // Chișinău, 2007, 130 p.
7. CEPOIDA P., Protocolul clinic standardizat pentru medici de familie „Insuficiența renală cronică” // Ministerul Sănătății al Republicii Moldova (pliant informativ), Chișinău, 2010, 2 pp.
8. COMBE C., RIGOTHIER C., VENDRELY B., CHAUVEAU P., RIGALLEAU V., LASSEUR C., Les stratégies pour retard de la progression de la maladie chronique du rein // *Presse Med.* 2007 Dec;36 (12 Pt 2):1849-55.
9. HALLAN S., DAHL K., OIEN C., GROOTENDORST D., AASBERG A., HOLMEN J., DEKKER F., Screening strategies for chronic kidney disease in the general population: follow-up of cross sectional health survey // *B.M.J.*, 2006;333;1047-1053.

IMPORTANȚA PREDICTIVĂ A DETERMINĂRII ENZIMELOR URINARE LA PACIENȚII CU CIROZĂ HEPATICĂ

THE UTILITY OF EARLY DETECTION OF TUBULAR ENZYMIURIA IN PATIENTS WITH HEPATIC CIRRHOSIS

Lilia Vlasov, Boris Sasu, Corina Salimov, I.Prigorschi, Natalia Catrangiu, Tatiana Răzlog

Secția nefrologie și hemodializă IMSP SCM „Sfânta Treime”

Summary

Early detection of renal impairment in patients with hepatic cirrhosis could permit implementation of salvage therapies and improve patients' outcomes. The utility of combined measurement of urinary enzymes were studied in 114 patients. The elevated values of enzymes were estimated at patients with advanced liver disease. We suggest that measurement of these enzymes in random urine samples may be particularly useful for identifying patients with liver cirrhosis at high risk of renal complications.

Introducere

Rinichiul are un echipament enzimatic divers și bogat, situat preponderent la nivelul nefronului. Cantitatea de enzime urinare este mică, dar orice alterare subtilă a funcției renale declanșează o enzimurie semnificativă. Enzimele urinare lizosomale, eliberate de lizosomele celulelor epiteliale din tubii proximali renali și cele citoplasmice au o greutate moleculară mare, din care motiv nu trec filtrul glomerular, dar își manifestă o activitate înaltă la nivelul tubilor proximali, eliminându-se apoi în fluidul tubular. Multiple studii au fost efectuate pe parcursul anilor, privind valoarea clinică a determinării enzimelor urinare ca indice al leziunii renale precoce în diferite afecțiuni renale, la pacienții hipertensivi, în nefropatia diabetică, în estimarea nefrotoxicității medicamentelor. Din motiv că enzimele urinare s-au dovedit a fi un marker timpuriu al atingerii renale, ele prezintă interes și în evaluarea afectării renale din ciroza hepatică. A.Gatta, P.Amodio și col. au determinat valorile enzimelor urinare Gammaglutamiltranspeptidaza (GGT) și alfa-glicozidazei (AGL), beta-2-microglobulina la 68

pacienți cu ciroză hepatică de diferită etiologie. Rata filtrației glomerulare a fost de asemenea măsurată. S-a constatat creșterea semnificativă a valorilor GGT și AGL ca enzime urinare citoplasmice la pacienții cu ciroză, îndeosebi la acei cu rata filtrației glomerulare scăzută.

Alt studiu, ce a inclus determinarea IR a arterelor renale cu ajutorul Dopplerografiei vaselor renale, a enzimei lisosomale urinare N-acetyl-beta-D glucosaminidazei (NAG), microalbuminuriei la 29 de copii cu ciroză hepatică a fost efectuat de Aydogdu S, Akil I și col. S-a constatat că creșterea sodiului urinar, enzimei urinare NAG, prezența microalbuminuriei are o valoare predictivă la pacienții cu ciroza class Child –Pugh B și C în vederea unui posibil impact renal.

L.Bret și col. subliniază importanța aprecierii enzimelor urinare, ca marker al afectării membranei bazale tubulare servind valorile crescute ale fosfatazei alcaline și gammaglutamiltransferasei. Citoliza celulelor tubulare renale se exprimă prin creșterea lactat dehidrogenazei și glutamat dehidrogenazei. Aceste enzime urinare la ora actuală sunt puțin studiate la

Tabelul 1

Elemente ale sedimentului urinar la pacienții cu CH luați în studiu

Indici	Loturi	1. Clasa Child-Pugh A		2. Clasa Child-Pugh B		3. Clasa Child-Pugh C	
		N	%	N	%	N	%
Proteinurie discretă		9 p	7,89	22 p	19,30	22 p	19,30
Cilindrurie (cilindri hialini)		2 p	2,04	21 p	18,48	22 p	19,30
Hematurie microscopică		3 p	2,63	7 p	6,14	17 p	14,91
Leucociturie abacteriană		8 p	7,02	10 p	8,77	13 p	11,40

Tabelul 2

Valorile enzimelor urinare, FG și diurezei la pacienții cu ciroză hepatică, incluși în studiu

Indici	Loturi	1. Clasa Child-Pugh A	2. Clasa Child-Pugh B	3. Clasa Child-Pugh C	Lotul de control (n=20)	P	P	p
						1-2	1-3	2-3
Diureza (ml in 24 ore)		1080±24,8 (34 p)	940±67,2* (37 p)	552±40,60*** (43p)	1010±20,6	>0,05	<0,01	<0,01
Valoarea proteinuriei (g/l)		0,03 ± ± 0,008** (11p)	0,04 ± ± 0,007** (23 p)	0,10 ± ± 0,02*** (23 p)	0	>0,05	<0,05	<0,05
Densitatea urinară (un)		1017 ± ± 1,09 (26p)	1015 ± ± 1,14* (27p)	1017 ± ± 0,92 (29 p)	1020±0,77	>0,05	>0,05	>0,05
FG (ml/min)		101 ± ± 3,92 (34 p)	111 ± ± 6,64 (37 p)	75.18 ± ± 7.14*** (43 p)	117 ± ± 6,76	<0,05	<0,05	<0,001
Fosfataza alcal urinară (nmol/s mmol creatinină)		294,0 ± ± 32,7 (34 p)	520,3 ± ± 65,53* (37p)	1718,2 ± ± 215,35*** (43p)	307,2 ± ± 21,47	<0,05	<0,01	<0,01
Y-GTP urinară (nmol/s mmol creatinină)		239,17 ± ± 26,50 (34 p)	526 ± ± 78,98* (37 p)	1091 ± ± 69,69*** (43 p)	266,7 ± ± 69,7	<0,01	<0,01	<0,01
NAG urinară (pmol/s mmol creatinină)		3,37 ± ± 0,63* (34 p)	4,70 ± ± 0,60*** (37 p)	12,57 ± ± 0,78*** (43 p)	1,15 ± ± 0,20	>0,05	<0,01	<0,01
L-glicozidaza neutră (pmol/s mmol creatinină)		0,93 ± ± 0,085 (34 p)	1,34 ± ± 0,30* (37 p)	6,13 ± ± 0,60*** (43 p)	0,66 ± ± 0,06	>0,05	<0,01	<0,01
PCE (nmol/s mmol creatinină)		46,9 ± ± 5,67 (34 p)	47,3 ± ± 3,87 (37 p)	117,3 ± ± 9,00*** (43 p)	36,94 ± ± 2,71	>0,05	<0,01	<0,01

Notă : * - p<0,05, ** - p<0,01, *** p<0,001 - diferența între loturile de bază și control.

Tabelul 3

Valorile enzimelor urinare la pacienții cu și fără ascită, incluși în studiu

Parametri	Loturi	Pacienti fără ascită (n=49 p).	Pacienti cu ascită (n=65p).	Lot de control (n=20)	p
					1-2
Fosfataza alcalină urinară (nmol/s mmol creat.)		402.55 ± ± 47.4***	1283. ± 162.8***	307,2 ± ± 21,47	<0.001
Y-GTP urinară (nmol/s mmol creat.)		361.89 ± ± 55.77*	858. ± 67.3***	266,7 ± ± 69,69	<0.001
NAG urinară (pmol/s mmol creat.)		4.22 ± ± 0.55***	9.58 ± ± 0.78***	1,15 ± ± 0,207	<0.001
L-glicozidaza neutră (pmol/s mmol creat.)		1.27 ± ± 23 **	4.35 ± ± 0.51***	0,66 ± ± 0,06	<0.001
PCE urinară (nmol/s mmol creat.)		49.19 ± ± 4.79 *	92.05 ± ± 7.42 ***	36,94 ± ± 2,71	<0.001

Notă: * - p<0,05, ** - p<0,01, *** p<0,001 - diferența între loturile de bază și control.

pacienții cu ciroză hepatică, deși importanța lor nu poate fi neglijată în conduita terapeutică a acestei categorii de pacienți.

Obiective

Aprecierea sedimentului urinar și a valorilor enzimelor urinare la pacienții cu ciroză hepatică clasa Child-Pugh A, B și C.

Materiale și metode

În studiu au fost incluși 114 pacienți cu ciroze hepatice (CH) care au constituit lotul de bază și au fost repartizați în

loturi conform clasei evolutive după Child-Pugh. Etiologia cirozei a fost stabilită la 70 pacienți (61,8%) ca fiind virală B la 34 pacienți (43%), C la 29 (35,8%), B și C la 7 pacienți (6,1%), la 23 pacienți (20,2%) ca toxic etilică și la 21 pacienți (18,4%) ciroză hepatică virală asociată cu cea toxică etilică. Vârsta pacienților din lotul de bază a fost cuprinsă între 31 și 70 ani cu media de 51,5+-1,56 ani, dintre care 64 bărbați (56,5%) și 50 femei (43,5%). Ca lot martor au servit 20 persoane practic sănătoase, vârsta cărora a fost cuprinsă între 25 și 66 ani cu

media de 48,1 ± 2,4 ani, dintre care 10 bărbați (50%) și 10 femei (50%). În studiu nu au fost incluși pacienții cu maladii asociate: hipertensiunea arterială, patologii cronice renale tubulo-interstițiale și glomerulare, cu insuficiență renală cronică. Metodele paraclinice de investigații au inclus efectuarea analizelor biochimice după metodele standarde, a sedimentului urinar. Etiologia cirozelor hepatice a fost diagnosticată prin testarea markerilor HBV (AgHBS, anti-Hbs, AgHbe, antiHbcor sumar, anti-Hbcor IgM, markerilor HVC(anti-HCVsumar, anti-HCV Ig M) conform metodei imunoenzimatică. Ca măsură a ratei filtrației glomerulare s-a folosit determinarea clearance-ului creatininei endogene după formula lui Cockroft și Gault. Dozarea creatininei în urină și determinarea enzimelor lisosomale urinare s-a efectuat după set. Urina recoltată pentru separarea enzimelor urinare a fost supusă centrifugării la 3000 rot/min, enzimele urinare fiind apreciate în urina dializată, utilizând microdoze de urină prin metoda spectrofotometrică. Astfel fosfataza alcalină, gama-glutamintranspeptidaza, pseudocolinesteraza urinare determinate după seturile de trusă respective.

Rezultate

La evaluarea examenului de urină la pacienții cu ciroză hepatică (Tabelul 1) s-a constatat că sedimentul urinar este nespecific. Proteinuria discretă până la 0,1 g/l s-a determinat la 54 bolnavi (46,49%), microhematuria la 27 (23,68%), leucocituria abacteriană la 31 pacienți (27,19%), cilindriuria la 37 (32,37%).

Analiza comparativă a loturilor de bază conform claselor Child –Pugh A, B și C (Tabelul 2) a determinat o scădere semnificativă a diurezei la pacienții clasa Child-Pugh C comparativ cu subiecții sănătoși ($p < 0,001$), la fel între loturile 1 și 3 ($p < 0,01$) și loturile 2 și 3 ($p < 0,01$). Tulburările de diureză au fost prezente la 43 pacienți (37,7%). O proteinurie discretă, ce are tendință de creștere în stadiile finale ale CH este prezentă la 57 pacienți (49,9%). Densitatea urinară se prezintă fără schimbări semnificative în loturile de studiu. Rata filtrației glomerulare scade semnificativ la pacienții cu CH clasa Child –Pugh C,

comparativ cu pacienții cu CH clasa Child –Pugh A și B, lotul de control ($p < 0,001$). Aprecierea valorilor enzimelor urinare ca markeri sensibili ai atingerii renale la pacienții cu CH a permis constatarea următoarelor: valorile fosfatazei alcaline urinare cresc semnificativ în comparație cu lotul de control la pacienții clasa Child-Pugh B ($p < 0,05$) și clasa Child-Pugh C ($p < 0,01$), la 34 pacienți (29,8%) clasa Child –Pugh A fiind la valori normale. Y-GTP urinară, L-glicozidaza neutră, pseudocolinesteraza urinară au avut valori semnificativ crescute odată cu progresia suferinței hepatice, NAG urinară s-a dovedit a fi semnificativ crescută la pacienții cu CH clasa Child- Pugh A, B și C comparativ cu grupul de control și la comparația dintre loturile 1-3, 2–3 ($p < 0,01$).

Decompensarea cirozei, tradusă prin apariția ascitei a fost asociată la pacienții luați în studiu cu creșterea semnificativă a valorilor enzimelor urinare comparativ cu lotul de control și la analiza comparativă între loturi ($p < 0,001$) (Tabelul 3).

Concluzii

1. Sedimentul urinar la pacienții cu ciroză hepatică este nespecific, proteinuria, leucocituria hematuria modestă fiind determinate de decompensarea cirozei și alterarea distribuției fluxului sangvin renal.

2. Valorile enzimelor urinare, ce determină starea funcțională și organică a tubilor renali, cresc semnificativ la pacienții cu ciroză hepatică odată cu avansarea maladiei, astfel identificându-se atingerea renală cu mult înainte de micșorarea densității urinare, diurezei și ratei filtrației glomerulare.

3. NAG urinară s-a dovedit a fi semnificativ crescută la pacienții cu CH clasa Child- Pugh A, B și C comparativ cu grupul de control și la comparația dintre loturi, astfel considerându-se ca cel mai sensibil marker al leziunii celulei tubulare.

4. Se constată o perturbare precoce semnificativă a funcțiilor rezorbtive renale, tradusă prin majorarea enzimelor urinare la pacienții cu ciroză și ascită, ceea ce disponibilizează spre eventualele complicațiilor renale.

Bibliografie

1. G SANSO, A M BIAVA, S SILVANO, A FERRARI, F ROSINA, A SMEDILE, A TOUSCOZ, L BONARDI, M RIZZETTO. Renal tubular events following passage from the supine to the standing position in patients with compensated liver cirrhosis: loss of tubuloglomerular feedback. *Gut* 2002;51:736-741.
2. LOFFING J, SCHILD L: Functional domains of the epithelial sodium channel. *J Am Soc Nephrol* 16:3175–3181, 2005 <http://jasn.asnjournals.org/cgi/ijlink?linkType=FULL&journalCode=jnephrol&resid=16/11/3175>
3. MENETON P, LOFFING J, WARNOCK DG: Sodium and potassium handling by the aldosterone-sensitive distal nephron: The pivotal role of the distal and connecting tubule. *Am J Physiol Renal Physiol* 287 : F593 –F601.
4. WESTHUYZEN J, ENDRE ZH, REECE G and col. Measurement of tubular enzimuria facilitates early detection of acute renal impairment in the intensive care unit. *Nephrol. Dial Transplant*. 2002 Mar;18(3):543-51