

© О.П.Григорьева, Н.Д.Савенкова, М.Э.Лозовская, 2013
УДК [616.6+616-002]-053.32

О.П. Григорьева¹, Н.Д. Савенкова¹, М.Э. Лозовская²

ПАТОЛОГИЯ ПОЧЕК У ДЕТЕЙ С ТУБЕРКУЛЕЗНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

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

RENAL PATHOLOGY IN CHILDREN WITH MYCOBACTERIUM TUBERCULOSIS INFECTION (LITERATURE REVIEW)

¹Кафедра факультетской педиатрии, ²кафедра фтизиатрии Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета, Россия

РЕФЕРАТ

Обзор литературы обобщает сведения о патологии почек у детей с туберкулезной инфекцией. Подробно освещены вопросы развития тубулоинтерстициального нефрита, гломерулонефрита, острого повреждения почек, вторичного АА-амилоидоза у детей с туберкулезной инфекцией. Изложены современные представления о нефротоксичности противотуберкулезных препаратов.

Ключевые слова: дети, поражение почек, туберкулезная инфекция.

ABSTRACT

The review of literature summarizes information about kidney pathology in children with Mycobacterium tuberculosis infection. Issues of progress of tubulointerstitial nephropathy, glomerulonephritis, acute kidney injury, AA-amyloidosis in children with tuberculosis infection are discussed. Modern concepts on the antitubercular drugs nephrotoxicity are presented.

Key words: children, kidney injury, Mycobacterium tuberculosis infection.

Патология почек при туберкулезной инфекции у детей является общей проблемой педиатрической нефрологии и фтизиатрии.

Определение. Туберкулез – заболевание, вызываемое *Mycobacterium tuberculosis*, характеризующиеся образованием гранул в пораженных тканях, выраженной клеточно-опосредованной гиперчувствительностью, преимущественным поражением легких, в ряде случаев других органов, склонное к прогрессированию и хроническому течению при отсутствии лечения [1].

В соответствии с Международной статистической классификацией болезней и проблем, связанных со здоровьем (МКБ, X пересмотр), туберкулез рассматривают в классе I – некоторые инфекционные и паразитарные болезни, шифр A15 – A19; туберкулез мочеполовых органов – A18.1; инфицированность микобактериями туберкулеза, выражаемая туберкулиновыми пробами – R76.1 [2].

Инфицированность микобактериями туберкулеза – это отношение числа лиц, положительно реаги-

рующих на туберкулин, к числу обследованных, за исключением лиц с поствакцинальной аллергией, выраженное в процентах [1].

В соответствии с приказом №109 МЗ РФ от 21 марта 2003 г. инфицированными МБТ следует считать лиц, у которых при наличии достоверных данных о динамике чувствительности к туберкулину по пробе Манту с 2 ТЕ ППД-Л отмечают: впервые положительную реакцию (папула 5 мм и более), не связанную с иммунизацией вакциной БЦЖ («вираж»); стойко (на протяжении 4–5 лет) сохраняющуюся реакцию с инфильтратом 12 мм и более; резкое усиление чувствительности к туберкулину (на 6 мм и более) в течение одного года (у туберкулиноположительных детей и подростков); постепенное, в течение нескольких лет, усиление чувствительности к туберкулину с образованием инфильтрата размерами 12 мм и более [3].

Первая положительная реакция на туберкулин у ранее привитого ребенка в возрасте 2–3 лет может быть проявлением поствакцинальной аллергии. За такими детьми устанавливается динамическое наблюдение с проведением повторной туберкулинодиагностики через 3 мес [3].

Григорьева О.П. 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д.2. Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, кафедра факультетской педиатрии. Тел. 821-44-20, E-mail: grigoreva.83@mail.ru

У детей и подростков с туберкулезной инфекцией установлены дефекты клеточного и гуморального звеньев иммунитета [4, 5].

Патология почек у детей с туберкулезной инфекцией

В последние годы редко предметом специального исследования являлось изучение особенностей поражения почек у детей с туберкулезной инфекцией [6–8].

По результатам клинико-эпидемиологического исследования среди инфицированных и больных туберкулезом детей, Т.К. Рогацевич (2005) выявлен в 9% случаев мочевого синдром, характеризующийся абактериальной лейкоцитурией или ее сочетанием с микрогематурией и протеинурией, что свидетельствует о развитии интерстициального нефрита [9]. Доказано, что одной из причин развития хронического абактериального тубулоинтерстициального нефрита является инфицирование микобактериями туберкулеза [9, 10].

В классификации тубулоинтерстициального нефрита (ТИН), обусловленного инфекцией, U.S. Alon (2009) выделил ТИН, ассоциированный с *M. tuberculosis*, обусловленный токсическим воздействием на тубулоинтерстициальную ткань почек (табл. 1) [11].

В возникновении тубулоинтерстициального нефрита у детей, инфицированных МБТ, имеет значение воздействие на эпителий канальцев токсинов или самого возбудителя. Опасность развития ТИН появляется у детей со сроком инфицирования МБТ от 3 лет и более [8, 11–13].

У инфицированных МБТ детей наблюдается скрытая нефропатия в форме изолированного мочевого синдрома [8]. 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 у детей выявляется еще до начала проведения курса противотуберкулезного лечения [8].

Морфологические изменения, развивающиеся в почках, являются неспецифическими, 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 [12]. Изолированный мочевого синдром у инфицированных туберкулезом детей является

выражением тубулоинтерстициального процесса [7, 13].

В раннем периоде первичной туберкулезной инфекции у 33% детей возникают изменения в моче в виде альбуминурии, эритроцитурии, лейкоцитурии [13]. У детей, инфицированных МБТ, нефропатия сопровождается симптомами хронической интоксикации, микрополиаденией (80%), артериальной гипотензией (58%), формированием микросоматического дисгармоничного типа физического развития (73%), абактериальной лимфомоноци-

Таблица 1

Классификация тубулоинтерстициального нефрита, ассоциированного с инфекцией (U.S. Alon, 2009)

<i>Инфекции почечной паренхимы (возбудитель определяется в интерстиции)</i>	
Бактерии	
Leptospira spp.	
Mycobacteria	
Различные виды, обычно связанные с пиелонефритом	
Вирусы	
Adenovirus	
Cytomegalovirus	
Hantaviruses	
Polyoma virus (BK type)	
Грибы	
Histoplasma	
Риккетсии	
Rickettsia diaporica (Q fever)	
Rickettsia rickettsii	
<i>Реактивный (абактериальный) интерстициальный нефрит (возбудитель в интерстиции отсутствует)</i>	
Бактерии	
Brucella spp.	
Corynebacterium diphtheria	
Francisella tularensis	
Гемолитический стрептококк группы A	
Legionella pneumophila	
Mycoplasma hominis	
Salmonella typhi	
Streptococcus pneumoniae	
Treponema pallidum	
Yersinia pseudotuberculosis	
Вирусы	
Вирус Эпштейн-Барра	
Вирус гепатита В	
Вирус иммунодефицита человека (ВИЧ)	
Вирус эпидемического паротита	
Rubella virus (toxa virus)	
Rubeola virus (paramyxovirus)	
Паразиты	
Аскарида	
Leishmania donovani	
Toxoplasma gondii	
Другое	
Болезнь Kawasaki	

тарной лейкоцитурией и микроэритроцитурией [8]. 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, минимальных – к 6 годам инфицирования МБТ [8].

Отличительной чертой изменений, возникающих в почках при туберкулезной инфекции, является быстрое обратное их развитие под влиянием противотуберкулезной терапии. Для нефропатий туберкулезной этиологии характерно постепенное развитие, совпадающее с появлением чувствительности к туберкулину, лимфомоноцитарная или смешанная лейкоцитурия, с гематурией и/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–Йенсена [6–8, 13, 14].

У инфицированных МБТ детей с интерстициальным нефритом присоединение вторичной инфекции вызывает развитие клинической картины пиелонефрита [6, 9, 13].

При туберкулезной инфекции у детей описано развитие *гломерулонефрита с НС* с различными морфологическими вариантами. На ассоциацию туберкулеза легких и НС, обусловленного мембранозной нефропатией, указывают J.L. Rodriguez-Garcia и соавт. [15]. А. Meurier и соавт. [16] отмечали подобное сочетание при мембранозно-пролиферативном гломерулонефрите. У инфицированных МБТ детей, имеющих дефекты клеточного и гуморального звеньев иммунитета, могут развиваться вирус-ассоциированные гломерулонефриты [17, 18].

При отсутствии своевременной диагностики или лечения инфицирования микобактериями туберкулеза у детей и взрослых возможно развитие *нефротуберкулеза*. В настоящее время удельный вес туберкулеза почек у детей и подростков составляет около 3–5% среди всех внелегочных форм туберкулеза [19]. В соответствии с принятой клинической классификацией туберкулеза почек различают:

1. туберкулез паренхимы почек (паренхиматозный туберкулез почек) – инфильтративная (недеструктивная) форма;
2. туберкулез почечного сосочка (папиллит) – ограниченно-деструктивная форма;
3. кавернозный туберкулез почек – деструктивная форма;
4. туберкулезный пионефроз;
5. посттуберкулезные изменения: пиелонефрит, гидрокаликоз, гидронефроз, пузырно-мочеточниковый рефлюкс, микроцистис [6, 14, 19–22].

Нефротуберкулез у детей в последние годы имеет следующие 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 [6, 7, 12, 22–24]. По данным J.B. Eastwood, C.M. Corbishley, J.M. Grange (2001) типичная клиническая картина нефротуберкулеза встречается менее чем у 10% пациентов.

У подростков 15–17 лет деструктивные формы нефротуберкулеза составляют около 35–40% случаев. У детей до 14 лет, 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%) [19]. При ранних недеструктивных формах нефротуберкулеза излечение наступает в 100% у больных, функция почек не нарушается [6].

Амилоидоз – системный патологический процесс, связанный с накоплением и отложением в межклеточной ткани и стенках сосудов сложного фибриллярного белка – АА-амилоида с преимущественным поражением почек. В патогенезе АА-амилоидоза ведущую роль имеют амилоидогенные свойства сывороточного предшественника амилоида – SAA – острофазового белка, продуцируемого в ответ на воспаление под влиянием стимулов антигенной и неантигенной природы [25, 26]. Хронический воспалительный процесс способствует усиленному синтезу SAA и поддержанию его высокой концентрации в крови длительное время, что инициирует процесс образования фибрилл АА-амилоида в тканях и может привести к развитию вторичного АА-амилоидоза с поражением почек [27–29].

У пациентов с нефропатическим амилоидозом различают 4 стадии: латентную, протеинуриче-

скую, нефротическую и азотемическую [30, 31]. Амилоид откладывается в клубочках почек вначале в мезангии, затем вдоль базальной мембраны. Отложение амилоида в клубочке приводит к появлению протеинурии, уровень которой зависит не столько от величины отложения амилоида, сколько от деструкции ножек и самих клеток подоцитов. Вовлечение интерстиция приводит к ранней почечной недостаточности [30].

Л.Н. Кочубей (1993) у больных туберкулезом выявлено развитие вторичного амилоидоза почек, протекающего с нефротическим синдромом (НС) [32]. Имеется описание развития вторичного амилоидоза с клиникой НС у ребенка с комбинированным врожденным иммунодефицитом с сочетанием туберкулезной, микотической (кандидоз, аспергиллез), вирусной инфекцией [33].

В XIX веке и первой половине XX века частой причиной амилоидоза являлись ревматоидный артрит, туберкулез. В настоящее время во фтизиатрической практике амилоидоз почек встречается редко, только как осложнение нелеченных деструктивных форм туберкулеза легких у подростков и взрослых [30,34].

К. Sampathkumar, Y.S. Sooraj, A.R. Mahaldar и соавт. (2009) описывают ассоциацию редкой формы ТИН – гранулематозного интерстициального нефрита с острым повреждением почек (ОПП) у 17-летнего пациента с нефротуберкулезом. При гистологическом исследовании подтверждено наличие гранулематозного интерстициального нефрита, а также выявлена ДНК микобактерий туберкулеза. В результате заместительной почечной терапии (11 сеансов гемодиализа), противотуберкулезной и стероидной терапии у пациента достигнуты ремиссия заболевания, восстановление функции почек [35].

P.J. Nourse, M.F. Cotton, W.D. Bates (2010) указывают на ассоциацию туберкулеза легких, патологии почек и ВИЧ-инфекции у детей. Авторами проведено 12 биопсий почки и посмертных исследований у ВИЧ-инфицированных детей. В 4 случаях по данным клинической картины, гистологического исследования подтверждена роль туберкулезной инфекции в возникновении нефрологической патологии. Все четверо пациентов имели нелеченный диссеминированный туберкулез (МБТ+), протеинурию, достигающую уровня нефротического синдрома и гипоальбуминемию. У троих из пациентов развилась почечная недостаточность. Характерной особенностью почечных биоптатов являлось наличие тяжелых интерстициальных воспалительных инфильтратов и мезангиальной пролиферации. Интерстициальные гранулемы выявлены у одного

пациента. Авторы отметили положительную динамику в результате противотуберкулезной терапии (протеинурия исчезла, функция почек восстановилась) у всех пациентов [36].

Нефротоксичность противотуберкулезных препаратов

С целью активного выявления туберкулеза в Российской Федерации проводится ежегодное массовое обследование взрослых методом флюорографии, детей – с помощью туберкулинодиагностики [3, 37–39]. Для оценки активности туберкулезной инфекции у детей возможно использование современных диагностических препаратов отечественного производства – Диаскинтест® или зарубежного аналога, тест in vitro – IGRA (Interferon-gamma release assay), в 2 коммерческих версиях: QuantiFERON и ELISPOT (Enzyme-linked immunosorbent spot) [40–44].

Превентивная терапия, применяющаяся в России с 1962 года, является одним из наиболее эффективных методов предупреждения развития туберкулеза у детей и подростков [3]. Применение противотуберкулезных препаратов с профилактической целью снижает вероятность заболевания туберкулезом в 5–7 раз [45]. Противотуберкулезные препараты подразделяются на основные и резервные. К основной группе препаратов (препараты первого ряда) относят изониазид, рифампицин, пиразинамид, этамбутол, стрептомицин. Их назначают в виде отдельных или комбинированных лекарственных форм [3, 46].

Препаратами второго ряда являются: циклосерин, офлоксацин, ципрофлоксацин, амикацин, канамицин, капреомицин, протионамид, этионамид, ПАСК (парааминосалициловая кислота). В группу резервных препаратов входят рифабутин, клоfazимин, кларитромицин, амоксициллин, фтивазид, флуренизид, флоримицин, тиаоацетазон [3, 46].

Детям и подросткам, инфицированным туберкулезом, при лечении большими дозами стероидных гормонов в связи с различными неспецифическими заболеваниями химиопрофилактика осуществляется одним курсом. При необходимости продолжения терапии неспецифического заболевания поддерживающими дозами стероидных гормонов химиопрофилактика не проводится [6, 39, 47].

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 [48].

По степени токсичности противотуберкулезные препараты варьируют между собой, но все они относятся к категории лекарств с умеренным влиянием на организм больного. При проведении превентивного лечения возможно развитие побочных реакций. Вследствие нефротоксичности наиболее часто развиваются аллергические дерматозы, эозинофилия, диспепсические расстройства, увеличение печени, поражение почек [49–52].

Повреждение почек может возникать в результате прямого токсического действия нефротоксического препарата и/или его метаболитов. Токсическое поражение почек развивается преимущественно в канальцевой и интерстициальной системе (острый канальцевый некроз, интерстициальный отек) [11, 53]. Отрицательное влияние противотуберкулезных препаратов на почки связано с рядом факторов.

1. Во-первых, многие из них выводятся через почки и в канальцевой системе создают очень высокие концентрации.

2. В почках происходят метаболизм и биотрансформация некоторых препаратов. Чаще при этом образуются нетоксичные продукты, но иногда – более токсичные, чем исходные.

3. Возникающие при применении любого противотуберкулезного препарата аллергические реакции могут стать причиной поражения почек [50–55]. Развитие аллергической реакции 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 [1, 51]. Одним из вариантов токсико-аллергической реакции с пора-

Таблица 2

Лекарственные препараты, способные вызвать острый тубулоинтерстициальный нефрит (U.S. Alon, 2009) [11]

<i>Противосудорожные препараты</i>	Цефатаксим	Норфлоксацин	Клофибрат
Карбамазепин	Цефокситин	p - Аминсалициловая кислота	Клозапин
Фенобарбитал	Цефтриаксон	Пиромидиновая кислота	Коумадин
Ламотригин	Цефалексин	Полимиксина сульфат	Кокаин
Фенитоин	Цефалоридин	Рифампин	Креатин
Вольпраат натрия	Цефалотин	Спирамицин	Циклоспорин
<i>Противовоспалительные препараты и анальгетики</i>	Цефрадин	Сульфонамиды	Цитозин – Арабинозид
Беноксапрофен	<i>Пенициллины и производные</i>	Сульфадиазин	Диазепам
Диклофенак	Амоксициллин	Триметапим – сульфаметоксазол	Доксепин
Дифлунизал	Ампициллин	Тетрациклины	Этанерцепт
Фенопрофен	Карбенициллин	Миноциклин	Этамбутол
Флоктафенин	Клоксациллин	Ванкомицин	Галоперидол
Глафенин	Флоксациллин	Диуретики	Героин
Ибупрофен	Метициллин	Хлорталидон	Фитопрепараты
Индометацин	Мезлоциллин	Этакриновая кислота	Имипрамин
Кетопрофен	Нафциллин	Фуросемид	Интерлейкин 2
Мефенаминовая кислота	Оксациллин	Тиазиды	Месалазин
Напроксен	Пенициллин G	Тикриунафен	Омепразол
Нифлуминовая кислота	<i>Другие антибиотики</i>	Тиениливая кислота	Памидронат
Феназон	p - Ацикловир	Триамтерен	Пантопразол
Фенилбутазон	Азитромицин	Другие препараты	Феназон
Пироксикам	Азтреонам	Алдомет	Фениндион
Рофекоксиб	Хлорамфеникол	Аллопуринол	Фенилпропаноламин
Сульфасалазин	Ципрофлоксацин	Амлодипин	Пропранолол
Сульфинпиразон	Кларитромицин	Амфетамины	Пропилтиурацил
Сулиндак	Клотримазол	Анти - CD ₄ антитела	Хинин
Супрофен	Эритромицин	Аспирин	Рентгенконтрастные препараты
Толметин	Гентамицин	Азитоприн	Ранитидин
Зомепирак	Индинавир	Бевацизумаб	Рекомбинантный интерферон
Лактамные антибиотики	Изониазид	Каптоприл	Стрептокиназа
<i>Цефалоспорины</i>	Линкомицин	Хлорпротиксен	
Цефаклор	Лоракарбеф	Циметидин	

жением почек является развитие тубулоинтерстициального нефрита [8, 10, 56–58]. В зависимости от дозы и длительности воздействия противотуберкулезного препарата развивается острый или хронический ТИН (табл. 2) [59].

Лекарственно-индуцированный острый ТИН характеризуется отеком, эозинофильной инфильтрацией, образованием гранул в интерстиции, отложением иммунных комплексов на базальной мембране канальцев [11, 57, 60]. ТИН 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 острого повреждения почек [11]. Фактором риска развития хронического ТИН лекарственной этиологии является аллергическая предрасположенность организма [60].

Выделяют четыре механизма развития аллергических реакций при тубулоинтерстициальном нефрите лекарственной этиологии:

1. цитотоксический;
2. иммунокомплексный;
3. реактивный,
4. клеточный [56].

При цитотоксическом механизме происходит повреждение базальной мембраны канальцев, приводящее к высвобождению аутоантигенов, попаданию их в кровь с дальнейшей выработкой аутоантител (аутоиммунный механизм). Кроме того, лекарственные препараты могут играть роль гаптенов и, фиксируясь на базальной мембране канальцев, придавать ей новые антигенные свойства, вызывая выработку и отложение антител (иммунологически опосредованная цитотоксичность). Образованные антитела (IgG) откладываются линейно вдоль базальной мембраны канальцев и в интерстиции, вызывая активацию системы комплемента и повреждение клеток, с развитием клеточной инфильтрации и отека интерстиция.

Иммунокомплексный механизм: формирование иммунных комплексов может происходить как в циркуляторном русле, так и *in situ*. Соответственно отложение иммунных комплексов может происходить не только вдоль базальной мембраны канальца, но периваскулярно и в интерстиции. Отложение иммунных комплексов приводит к активации системы комплемента, клеточной деструкции канальцев и эндотелия сосудов, лимфогистиоцитарной инфильтрации, изменению базальной мембраны канальцев, развитию фиброза [61].

Развитие воспаления при реакции гиперчувствительности немедленного типа обусловлено повышенной выработкой IgE, при этом почка выступает в качестве «шокового органа». Как правило, при этом механизме имеют место другие проявления атопии (сыпь, эозинофилия), инфильтрация интерстиция развивается в основном за счет эозинофилов [62].

В основе клеточного механизма лежит накопление пула сенсibilизированных к антигенам канальцев Т-лимфоцитов-киллеров, инфильтрация ими интерстиция и развитие реакции гиперчувствительности замедленного типа [63].

Возможно развитие мембранозной нефропатии с неполным НС (без отеков), ассоциированной с нефротоксичностью лекарственных препаратов [53, 64]. Развитие нефротоксичности зависит от дозы и длительности применения противотуберкулезных препаратов, от функционального состояния почек. Развитие НС возможно как после однократного приема лекарств, так и в результате продолжительного лечения. НС, вызванный ксенобиотиками, либо проявляется изолированной протеинурией с постепенно развивающейся полной клинической картиной, либо развивается бурно – с выраженными отеками, протеинурией, гипоальбуминемией. Лекарственная нефропатия может протекать с сохранением функции почек или с развитием ОПП [53, 54, 64, 65].

Степень тяжести ОПП у детей оценивают по классификации *p-RIFLE* [66].

Высокий риск 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 (табл. 3) [51, 53]. Как видно из классификации, представленной G.A. Porter, B.F. Palmer, W.L. Henrich (2003), аминогликозиды, рифампицин индуцируют развитие острого канальцевого некроза, цiproфлоксацин, рифампицин – острого интерстициального нефрита [53].

При проведении терапии с использованием антибиотиков из группы аминогликозидов поражение почек возникает у больных в 8–26% [69].

Аминогликозиды выделяются почками в неизменном виде, их нефротоксичность связана с прямым клеточным тубулотоксическим действием [67]. Кроме того, аминогликозиды накапливаются в эпителиальных клетках проксимальных канальцев почек, вызывая разрушение лизосом, нарушение функции ферментных систем (Na^+ - K^+ -

Таблица 3

Классификация лекарственных препаратов, вызывающих ОПП, по патофизиологическим механизмам (G.A. Porter, B.F. Palmer, W.L. Henrich, 2003) [53]

Вид почечного повреждения	Лекарства, вызывающие ОПП
Преренальное ОПП	НПВП, ингибиторы АПФ, циклоспорин А, норэпинефрин, антагонисты рецепторов ангиотензина-II, диуретики, интерлейкины, кокаин, митомицин-С, такролимус, эстроген, хинин
Острый канальцевый некроз	Антибиотики: аминогликозиды , цефалоспорины, амфотерицин В, рифампицин , ванкомицин, фоскарнет, пентамидин НПВП, контрастные препараты, ацетаминофен, циклоспорин А, цисплатин, иммуноглобулины, декстран, мальтоза, маннитол, сахароза, тяжелые металлы
Острый интерстициальный нефрит	Антибиотики: ципрофлоксацин , метициллин, бензилпенициллин, ампициллин, цефалоспорины, оксациллин, рифампицин НПВП, в том числе глафенин, ацетилсалициловая кислота, напроксен, фенопрофен, фенилбутазон, пироксикам, толметин, зомепирак, рентгенконтрастные препараты, сульфаниламиды, тиазиды, фенитоин, фуросемид, аллопуринол, циметидин, омепразол, фениндион
Канальцевая обструкция	Сульфаниламиды, метотрексат, метоксифлуран, глафенин, триамтерен, ацикловир, этиленгликоль, ингибиторы протеаз
Гиперчувствительные ангииты	Бензилпенициллин, ампициллин, сульфаниламиды
Тромботическая микроангиопатия	Митомицин С, циклоспорин А, оральные контрацептивы

АТФазы, простагландинсинтетазы, дыхательных ферментов), перестройку в базальной мембране и митохондриях, увеличивают количество свободных радикалов и способствуют перекисному окислению липидов в почечной коре. Они также могут снизить клубочковую фильтрацию и стимулировать пролиферацию мезангиальных клеток и апоптоз, уменьшая тотальное количество клеток [59, 65, 68]. Возникает клиническая картина, которая в одних случаях характеризуется высокой лихорадкой, аллергической сыпью, крапивницей, артралгией. В других случаях развиваются только ренальные дисфункции, без аллергических проявлений. Возможно развитие неполного синдрома Фанкони при лекарственном ТИН [11, 53, 64]. Осложнение носит обратимый характер, если не наслаивается на уже имеющуюся патологию почек. Острый канальцевый некроз формируется у 5–25% больных и является одним из характерных осложнений терапии аминогликозидами. Характерно отсутствие ярких клинических проявлений, чаще наблюдаются умеренная олигурия, гипостенурия с потерей натрия с мочой, минимально выражен мочевого синдром (следовая протеинурия, микрогематурия), нередко встречается сочетанное поражение внутреннего уха с потерей слуха [69, 70]. ОПП развивается чаще на 5-е сутки лечения аминогликозидами [65]. 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 [53, 65, 71].

При приеме канамицина и амикацина нефротоксичность возникает в 5–20% случаев [51]. Характерны микрогематурия, микроальбуминемия, снижение скорости клубочковой фильтрации, концентрационной способности почек. В ряде случаев может быть тубулярный некроз с развитием ОПП [60]. 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 сообщения о развитии интерстициального нефрита, некроза почечных канальцев при терапии рифампицином [60, 72–74].

Лекарственные препараты, которые применяют у детей с туберкулезной инфекцией, могут провоцировать другие повреждения почек. Препараты первого ряда пиразинамид в редких случаях может вызывать развитие миоглобинурической почечной недостаточности вследствие рабдомиолиза [55]. В 25% у 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 [54, 75, 76].

При длительной противотуберкулезной химиотерапии возможно развитие кандидомикоза почек и мочевыводящих путей [51]. Высокий риск поражения почек имеют пациенты, получающие комбинированную химиотерапию несколькими противотуберкулезными препаратами [75, 76]. Частота отрицательного действия основных противотуберкулезных препаратов составляет от 7,7 до 61,3% [50].

Сообщается о развитии первичного туберкулезного гранулематозного тубулоинтерстициального нефрита в трансплантированной почке [77], посттрансплантного туберкулеза [77, 78]. В педиатрической почечной трансплантации среди инфекционных осложнений туберкулезной этиологии чаще описывается туберкулезная инфекция с поражением легких и лимфатических узлов [79].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Данные обзора литературы свидетельствуют о этиопатогенетических, клинко-морфологических особенностях нефропатий у детей, инфицированных микобактериями туберкулеза. Проявлениями поражения почек у детей с туберкулезной инфекцией являются тубулоинтерстициальный нефрит, гломерулонефрит, острое повреждение почек, вторичный нефропатический АА-амилоидоз, прогрессирующий с течением времени в терминальную уремию. В редких случаях формируется нефротуберкулез.

Прогностическое значение имеет ранняя диагностика специфической туберкулезной инфекции и патологии почек у детей. Стратегия терапии определяется характером патологии почек и состоянием функции почек у детей, контактных с больным туберкулезом или с ранней туберкулезной интоксикацией, хронической туберкулезной интоксикацией, с легочными или внелегочными формами туберкулеза и осуществляется совместно фтизиоурологом, педиатром-нефрологом, фтизиатром.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Перельман МИ, Богадельникова ИВ. *Фтизиатрия: учебник* / – 4-е изд. перераб. и доп. ГЭОТАР-Медиа, М., 2010; 448
2. Международная статистическая классификация болезней и проблем, связанных со здоровьем (X пересмотр ВОЗ, 1989, Женева). Класс XIV. Раздел болезней мочеполовой системы. (N00- N99).
3. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 21 марта 2003 г. «О совершенствовании противотуберкулезных мероприятий в Российской Федерации» № 109
4. Тюлькова ТЕ, Корначёв АС, Чугаев ЮП и др. Клинко-иммунологические особенности у детей с выражением туберку-

линовых проб в зависимости от установленного контакта с бактериовыводителем. *Туб и бол легких* 2010; 1: 25 – 30

5. Мордовская ЛИ, Владимирский МА, Аксенова ВА. Иммунологические показатели как критерии оценки активности туберкулезного процесса у инфицированных микобактериями туберкулеза и больных туберкулезом легких детей и подростков. *Бюллетень ВЧЦ СО РАМН* 2011; 2(78): 206 – 208

6. Абрамцева ЕП, Ариэль БМ, Баринев ВС и др. *Внелегочный туберкулез: Руководство для врачей*. Фолиант, СПб., 2000; 560

7. Абрамцева ЕП, Долинина ЕП. Особенности туберкулеза мочевой системы у детей на современном этапе. Тезисы докладов научно-практической конференции «Туберкулез у детей и подростков в современных условиях» (Санкт-Петербург, 2001). СПб., 2001; 45 – 46

8. Рогацевич ТК. Морфологические изменения в почках при нефропатиях в зависимости от длительности инфицирования детей микобактериями туберкулеза. *Нефрология и диализ* 2005; 4(7): 474 – 477

9. Коровина НА, Захарова ИН. Лечение хронического тубулоинтерстициального нефрита у детей. *Педиатрия* 2008; 3: 86 – 90

10. Коровина Н.А. Тубулоинтерстициальный нефрит. В: Игнатова МС, ред. *Детская нефрология: Руководство для врачей*, 3-е изд. ООО «Медицинское информационное агентство», М., 2011; 480-501

11. Alon US. Tubulointerstitial nephritis. In: Avner ED, Harmon WE, Niaudet P, Yoshikawa N, eds. *Pediatric Nephrology*, 6th ed. Heidelberg: Springer, Berlin, 2009; 2(7):1081-1098

12. Рогацевич ТК. Характер нарушений почечных функций при нефропатиях, ассоциированных с латентной туберкулезной инфекцией, у детей. *Педиатрия* 2004; 3: 48 – 55

13. Езерский РФ, Белых ИН, Боженев ЮА. Токсико-аллергический (интерстициальный) нефрит у инфицированных туберкулезом детей и его отличия от нефротуберкулеза и пиелонефрита. *Педиатрия* 1981; 10: 31-34

14. Зубань ОН. Особенности клинического течения и диагностики туберкулеза почки и мочеточника. *Туб и бол легких* 2013; 4: 33 – 36

15. Rodriguez – Garcia JL, Fraile G, Mampaso F, Teruel JL. Pulmonary tuberculosis associated with membranous nephropathy. *J. Nephron* 1990; 55: 218-219

16. Meyrier A, Valensi P, Sebaoun J. Mesangio – capillary glomerulonephritis and the nephrotic syndrome in the course of disseminated tuberculosis. *J. Nephron* 1988; 49: 341-342

17. Нечепоренко НВ, Калинина НМ, Савенкова НД. Гломерулонефриты, ассоциированные с вирусной инфекцией у детей и подростков. *Нефрология* 2010; 2(14): 35 - 45

18. Григорьева ОП, Савенкова НД, Лозовская МЭ. Клинко-морфологические и иммунологические особенности хронического гломерулонефрита у детей, инфицированных микобактериями туберкулеза. *Материалы межрегиональной научно-практической конференции врачей – педиатров с международным участием «Проблемы питания, диагностики и лечения детей с соматической патологией»* (Харьков, 28 марта 2013). Харьков, 2013; 25

19. Васильев АВ. *Внелегочный туберкулез*. Фолиант, СПб., 2000; 320 – 332

20. Попкова ГГ, Аксенова ВА. Клинко-эпидемиологическая характеристика туберкулеза почек у детей и подростков. *Проб туб и бол легких* 2003; 1: 39 – 42

21. Сигаев АТ, Батыров ФА, Рахматуллин РР, Нерсисян АА. Функциональное состояние почек у больных с туберкулезом мочеполовой системы по данным радиоизотопного исследования. *Туб и бол легких* 2009; 11: 36 – 39

22. Eastwood JB, Corbishley CM, Grange JM. Tuberculosis and the kidney. *J Am Soc Nephrol* 2001; 12: 1307-1314

23. Хакимов МА. Организация раннего выявления нефротуберкулеза в группах риска. *Проб туб и бол легких* 2007; 9: 44 – 46

24. Чеботарева АА, Чеботарева ТВ, Облогина ЛИ и др. Методы выявления и клиническая характеристика внелегоч-

- ного туберкулеза у детей из групп риска. *Проб туб и бол легких* 2008; 4: 11 – 17
25. Шишкин АН. Амилоидные болезни. *Медицина XXI век* 2008; 9(10): 44-51
 26. Obici L, Raimondi S, Lavatelli F. et al. Susceptibility To AA amyloidosis in rheumatic diseases: a critical overview. *Arthritis & Rheumatism* 2009; 61(10): 1435-1440
 27. Verine J, Mourad N, Desseaux K. et al. Clinical and histological characteristics of renal AA amyloidosis: a retrospective study of 68 cases with a special interest to amyloid- associated inflammatory response. *Hum Pathol* 2007; 38(12): 1798-1809
 28. Nakamura T. Clinical strategies for amyloid AA amyloidosis secondary to rheumatoid arthritis. *Mod Rheumatol* 2008; 18(2): 109-118
 29. Rumjon A, Coats T, Javadi MM. Review of eprodisate for the treatment of renal disease in AA amyloidosis. *Int J of Nephrol and Renovascular disease* 2012; 5: 37-43
 30. Саркисова ИА. Ревматоидный артрит как ведущая причина развития вторичного АА-амилоидоза (обзор литературы). *Нефрология и диализ* 2006; 1(8): 15-24
 31. Potysova Z, Merta M, Tesar V. et al. Renal AA amyloidosis: survey of epidemiologic and laboratory data from one nephrology centre. *Int Urol Nephrol* 2009; 41: 941-945
 32. Кочубей ЛН, Виноградова ОМ, Серов ВВ, Васильева НА. Прогноз и выживаемость больных вторичным амилоидозом (анализ 146 случаев). *Тер. арх.* 1993; 6:48-54
 33. Савенкова НД, Папаян АВ. *Нефротический синдром в практике педиатра: Руководство для врачей.* Эскулап, СПб., 1999; 183-184
 34. Коколина ВФ, Румянцева АГ. *Практическое руководство по детским болезням.* 2-е издание исп. и доп. Медпрактика, М., 2010; 6: 736
 35. Sampathkumar K, SoorajYS, Mahaldar AR. et al. Granulomatous interstitial nephritis due to tuberculosis-a rare presentation. *Saudi J Kidney Dis Transpl* 2009; 20(5): 842-845
 36. Nourse JP, Cotton MF, Bates WD. Renal manifestations in children co-infected with HIV and disseminated tuberculosis. *Pediatr Nephrol* 2010; 25(9): 1759-1763
 37. Федеральный закон «О предупреждении распространения туберкулеза в Российской Федерации» от 18 июня 2001г. № 77
 38. Бородулина ЕА, Бородулин БЕ и др. Туберкулиновые пробы и их сравнительная оценка. *Туб и бол легких* 2010; 8: 13 – 17
 39. Барышников ЛА, Каткова ЛИ, Вдовенко СА и др. Профилактика и активное выявление туберкулеза у детей и подростков в условиях общей лечебной и противотуберкулезной службы. *Педиатрия* 2010; 4(89): 54 – 58
 40. Аксенова ВА. Выявление туберкулеза и тактика диспансерного наблюдения за лицами из групп риска по заболеванию туберкулезом с использованием препарата «Диаскинтест®» (аллерген туберкулезный рекомбинантный). *Туб и бол легких* 2010; 2: 13- 19
 41. Овсянкина ЕС, Губкина МФ, Ершова НГ, Кобулашвили МГ. Опыт применения нового кожного теста (Диаскинтеста) для диагностики туберкулеза органов дыхания у детей и подростков в туберкулезном отделении. *Туб и бол легких* 2010; 1: 16 – 19
 42. Кузьмина ИК, Губкина МФ. Алгоритм обследования детей с гиперергической чувствительностью к туберкулину. *Туб и бол легких* 2010; 1: 20 – 24
 43. Салина ТЮ, Морозова ТИ. Иммунологические методы в дифференциальной диагностике. *Туб и бол легких* 2011; 11: 50 – 53
 44. Слогодская ЛВ, Кочетков ЯА, Иванова ДА и др. Сравнительные результаты кожного теста с препаратом, содержащим рекомбинантный белок CFP-10-ESAT-6, и лабораторного теста QUANTIFERON. *Материалы Всероссийской научно-практической конференции «Совершенствование медицинской помощи больным туберкулезом»* (Санкт-Петербург 2011). СПб., 2011; 379 – 381
 45. Тюлькова ТЕ, Корначёв АС, Чугаев ЮП и др. Клинико-иммунологические особенности у детей с выражением туберкулиновых проб в зависимости от установленного контакта с бактериовыделителем. *Туб и бол легких* 2010; 1: 25 – 30
 46. Баласанянц ГС, Суханов ДС, Айзиков ДЛ. *Побочные действия противотуберкулезных препаратов и методы их устранения: Учебное пособие.* Тактик-Студио, СПб., 2011; 8-14
 47. Кульчавеня ЕВ, Брижатюк ЕВ, Фатеев СП и др. Лечение больных туберкулезом мочеполовой системы. *Туб и бол легких* 2010; 11: 52 – 56
 48. Король ОИ, Лозовская МЭ, Пак ФП. *Фтизиатрия: Справочник.* Питер, СПб., 2010; 165-188
 49. Михайлов ИБ, Маркова ИВ. *Медикаментозные осложнения и пути их устранения.* ДИЛЯ, СПб., 2004; 260-268
 50. Мишин ВЮ, Чуканов ВИ, Григорьев ЮГ. *Побочное действие противотуберкулезных препаратов при стандартных и индивидуализированных режимах химиотерапии.* Компьютербург, М., 2004; 94 – 119
 51. Мишин ВЮ. *Медикаментозные осложнения комбинированной химиотерапии туберкулеза легких.* ООО «Медицинское информационное агентство», М., 2007; 248
 52. Краснова ТН, Сагинова ЕА. Лекарственные поражения почек. *Врач* 2007; 6: 27-29
 53. Porter GA, Palmer BF, Henrich WL. Clinical relevance. In: DeBroe ME, Porter GA, Bennett WM, Verpooten GA, eds. *Clinical nephrotoxins: Renal injury from drugs and chemicals*, 2nd ed. Dordrecht: Kluwer Academic, 2003; 3 - 20
 54. Михайлов ИБ. *Основы фармакотерапии детей и взрослых: руководство для врачей.* Сова, СПб., 2005; 661- 667
 55. Фещенко ЮИ, Черенько СА, Мальцев ВИ и др. Оценка значимости побочных реакций противотуберкулезных препаратов при лечении туберкулеза. *Укр мед журн* 2008; 3 (65): 117 – 125
 56. Вербицкий ВИ, Малкоч АВ. Тубулоинтерстициальный нефрит. В: Таболин ВА, Бельмер СВ, Османова ИМ, ред. *Нефрология детского возраста.* ИД Медпрактика-М, М., 2005; 288-305
 57. Папаян АВ, Овсянникова ЕМ, Савенкова НД, Кошелева ЛН. Тубулоинтерстициальный нефрит. В: Папаян АВ, Савенкова НД, ред. *Клиническая нефрология детского возраста: Руководство для врачей.* Левша. Санкт-Петербург, СПб., 2008; 431-440
 58. Мухин НА. Острый тубулоинтерстициальный нефрит. *Клин нефрология* 2011; 3: 16-21.
 59. Куценко СА. Нефротоксичность. В: Куценко СА, ред. *Основы токсикологии.* Изд. ВМА, СПб., 2002; 367 – 373
 60. Гринштейн ЮИ, Петрова ММ, Кусаев ВВ. *Нефрология. Практическое руководство.* Феникс, Ростов н/Дону, 2006; 126-130
 61. Sekine T, Endou H. Children's toxicology from bench to bed-drug-induced renal injury. Drug transporters and toxic nephropathy in childhood. *J Toxicol Sci* 2009; 34(2): 259-265
 62. Dart RC. *Medical Toxicology*, 3rd ed. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 2004: 1058
 63. Spanou Z, Keller M, Britschgi M et al. Involvement of drug-specific T cells in acute drug-induced interstitial nephritis. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17(10): 2919-2927
 64. Папаян АВ, Савенкова НД. *Клиническая нефрология детского возраста.* Левша. Санкт – Петербург, СПб., 2008; 305- 306
 65. Лозинский ЕЮ. *Клиническая нефрология.* изд. Дальневосточного университета, Владивосток., 2007; 172-179
 66. Plotz FB, Bouma AB, van Wijk JA, Kneyber MC, Bokenkamp A. Pediatric acute kidney injury in the ICU: an independent evaluation of pRIFLE criteria. *Intensive Care Med* 2008; 34: 1713-1717
 67. Patzer L. Nephrotoxicity as a cause of acute kidney injury in children. *Pediatr Nephrol.* 2008; 23(12): 2159-2173.
 68. Рафальский ВВ. Нежелательные лекарственные реакции и взаимодействия при антибиотикотерапии инфекций мочевыводящих путей. *Рус мед журн* 2000; 8(3): 110 – 116
 69. Chesney RW, Jones DP. Nephrotoxins. In: Avner ED, Harmon WE, Niaudet P, Yoshikawa N, eds. *Pediatric Nephrology*, 6th

ed. Heidelberg: Springer, Berlin, 2009; 2(7):1275-1296

70. Andreoli SP. Clinical evaluation of acute kidney injury in children. In: Avner ED, Harmon WE, Niaudet P, Yoshikawa N, eds. *Pediatric Nephrology*, 6th ed. Heidelberg: Springer, Berlin, 2009; 2:1612-1614

71. Чемоданова МА, Савенкова НД. Особенности повреждения почек при острых отравлениях у детей. *Нефрология* 2012; 1(16): 66 - 74

72. Беннет ВМ. Лекарственные средства и почки. В: Витворт ДА, Лоренс ДР, ред. *Руководство по нефрологии* Медицина, М., 2000; 325-342

73. Сингел Н. *Детская нефрология*. Практика, М., 2006; 336

74. Verghese PS, Luckritz KE, Eddy AA. Interstitial nephritis. In Geary DF, Schaefer F, eds. *Comprehensive pediatric nephrology*, 1st ed. Mosby Elsevier, Philadelphia, 2008; 527-538

75. Чуканов ВИ, Каминская ГО, Ливчане Э. Частота и характер побочных реакций при лечении больных туберкулезом легких противотуберкулезными препаратами резервного ряда. *Проб туб и бол легких* 2004; 10: 6-10

76. Чучалин АГ, Авдеев СН, Архипов АА и др. Противотуберкулезные средства. В: Чучалин АГ, ред. *Рациональная фармакотерапия заболеваний органов дыхания: Руководство для практикующих врачей*. Литтера, М., 2004; 166-176

77. Al – Sulaiman MH, Dhar JM, al – Hanasi MK, Haleem A. et al. Tuberculosis interstitial nephritis after kidney transplantation. *Transplantation* 1990; 50: 162-164

78. John GT, Shankar V, Abraham AM. Risk factor for post-transplant tuberculosis. *Kidney Int* 2001; 60(3): 1148-1153

79. Dharnidharka VR, Araya CE. Complications of renal transplantation. In: Avner ED, Harmon WE, Niaudet P, Yoshikawa N, eds. *Pediatric Nephrology*, 6th ed. Heidelberg: Springer, Berlin, 2009; 2(7):1275-1296

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила в редакцию 15.08.2013 г.

Принята в печать 28.11.2013 г.