



© О.П. Григорьева,
Н.Д. Савенкова,
М.Э. Лозовская

ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский
государственный педиатрический
медицинский университет»
Минздрава России

Резюме. В обзоре литературы представлены особенности течения заболеваний почек у детей, инфицированных микобактериями туберкулеза. Подробно освещены вопросы развития тубулоинтерстициальной нефропатии, вторичного АА-амилоидоза, нефротического синдрома у детей с туберкулезной инфекцией. Изложены современные представления о нефротоксичности противотуберкулезных препаратов.

Ключевые слова: дети; поражение почек; инфицирование микобактериями туберкулеза.

ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ ЗАБОЛЕВАНИЙ ПОЧЕК У ДЕТЕЙ, ИНФИЦИРОВАННЫХ МИКОБАКТЕРИЯМИ ТУБЕРКУЛЕЗА

В соответствии с информацией ВОЗ, около 2 миллиардов людей, треть общего населения Земли, инфицировано микобактериями туберкулеза [51]. Ежегодно туберкулезом заболевает 9 миллионов человек во всем мире, из них 3 миллиона умирают от его осложнений [48]. Согласно оценке ВОЗ, в 2009 году в мире проживало около 14 (12–16) млн. больных туберкулезом, что определяет показатель распространенности заболевания равным 201 (169–239) больному на 100 тыс. населения [49]. В Европейском регионе ВОЗ проживает около 560 000 больных туберкулезом (63 на 100 тыс.), 3,9 млн. больных туберкулезом проживает в странах Африканского региона ВОЗ и 4,9 млн. в Юго-Восточной Азии. Наибольшее число больных туберкулезом в мире сосредоточено в Индии (3 млн.) и Китае (1,8 млн.). При этом половина всех больных туберкулезом в мире проживает в пяти странах: Индии, Китае, Нигерии, Бангладеш и Индонезии [49, 50].

В 2011 году в России отмечено 104 300 случаев впервые выявленного активного туберкулеза, показатель заболеваемости туберкулезом составил 73 на 100 тыс. населения. В Санкт-Петербурге показатель заболеваемости туберкулезом в 2011 году составил 51,7 на 100 тыс. населения [11, 44]. Среди всех впервые выявленных больных туберкулезом основную группу составляют больные, получающие медицинскую помощь в системе МЗСР — 80,9%, больные пенитенциарных учреждений — 12%, лица БОМЖ — 1,8%, иностранные граждане — 1,9%, прочие — 3,4%. Показатель заболеваемости внелегочными формами туберкулеза в 2010 г. по России составил 2,5 на 100 тыс. населения, в Санкт-Петербурге за 2011 год 1,3 на 100 тыс. населения [11, 44]. В 2011 году показатель смертности составил 14,2 на 100 тыс. населения [47].

В связи с тем, что дети и подростки — это основная индикаторная группа населения, остро реагирующая на неблагоприятные изменения в окружающей среде, в том числе на распространение инфекции, число тубинфицированных растет, в первую очередь, среди этой части населения. Необходимо отметить, что показатели инфицированности микобактериями туберкулеза и заболеваемости туберкулезом являются одними из наиболее прогностически значимых, четко отражающих происходящие сдвиги в эпидемиологической обстановке по туберкулезу [3, 30, 40, 43].

Первичное инфицирование детей и подростков в 2009 г. составило 1065,6 на 100 000 детей и подростков. Показатель первичного инфицирования подростков в 3 раза меньше, чем детей всех возрастов, но это не является положительным фактом, а связано с тем, что большинство подростков к этому времени уже инфицированы МБТ [44].

В 2011 году показатель заболеваемости туберкулезом среди детей (от 0 до 14 лет) вырос на 8,6%, составив 16,6 на 100 000 (2010 г. — 15,2 на 100 000) [27]. В Санкт-Петербурге показатель заболеваемости в 2011 году среди детей составил 21,7 на 100 тыс. детского населения. Доля мигрантов среди заболевших детей составила 12,4% [11]. Пока-

УДК: 616.61-053.2]-002.5

затель инфицированности МБТ детей и подростков по Санкт-Петербургу составил: 0–14 лет — 26,4%, 15–17 лет — 54,3% [11, 27].

Патоморфоз туберкулезной инфекции у детей на современном этапе сопряжен с иммунным и цитокиновым дисбалансом. Возникающие на фоне специфической инфекции изменения в иммунной системе организма рассматриваются как вторичная иммунная недостаточность, а тяжесть течения заболевания коррелирует с выраженностью тех или иных иммунологических сдвигов [20, 31, 38].

В исследовании А.С. Поздняковой (2010) проведен анализ иммунологических показателей у детей и подростков, инфицированных микобактериями туберкулеза. При инфицировании микобактерии туберкулеза непосредственно или опосредованно оказывают повреждающее влияние на иммунокомпетентные клетки организма ребенка, что, несомненно, может способствовать развитию заболевания. Иммунологическая реактивность инфицированных микобактериями туберкулеза детей и подростков характеризуется снижением количества общих Т-лимфоцитов ($CD3^+$) и пула активированных Т-лимфоцитов ($CD3^+HLA-DR^+$), значительным повышением числа естественных Т-киллерных клеток ($CD3^+CD16^+CD56^+$). Отмечено достоверное увеличение В-лимфоцитов при сниженной концентрации иммуноглобулинов, особенно IgA и значительное повышение компонентов комплемента С3 и С4. Цитокиновый статус характеризуется достоверно высокой концентрацией провоспалительного IL-1 β , низким уровнем ИФН- γ и IL-4. Продукция противовоспалительного IL-4 снижена в 5 раз, ИФН- γ — более чем в 3 раза. Уровень ФНО- α аналогичен группе здоровых лиц. Изменения иммунного и цитокинового статуса указывают на нарушения в звеньях иммунопатогенеза, ответственных за противотуберкулезную защиту. Это, несомненно, может способствовать развитию заболевания и указывает на необходимость иммунокоррекции у инфицированных микобактериями туберкулеза детей и подростков при проведении химиопрофилактики.

Т.Е. Тюльковой с соавт. (2010) изучались клинико-иммунологические особенности детей с виражом туберкулиновых проб в зависимости от установленного контакта с бактериовыделителем. Сформированы группы детей 10–14 лет с виражом туберкулиновых проб в зависимости от наличия установленного контакта. В первую группу вошли дети с виражом туберкулиновых проб и установленным контактом с бактериовыделителем длительностью до 12 месяцев. Вторая группа — дети с виражом туберкулиновых проб без установленного контакта с бактериовыделителем. Третья группа сравнения, в которую

включались пациенты, поступившие на лечение в областной противотуберкулезный диспансер. При анализе полученных данных установлено снижение количества $CD3^+$, $CD4^+$ у пациентов второй группы. Снижение экспрессии рецепторов $CD25^+$ на лимфоцитах у детей из первой группы. Количество зрелых В-лимфоцитов в 1 группе — 53,5%, 2 группе — 55,1%, 3 группе — 68%. Ускорение фагоцитоза поглощения у детей первой группы. У пациентов третьей группы снижено содержание интерферона- γ , повышено содержание IL-2, IL-1. Синтез IL-4 у детей с виражом туберкулиновых проб без установленного контакта с бактериовыделителем несколько выше, чем в других группах. IL-4 и IL-2 являются антагонистами. IL-4 является Th2 зависимым цитокином, сопровождает реакции гиперчувствительности немедленного типа по Th2 пути, интерферон- γ является Th1 зависимым цитокином, при активации клеточного Th1 пути иммунного ответа. У детей из второй группы высокий уровень интерлейкинов IL-4, интерферона- γ свидетельствует о смешанном типе иммунного реагирования [39].

У детей с хроническим гломерулонефритом, инфицированных микобактериями туберкулеза, в 93 % случаев, а у неинфицированных в 66 % выявляется дисфункция Т и В системы иммунитета [9].

Имеющиеся дефекты клеточного и гуморального звеньев иммунитета у инфицированных микобактериями туберкулеза создают условия для персистенции возбудителя и развития заболевания. Важной особенностью современного течения туберкулеза у детей и подростков является сочетание его с неспецифическими заболеваниями [4]. Инфицирование микобактериями туберкулеза способствует снижению неспецифической реактивности организма, усиливает антигенную нагрузку и сенсибилизацию, ухудшая течение неспецифической патологии у детей и подростков [12, 37]. Как показывают наблюдения, инфицированные микобактериями туберкулеза дети, часто болеющие неспецифическими заболеваниями, имеют риск развития туберкулеза в 6,5 раз выше по сравнению с эпизодически болеющими инфицированными [22]. С другой стороны, персистенция условно патогенной флоры, среди которой доминирует стафилококк (60%), приводит к снижению неспецифической резистентности у детей из группы «часто болеющих», что повышает риск их инфицирования микобактериями туберкулеза [38]. Кроме того, у ряда детей выявляются ассоциации МБТ с вирусной инфекцией (герпес-вирус, вирус Эпштейн–Барр, цитомегаловирус). А.Ф. Мейснер с соавт. (2008) отмечает, что изучение механизмов иммунологической реактивности инфицированных микобактериями туберкулеза детей, а также факторов риска, под действием которых может возникнуть со-

стояние латентного микробизма, является перспективным и открывает возможности для раннего выявления детей, угрожаемых по туберкулезу.

Вопросам поражения почек у детей, инфицированных микобактериями туберкулеза, посвящены работы Р.Ф. Езерского (1986); Ю.А. Боженова (1989); Е.П. Абрамцевой (2000, 2001); Т.К. Рогацевич (2005). В классификации тубулоинтерстициального нефрита (ТИН), обусловленного инфекцией, Colvin R. V. (1994), Alon U. S. (2004) выделили ТИН, ассоциированный с *M. tuberculosis*, обусловленный токсическим воздействием на тубулоинтерстициальную ткань почек [29].

Т.К. Рогацевич (2005) по результатам клинико-эпидемиологического исследования среди инфицированных и больных туберкулезом детей в 9% случаев выявлен мочевого синдром, характеризующийся абактериальной лейкоцитурией или ее сочетанием с микрогематурией и протеинурией, что свидетельствует о развитии интерстициального нефрита. Доказано, что одной из причин развития хронического абактериального тубулоинтерстициального нефрита является инфицирование микобактериями туберкулеза.

В возникновении тубулоинтерстициального нефрита у детей, инфицированных микобактериями туберкулеза, имеет значение воздействие на эпителий канальцев токсинов или самого возбудителя. Опасность развития ТИН появляется у детей со сроком инфицирования МБТ от 3 и более лет [32].

Персистирование туберкулезной инфекции в организме ребенка обуславливает полиморфизм изменений в почках. У инфицированных МБТ детей наблюдается скрытая нефропатия в форме изолированного мочевого синдрома. Частота мочевого синдрома зависит от активности туберкулезного процесса, объема и длительности проведения терапии противотуберкулезными препаратами. У детей с активной формой туберкулезного процесса мочевого синдром встречается в 2 раза чаще, чем среди всех больных и инфицированных МБТ детей. В 45% случаев мочевого синдрома выявляется еще до начала проведения курса противотуберкулезного лечения [6, 32].

Длительное персистирование возбудителя туберкулеза в условиях инфицирования организма вызывает состояние гиперчувствительности замедленного типа. Тканевые процессы, развивающиеся в почках, являются неспецифическими по морфологической картине, но этиологически связаны с туберкулезом. Они представлены диффузными и узелковыми лимфогистиоцитарными инфильтрациями, скоплениями лимфоцитов, что укладывается в понятие интерстициального нефрита как иммуноклеточного процесса, протекающего по типу ГЗТ [6]. Изолированный мочевого синдром у инфици-

рованных туберкулезом детей является выражением тубулоинтерстициального процесса, который в условиях постоянного антигенного воздействия микобактерий туберкулеза рассматривается как иммуноклеточный нефрит по типу реакции ГЗТ [6].

В раннем периоде первичной туберкулезной инфекции у 33% детей наблюдаются изменения в моче в виде альбуминурии, эритроцитурии, увеличения количества лейкоцитов в осадке [6]. У детей, инфицированных МБТ, нефропатия сопровождается симптомами хронической интоксикации, микрополиадений (80%), артериальной гипотонией (58%), формированием микросоматического дисгармоничного типа физического развития (73%), абактериальной лимфо-моноцитарной лейкоцитурией и микроэритроцитурией [32]. Течение тубулоинтерстициальной нефропатии сопровождается никтурией и изменением клиренса мочевого кислоты, степень которой зависит от длительности инфицирования МБТ. При длительности инфицирования 2–3,5 года регистрируется повышение клиренса мочевого кислоты. Максимальных величин он достигает к 4,5 годам инфицирования микобактериями туберкулеза. При более длительном сроке инфицирования этот показатель снижается и достигает минимального уровня к 6 годам [32].

Как отмечает Ю.А. Боженков (1989), нефриты у инфицированных МБТ детей характеризуются несоответствием между выраженными изменениями в мочевом осадке и незначительными экстраренальными проявлениями. Отличительной чертой токсико-инфекционных изменений в почках при туберкулезной инфекции является быстрое обратное их развитие под влиянием противотуберкулезной терапии. Для нефропатий туберкулезной этиологии характерно постепенное, скрытое развитие заболевания, совпадающее с появлением чувствительности к туберкулину, обнаружением лимфо-моноцитарной или смешанной лейкоцитурии наряду с гематурией или протеинурией, положительные результаты провокационных и иммунологических проб. Диагностическими критериями интерстициального нефрита, обусловленного туберкулезной инфекцией, являются развитие мочевого синдрома на фоне инфицированности микобактериями туберкулеза, абактериальный характер лейкоцитурии в сочетании с протеинурией и/или микроэритроцитурией, нарушение концентрационной способности почек при нормальной клубочковой фильтрации, отсутствие микобактерий в моче при бактериоскопии и посеве на среду Левенштейна–Иенсена [1, 2, 6, 32].

Развитие тубулоинтерстициального нефрита может быть обусловлено проведением лекарственной терапии. В этом случае острый тубулоинтерстициальный нефрит токсического генеза возникает как реакция на различные химические вещества (ри-

фампицин, пипразинамид, ципрофлоксацин, офлоксацин) которые, кумулируясь в канальцах и интерстициальной ткани, вызывают острый канальцевый некроз, интерстициальный отек [5, 14, 23, 26].

Лекарственно-индуцированный острый ТИН характеризуется отеком, эозинофильной инфильтрацией, образованием гранул в интерстиции, отложением иммунных комплексов на базальной мембране канальцев [10]. Заболевание протекает с полиурией, умеренно выраженной протеинурией тубулярного или смешанного типа, абактериальной лейкоцитурией, микрогематурией. Характерно быстрое присоединение к раннему нарушению концентрационной способности почек, азотемии без олигурии с развитием клинической картины неолитурической острой почечной недостаточности [10]. В зависимости от дозы и длительности воздействия противотуберкулезного препарата развивается острый или хронический ТИН [28]. Фактором риска развития хронического ТИН лекарственной этиологии является аллергическая предрасположенность организма.

У инфицированных МБТ детей с интерстициальным нефритом присоединение вторичной инфекции вызывает развитие клинической картины пиелонефрита. Инфекционно-токсическое поражение почек рассматривается как преамилоидозное состояние [6].

Л. Н. Кочубей (1993) у больных туберкулезом выявлено развитие вторичного амилоидоза почек, протекающего с нефротическим синдромом [34]. У пациентов с нефропатическим амилоидозом различают 4 стадии: латентную, протеинурическую, нефротическую и азотемическую [13, 35, 45, 46].

В XIX — первой половине XX века основной причиной амилоидоза являлись хронические инфекции, в частности туберкулез. Сохраняет свою актуальность туберкулезная инфекция и на сегодняшний день. Во фтизиатрической практике амилоидоз почек встречается сейчас как осложнение нелеченных деструктивных форм туберкулеза легких у подростков и взрослых. Ведущими причинами амилоидоза почек в настоящее время являются ревматоидный артрит, анкилозирующий спондилоартрит и другие заболевания соединительной ткани, болезнь Крона, псориаз [13, 35, 46].

При туберкулезной инфекции у детей описано развитие полного или неполного нефротического синдрома с различными морфологическими вариантами. На ассоциацию туберкулеза легких и мембранозной нефропатии, проявляющейся нефротическим синдромом, указывают J. L. Rodriguez-Garcia и соавт. (1993), и мембранозно-пролиферативного гломерулонефрита А. Meugier и соавт. (1988), J. Teruel и соавт. (1997).

Н. Д. Савенковой (1996) описано развитие вторичного амилоидоза с клиникой нефротического синдрома у пациента с комбинированным врожденным иммунодефицитом с микст-инфекцией туберкулезной, микотической (кандидоз, аспергиллез), вирусной [33].

Следует учитывать нефротоксичность препаратов (стрептомицин, рифампицин), используемых для лечения туберкулеза. Возможно развитие нефротического синдрома, ассоциированного с нефротоксичностью при терапии рифампицином, стрептомицином и канамицином [34]. Нефротический синдром в этом случае является следствием прямого токсического действия препаратов или патологических процессов — иммунологического, токсико-аллергического, гемодинамического, метаболического. Развитие нефротического синдрома возможно как после однократного приема лекарств, так и в результате продолжительного лечения. Нефротический синдром, вызванный ксенобиотиками, либо проявляется изолированной протеинурией с постепенно развивающейся полной клинической картиной, либо развивается бурно — с выраженными отеками, протеинурией, гипоальбуминемией. Лекарственный нефротический синдром может протекать с сохранением функции почек или с развитием острого повреждения почек [18, 23, 24, 46, 52].

При отсутствии своевременной диагностики или лечения инфицирования микобактериями туберкулеза у детей и подростков возможно развитие туберкулеза почек. В настоящее время нефротуберкулез у детей и подростков составляет около 3–5% среди всех внелегочных форм туберкулеза. В соответствии с принятой клинической классификацией туберкулеза почек различают: туберкулез паренхимы почек (паренхиматозный туберкулез почек) — инфильтративная (недеструктивная) форма; туберкулез почечного сосочка (папиллит) — ограниченно-деструктивная форма; кавернозный туберкулез почек — деструктивная форма; туберкулезный пионефроз; посттуберкулезные изменения: пиелонефрит, гидрокаликоз, гидронефроз, пузырно-мочеточниковый рефлюкс, микроцистит [1].

Нефротуберкулез у детей в последние годы имеет особенности: проявляется мало выраженной клинической картиной, порой только функциональными нарушениями, принимает хроническое течение с увеличением удельного веса параспецифических поражений, проходит в виде «малых» форм или вовсе не распознается, туберкулиновая чувствительность имеет тенденцию к понижению [1, 2].

У подростков деструктивные формы заболевания составляют около 35–40% случаев. У детей, наоборот, благодаря согласованной работе педиатрической, нефрологической и фтизиатрической

служб в 86% наблюдаются ранние формы заболевания — туберкулез паренхимы почек, реже туберкулезный папиллит (9%), очень редко — кавернозный туберкулез почек (6%). При ранних неструктивных формах нефротуберкулеза излечении наступает у 100% больных, функция почек не нарушается [1].

Превентивная терапия, применяющаяся в России с 1962 года, является одним из наиболее эффективных методов предупреждения развития туберкулеза у детей и подростков. Применение противотуберкулезных препаратов с профилактической целью снижает вероятность заболевания туберкулезом в 5–7 раз. Детям и подросткам, инфицированным туберкулезом, при лечении большими дозами стероидных гормонов в связи с различными неспецифическими заболеваниями, химиопрофилактика осуществляется одним курсом. При продолжении стероидной терапии поддерживающими дозами химиопрофилактика не проводится [1, 16, 17, 19, 30].

Эффективность химиопрофилактики определяют с помощью клинико-лабораторных показателей и результатов туберкулиновых проб. Снижение чувствительности к туберкулину, удовлетворительные клинико-лабораторные показатели и отсутствие заболевания свидетельствуют об эффективности проводимых профилактических мероприятий [16, 17, 30].

При проведении превентивного лечения возможно развитие побочных реакций. Наиболее часто развиваются аллергические дерматозы, эозинофилия, диспепсические расстройства, увеличение печени, поражение почек [23, 25, 26].

Повреждение почек может возникать как вследствие прямого токсического действия нефротоксического препарата, так и его метаболитов (острый канальцевый некроз, тубулоинтерстициальный нефрит), кроме того, возможно развитие иммунологических процессов по типу гиперчувствительности замедленного типа с участием Т-лимфоцитов [46, 52].

По степени токсичности противотуберкулезные препараты несколько варьируют между собой, но все они относятся к категории лекарств с умеренным влиянием на организм больного. Токсическое поражение почек развивается преимущественно в канальцевой и интерстициальной системе. Отрицательное влияние противотуберкулезных препаратов на почки связано с рядом факторов. Во-первых, многие из них выводятся через почки и в канальцевой системе создают очень высокие концентрации. Во-вторых, в почках происходит метаболизм и биотрансформация некоторых препаратов. Чаще при этом образуются нетоксичные продукты, но иногда — более токсичные, чем исходные. В-третьих, возникающие при применении любого противотуберкулезного препарата аллергические реакции могут стать причиной поражения почек

[23, 24, 25, 26]. Развитие аллергического состояния сопровождается сосудистой реакцией, ферментативными и биохимическими сдвигами, усугубляющими субтоксическое и токсическое действие противотуберкулезных препаратов. В этих случаях лекарственно индуцированная патология квалифицируется как токсико-аллергическая реакция. Одним из вариантов токсико-аллергической реакции с поражением почек является развитие нефрита. Токсико-аллергические побочные реакции трудно поддаются патогенетической терапии и характеризуются затяжным течением [7, 8, 23, 26].

Развитие нефротоксичности зависит от дозы и длительности применения противотуберкулезных препаратов, от функционального состояния почек. Высокий риск острого повреждения почек (ОПП) имеют дети и подростки с предшествующей патологией почек, получающие большие дозы противотуберкулезных препаратов, длительно или неоднократно находящиеся на противотуберкулезной терапии, с высокой индивидуальной чувствительностью организма к лекарственным средствам [26, 46, 52].

При проведении терапии с использованием антибиотиков из группы аминогликозидов поражение почек возникает у 8–26% больных. Аминогликозиды накапливаются в эпителиальных клетках проксимальных канальцев почек, вызывая разрушение лизосом, нарушение функции ферментных систем ($\text{Na}^+ - \text{K}^+ - \text{АТФ-азы}$, простагландинсинтетазы, дыхательных ферментов) [18]. Возникает клиническая картина интерстициального нефрита с нарушением концентрационной функции почек, протеинурией, лейкоцитурией. Осложнение носит обратимый характер, если не наслаивается на уже имеющуюся патологию почек. Острый канальцевый некроз с клиникой неолигурической почечной недостаточности формируется у 5–25% больных и является одним из характерных осложнений терапии аминогликозидами. ОПП развивается чаще на 5-е сутки лечения аминогликозидами [18]. При длительном лечении аминогликозидами у 25% пациентов развивается токсическое нарушение функции почек, обычно быстро обратимое и связанное с выраженным накоплением этих препаратов в проксимальных почечных канальцах. У ряда больных после лечения появляется ферментурия за счет выделения ферментов почечных канальцев, особенно дистальной части нефрона, затем снижается концентрационная функция с появлением протеинурии и цилиндрурии. Нефротоксичность аминогликозидов дозозависима и уменьшается при однократном применении. Наиболее опасны в плане развития нефротоксичности канамицин, амикацин, капреомицин, рифампицин [8, 18, 23, 26, 46, 52].

При приеме канамицина и амикацина нефротоксичность возникает в 5–20% случаев. Она проявляется в виде микрогематурии, микроальбуминемии, снижения скорости клубочковой фильтрации, концентрационной способности почек. В ряде случаев может быть тубулярный некроз с развитием ОПП. Капреомицин вызывает снижение клиренса креатинина, изменения в мочевом осадке. Редко в результате токсического поражения развивается некроз почечных канальцев с возникновением клинической картины ОПП. При приеме рифампицина побочные эффекты возникают, как правило, в течение первых двух месяцев лечения. В литературе имеются единичные сообщения о развитии интерстициального нефрита, некроза почечных канальцев при терапии рифампицином [10, 23, 25, 26, 36, 52].

Ксенобиотики могут провоцировать другие повреждения почек. Препарат первого ряда пиразинамид в редких случаях может вызывать развитие миоглобинурической почечной недостаточности вследствие рабдомиолиза. У 25% пациентов, принимающих пиразинамид, развивается гиперурикемия, вследствие того что основной метаболит пиразинамида — пиразиноевая кислота ингибирует почечную экскрецию мочевой кислоты, что ведет к ее накоплению в организме. Появляются артралгии и миалгии [24, 41, 42].

В начале лечения этамбутолом возможно обострение подагры или развитие гиперурикемии в связи с уменьшением почечного клиренса уратов [26]. Прием изониазида снижает эффективность экзогенных глюкокортикоидов, уменьшает их концентрацию в крови. Кроме того, он может вызвать поражение почек, признаки которого напоминают красную волчанку [7, 8].

При длительной противотуберкулезной химиотерапии возможно развитие кандидомикоза почек и мочевыводящих путей [26]. Вероятность поражения почек увеличивается у пациентов, получающих комбинированную химиотерапию несколькими противотуберкулезными препаратами. По данным И.А. Васильевой (1997), S. Akula et al. (1997), Г.Н. Можонкиной (1998), Г.А. Ворониной (1999), Е.М. Куликовой (2001), В.Ю. Мишина с соавт. (2001), А.Н. Кузьминой (2002), А.В. Асмоловского с соавт. (2003), частота отрицательного действия основных противотуберкулезных препаратов составляет от 7,7 до 61,3%. Тенденция к увеличению частоты побочных реакций имеет место в режимах химиотерапии с использованием стрептомицина, рифампицина и изониазида. При их использовании побочные реакции носят в основном токсический и токсико-аллергический характер, что в ряде случаев может быть связано с качеством самих лекарств, выпускаемых различными фирмами [25]. Побочные

реакции, в том числе и поражение почек, при комбинации основных противотуберкулезных препаратов выявляются в основном на первом месяце интенсивной фазы лечения и, крайне редко, на последующих этапах химиотерапии [7, 8, 24, 26, 42].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Данные литературы свидетельствуют о патогенетических, клинико-морфологических особенностях нефропатий у детей, инфицированных микобактериями туберкулеза.

Поражение почек может носить токсико-аллергический характер, быть следствием воздействия *M. tuberculosis* или противотуберкулезных препаратов на тубулоинтерстициальную ткань почек с развитием тубулоинтерстициального нефрита, ОПП. У пациентов с деструктивными формами туберкулеза легких, которые не получают адекватной терапии, развивается вторичный нефропатический АА-амилоидоз. В редких случаях следствием нераспознанного и нелеченного инфицирования микобактериями туберкулеза является развитие туберкулеза почек.

Оценка влияния специфической туберкулезной инфекции у детей при верификации заболеваний почек повышает качество диагностического процесса и определения тактики ведения больного ребенка, что способствует улучшению результатов его лечения.

Стратегия терапии определяется характером патологии почек и состоянием функции почек у детей с ранней туберкулезной интоксикацией, хронической туберкулезной интоксикацией или с легочными и внелегочными формами туберкулеза, у детей, контактных с больным туберкулезом. Терапия должна назначаться совместно фтизиатром, фтизиоурологом, педиатром-нефрологом.

ЛИТЕРАТУРА

1. Абрамцева Е.П., Ариэль Б.М. Баринов В.С. и др. Внелегочный туберкулез: Руководство для врачей под ред. А.В. Васильева. — СПб.: Фолиант, 2000. — 560 с.
2. Абрамцева Е.П., Долинина Е.П. Особенности туберкулеза мочевой системы у детей на современном этапе. // Туберкулез у детей и подростков в современных условиях: Тез. док. — Санкт-Петербург, 2001. — С. 45–46.
3. Аксенова В.А. Туберкулез у детей и подростков. // Туберкулез в Российской Федерации, 2010. Аналитический обзор статистических показателей, используемых в Российской Федерации — 2011. — С. 94–111.
4. Баранов А.А. Состояние здоровья детей на рубеже веков: проблемы и решения. // Проблемы туберкулеза. — 2001. — № 1. — С. 3–9.
5. Беннет В.М. Лекарственные средства и почки. // Руководство по нефрологии под ред. Дж. А. Вит-

- ворт, Дж. Р. Лоренса. — М.: Медицина, 2000. — С. 325–342.
6. *Боженев Ю.А.* Интерстициальный нефрит у детей, обусловленный туберкулезной инфекцией: Автореф. дис... докт. мед. наук. — Л., 1989. — 35 с.
 7. *Возианов А.Ф., Майданник В.Г., Бидный В.Г., Багдасарова И.В.* Основы нефрологии детского возраста. — Киев.: Книга плюс, 2002. — 348 с.
 8. *Гаврильев С.С.* Фармакологическая характеристика противотуберкулезных препаратов, применяемых в Якутии: Учебное пособие. — Якутск.: изд. Якутского университета, 1999. — 34 с.
 9. *Григорьева О.П., Савенкова Н.Д., Лозовская М.Э.* Особенности иммунного статуса у детей с хроническим гломерулонефритом, инфицированных микобактерией туберкулеза. // IV Российский форум «Педиатрия Санкт-Петербурга: Опыт, Инновации, Достижения» Материалы. — Санкт-Петербург, 2012. — С. 25–26.
 10. *Гринштейн Ю.И., Петрова М.М., Кусаев В.В.* Нефрология. Практическое руководство. — Ростов-на-Дону.: Феникс, 2006. — 176 с.
 11. *Жолобов В.Е., Левашев, Ю.Н., Жемков В.Ф.* и др. Аналитический обзор в СПб за 2011. — [http:// www.tubercules.org](http://www.tubercules.org).
 12. *Клочкова Л.В.* Особенности клинического течения бронхолегочных заболеваний у детей, инфицированных микобактериями туберкулеза: Автореф. дис. канд. мед. наук. — СПб., 1998. — 24 с.
 13. *Кокolina В.Ф., Румянцева А.Г.* Практическое руководство по детским болезням. 2-е издание исп. и доп. — М.: Медпрактика, — 2010. — Т. 6. — 736 с.
 14. *Коровина Н.А., Захарова И.Н.* Современные представления о тубулоинтерстициальном нефрите у детей. // Педиатрия. — 2002. — № 2. — С. 99–106.
 15. *Коровина Н.А., Захарова И.Н.* Лечение хронического тубулоинтерстициального нефрита у детей. // Педиатрия — 2008. — № 3. — С. 86–90.
 16. *Король О.И., Лозовская М.Э.* Туберкулез у детей и подростков: Руководство. — СПб.: Питер, 2005. — 424 с.
 17. *Король О.И., Лозовская М.Э., Пак Ф.П.* Фтизиатрия: Справочник. — СПб.: Питер, 2010. — 272 с.
 18. *Лозинский Е.Ю.* Клиническая нефрология. — Владивосток: изд. Дальневосточного университета, 2007. — 292 с.
 19. *Лозовская М.Э., Власова Е.Ю., Глухова Н.В.* Профилактика туберкулеза у часто болеющих детей школьного возраста с гиперергической чувствительностью к туберкулину. // Ребенок и лекарство: Сб. материалов I Междисциплинарного конгресса. — СПб., 2006. — С. 121–124.
 20. *Лядова И.В., Гергерт В.Я.* Реакции Т-клеточного иммунитета при туберкулезе: экспериментальные и клинические исследования. // Туберкулез и болезни легких. — 2009. — № 11. — С. 9–18.
 21. *Мейснер А.Ф., Овсянкина Е.С., Стахеева Л.Б.* Туберкулинодиагностика у детей. Скрытая (латентная) туберкулезная инфекция. // Проблемы туберкулеза и болезней легких. — 2008. — № 6. — С. 29–32.
 22. *Митинская Л.А.* Новые технологии при профилактике, выявлении, диагностике и лечении туберкулеза у детей. // Проблемы туберкулеза и болезней легких. — 2003. — № 1. — С. 19–25.
 23. *Михайлов И.Б., Маркова И.В.* Медикаментозные осложнения и пути их устранения. — СПб.: «ДИЛЯ», 2004. — 336 с.
 24. *Михайлов И.Б.* Основы фармакотерапии детей и взрослых: руководство для врачей — М.: АСТ; СПб.: Сова, 2005. — 798 с.
 25. *Мишин В.Ю., Чуканов В.И., Григорьев Ю.Г.* Побочное действие противотуберкулезных препаратов при стандартных и индивидуализированных режимах химиотерапии. — М.: Компьютербург, 2004. — 208 с.
 26. *Мишин В.Ю.* Медикаментозные осложнения комбинированной химиотерапии туберкулеза легких. — М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2007. — 248 с.
 27. *Нечаева О.Б.* Эпидемиологические показатели по туберкулезу в РФ в 2011 году (предварительные данные). — 2012. — www.mednet.ru.
 28. *Османов И.М.* Роль тяжелых металлов в формировании заболеваний органов мочевой системы. // Российский вестник перинатологии и педиатрии. — 1996. — № 1. — С. 36–40.
 29. *Папаян А.В., Савенкова Н.Д.* Клиническая нефрология детского возраста. — СПб.: Левша. Санкт-Петербург, 2008. — 600 с.
 30. *Перельман М.И.* Туберкулез в Российской Федерации 2007 г. / М.И. Перельман, Ю.В. Михайлова. // Аналитический обзор основных статистических показателей по туберкулезу, используемых в Российской Федерации. — М., 2008. — 171 с.
 31. *Позднякова А.С.* Состояние иммунологической реактивности детей с латентной туберкулезной инфекцией. // Туберкулез и болезни легких. — 2010. — № 10. — С. 41–44.
 32. *Рогацевич Т.К.* Морфологические изменения в почках при нефропатиях в зависимости от длительности инфицирования детей микобактериями туберкулеза. // Нефрология и диализ. — 2005. — Т. 7, № 4. — С. 474–477.
 33. *Савенкова Н.Д.* Нефротический синдром в детском возрасте (этиологические, клинко-морфологические, диагностические, терапевтические аспекты, вопросы классификации): Автореф. дис... докт. мед. наук. — СПб., 1996. — 35 с.
 34. *Савенкова Н.Д., Папаян А.В.* Нефротический синдром в практике педиатра: Руководство для врачей. — СПб.: Эскулап, 1999. — 256 с.

35. Саркисова И.А. Ревматоидный артрит как ведущая причина развития вторичного АА — амилоидоза (обзор литературы). // Нефрология и диализ. — 2006. — Т8, № 1. — С. 15–24.
36. Сингел Н. Детская нефрология. — М.: Практика, 2006. — 336 с.
37. Сиренко И.А., Марченко О.Ю. Иммунологическая реактивность при химиопрофилактике у подростков с выражением туберкулиновых проб. // Проблемы туберкулеза и болезней легких. — 1991. — № 2. — С. 20–22.
38. Стахеева В.В. Оптимизация клинико-иммунологической диагностики и оздоровление детей дошкольного возраста из групп риска по туберкулезу: Автореф. дис. канд. мед. наук. — Астрахань, 2011. — 24 с.
39. Тюлькова Т.Е., Корначев А.С., Чугаев Ю.П. и др. Клинико-иммунологические особенности у детей с выражением туберкулиновых проб в зависимости от установленного контакта с бактериовыделителем. // Туберкулез и болезни легких. — 2010. — № 1. — С. 25–30.
40. Фещенко Ю.И., Мельник В.М., Мыколышин Л.И. Особенности туберкулеза у детей при разных видах контакта с больными активными формами туберкулеза. // Проблемы туберкулеза и болезней легких. — 2002. — № 1. — С. 24–26.
41. Чуканов В.И., Каминская Г.О., Ливчане Э. Частота и характер побочных реакций при лечении больных туберкулезом легких противотуберкулезными препаратами резервного ряда. // Проблемы туберкулеза и болезней легких. — 2004. — № 10. — С. 6–10.
42. Чучалин А.Г., Авдеев С.Н., Архипов А.А. и др. Рациональная фармакотерапия заболеваний органов дыхания: Руководство для практикующих врачей под общ. ред. Чучалин А.Г. — М.: Литтера, 2004. — 874 с.
43. Шилова М.В. Туберкулез в России в 2006 году. — Воронеж, 2007. — 134 с.
44. Шилова М.В. Эпидемическая обстановка с туберкулезом в Российской Федерации, в мире и организация противотуберкулезной помощи в России. // Эпидемиология. — 2011. — Т2. — С. 3–18.
45. Шишкин А.Н. Клинико-морфологические сопоставления и прогноз при вторичном (АА) амилоидозе. // Нефрология. — 2001. — Т 5, № 3. — С. 74–78.
46. Чемоданова М.А., Савенкова Н.Д. Особенности повреждения почек при острых отравлениях у детей. // Нефрология. — 2012. — Т. 16, № 1. — С. 66–74.
47. Яблонский П.К. 70 % россиян к 17 годам инфицированы туберкулезом. — 2011. — [http:// www.ria.ru/ interview](http://www.ria.ru/interview).
48. Centers for Disease Control. Fact Sheet: Tuberculosis in the United States, 2005.
49. Centers for Disease Control. Global tuberculosis control. WHO report 2010. (WHO/HTM/TB/2010.7).
50. Centers for Disease Control. Global tuberculosis control. WHO report 2011. (WHO/HTM/TB/2010.7).
51. National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID). Microbes in Sickness and in Health, 2005.
52. Porter G.A., Palmer B.F., Henrich W.L. Clinical relevance. // Clinical nephrotoxins: Renal injury from drugs and chemicals, 2nd ed. [Eds M.E. DeBroe, G.A. Porter, W.M. Bennett, G.A. Verpoeten]. Dordrecht: Kluwer Academic, 2003. — P. 3–20.

FEATURES OF DIAGNOSTICS AND TREATMENT OF CHRONIC INFECTIOUS-INFLAMMATORY DISEASES OF DIFFERENT LOCALIZATION

Grigoreva O.P., Savenkova N.D., Losovskaya M.E.

◆ **Resume.** In the article are presented peculiarities of the course of kidney disease in children infected with Mycobacterium tuberculosis. Discussed in detail issues of tubulointerstitial nephropathy, AA-amyloidosis, nephrotic syndrome in children with tuberculosis infection. Presents modern concepts on the mechanism of nephrotoxicity of different groups of anti-TB drugs.

◆ **Key words:** children; kidney damage; infection with Mycobacterium tuberculosis.

◆ Информация об авторах

Григорьева Ольга Павловна — аспирант кафедры факультетской педиатрии. ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России. 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2. E-mail: grigoreva.83@mail.ru.

Савенкова Надежда Дмитриевна — д.м.н., профессор, заведующая кафедрой факультетской педиатрии. ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России. 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2. E-mail: Savenkova@NS12254.spb.edu.

Лозовская Марина Эдуардовна — д.м.н., профессор, заведующая кафедрой фтизиатрии. ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России. 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2. E-mail: lozovskaja-marina@rambler.ru.

Grigoreva Olga Pavlovna — graduate student of the department of faculty pediatric. Saint-Petersburg State Pediatric Medical University. 2, Litovskaya St., St. Petersburg, 194100, Russia. E-mail: grigoreva.83@mail.ru.

Savenkova Nadezhda Dmitrievna — MD, PhD, Dr Med Sci, professor, head of the department of the faculty of pediatrics. Saint-Petersburg State Pediatric Medical University. 2, Litovskaya St., St. Petersburg, 194100, Russia. E-mail: Savenkova@NS12254.spb.edu.

Losovskaya Marina Eduardovna — MD, PhD, Dr Med Sci, professor, head of the department of phthisiology. Saint-Petersburg State Pediatric Medical University. 2, Litovskaya St., St. Petersburg, 194100, Russia. E-mail: lozovskaja-marina@rambler.ru.