



© 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 туберкулезных 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 увеличении В-лимфоцитов при сниженной концентрации иммуноглобулинов, особенно IgA и значительное повышение компонентов комплемента C3 с и C4. 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, ИНФ- 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 клинические 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 , повышенено 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. Мейнер 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 микробиоза, 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 мочевой 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 мочевой синдром встречается в 2 раза чаще, чем среди всех больных и инфицированных МБТ детей. В 45% случаев мочевой синдром 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 инфильтратами, скоплениями лимфоцитов, что укладывается в понятие интерстициального нефрита как иммуноклеточного процесса, протекающего по типу ГЗТ [6]. Изолированный мочевой 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, микрополиаденитом (80%), артериальной гипотонией (58%), формированием микросоматического дисгармоничного типа физического развития (73%), абактериальной лимфомоноцитарной лейкоцитурией и микроэритроцитурией [32]. Течение тубулоинтерстициальной нефропатии сопровождается никтурией и изменением клиренса мочевой кислоты, степень которой зависит от длительности инфицирования МБТ. При длительности инфицирования 2–3,5 года регистрируется повышение клиренса мочевой 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. Боженов (1989), нефриты у инфицированных МБТ детей характеризуются несответствием между выраженным изменениями в мочевом осадке и незначительными экстравенальными 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 лимфомоноцитарной 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, пиразинамид, ципрофлоксацин, офлоксацин) которые, кумулируясь в канальцах и интерстициальной ткани, вызывают острый канальцевый некроз, интерстициальный отек [5, 14, 23, 26].

Лекарственно-индукционный острый ТИН характеризуется отеком, эозинофильной инфильтрацией, образованием гранулем в интерстиции, отложением иммунных комплексов на базальной мемbrane канальцев [10]. Заболевание протекает с полиуреей, 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 неолигурической 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 предамилоидное 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 нелеченых деструктивных форм туберкулеза легких у подростков и взрослых. Ведущими причинами амилоидоза почек в настоящее время являются ревматоидный артрит, анкилозирующий спондилартрит 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 мембрano-пролиферативного гломерулонефрита A. Meytier и соавт. (1988), J. Tergel 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 выраженным отеками, протеинурией, гипоальбуминемией. Лекарственный нефротический синдром может протекать с сохранением функции почек или с развитием остро-го 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 нефrottуберкулез 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, гидroneфроз, пузирно-мочеточниковый рефлюкс, микроцистис [1].

Нефrottуберкулез у детей в последние годы имеет особенности: проявляется мало выраженной клинической картиной, порой только функциональными нарушениями, принимает хроническое течение с увеличением удельного веса парапсептических поражений, проходит в виде «малых» форм или вообще 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 недеструктивных 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 ($\text{Na}^+ - \text{K}^+$ -АТФ-азы, простагландинсинтетазы, дыхательных ферментов) [18]. Возникает клиническая картина интерстициального нефрита с нарушением концентрационной функции почек, протеинурией, лейкоцитурией. Осложнение носит обратимый характер, если не насиливается 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 нефrona, 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 ингибитирует почечную экскрецию мочевой кислоты, что ведет к ее накоплению в организме. Появляются артриты 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 нелеченого 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, контакtnых 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. Боженов Ю.А. Интерстициальный нефрит у детей, обусловленный туберкулезной инфекцией: Автoref. 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. Гриншtein 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>.
 12. Клочкива Л.В. Особенности клинического течения бронхолегочных заболеваний у детей, инфицированных микобактериями туберкулеза: Автoref. дис. канд. мед. наук. – СПб., 1998. – 24 с.
 13. Коколина 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 Международного 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., Стажеева 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, клинико-морфологические, диагностические, терапевтические аспекты, вопросы классификации): Автoref. дис... док. 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 выражом туберкулиновых проб. // Проблемы туберкулеза и болезней легких. – 1991. – № 2. – С. 20 – 22.
38. Стажеева В.В. Оптимизация клинико-иммунологической диагностики и оздоровление детей дошкольного возраста из групп риска по туберкулезу: Автoref. 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 выражом 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.
- ◆ 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.
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>.
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. Verpoorten]. 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*.

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.