



ЛЕКЦИИ ДЛЯ ВРАЧЕЙ

УДК 616.61-009.7-053.2

Е.С. ГАСИЛИНА, О.В. БОРИСОВА, Г.В. САНТАЛОВА

Самарский государственный медицинский университет

Роль инфекций в формировании хронической болезни почек у детей

Борисова Ольга Вячеславовна

кандидат медицинских наук, доцент кафедры детских инфекций

443099, г. Самара, ул. Чапаевская, д. 89, кв. 512, тел. 8-927-205-53-79, e-mail: olgaborisova74@mail.ru

В представленной статье показана роль бактериальных, вирусных и персистирующих инфекций в возникновении и формировании хронической болезни почек у детей. Определено, что в настоящее время ведущей причиной инфекционного поражения почек являются вирусные и вирусассоциированные заболевания. Выделено поражение почек как основной и ведущий синдром болезни (ГУС, ГЛПС), как возможное проявление (дифтерия, бруцеллез) и как редкое вовлечение в патологический процесс (ветряная оспа, ОРВИ и др.).

Ключевые слова: хроническая болезнь почек, инфекционные заболевания, вирусассоциированные поражения почек.

E.S. GASILINA, O.V. BORISOVA, G.V. SANTALOVA

Samara State Medical University

The role of infection in the formation of chronic kidney disease in children

In this article shows the role of bacterial, viral and persistent infections in the genesis and formation of chronic kidney disease in children. Determined that currently the leading cause of infection in the kidney is viral and virus associated diseases. Identified as the primary renal disease and a leading syndrome disease (HUS HFRS), as a possible manifestation (diphtheria, brucellosis) and as a rare involvement in the pathological process (chicken pox, ARVD and others).

Keywords: chronic kidney disease, infectious diseases, virus associated kidney disease.

Клинические наблюдения не оставляют сомнений в ведущей роли ряда инфекционных заболеваний в этиологии поражений почек. История вопроса о взаимосвязи между инфекциями и патологией почек уходит далеко в прошлое. Такие выдающиеся интернисты, как Е.М. Тареев, С.П. Боткин, Г.А. Захарьин описывали взаимосвязь между инфекционными заболеваниями и поражением почек. В последнее десятилетие на фоне некоторого снижения роли бактериальных инфекций, как одного из основных этиологических факторов развития хронической болезни почек (ХБП), большое значение в развитии и прогрессировании заболевания отводится различным вирусным инфекциям [1, 2].

По мере использования новых антимикробных препаратов и снижения иммунной защиты, отмечающейся у больших групп человеческой популяции, все более активными становятся вирусы, которые могут присутствовать в латентном состоянии в различных органах человека, в том числе и почках [3]. Исследования С.А. Лоскутовой с соавт. (2003) выявили, что у 42,7% больных с хроническим гломерулонефритом (ХГН)

возникновение нефротического синдрома (НС) связано с перенесенной ОРВИ, корью, ветряной оспой [4]. Заболевания почек могут быть вирусассоциированными или связанными с бактериальной микрофлорой, персистирующей инфекцией. При этом поражение почек встречается как основной и ведущий синдром болезни (ГУС, ГЛПС), как возможное проявление (дифтерия, бруцеллез) и как редкое вовлечение в патологический процесс (ветряная оспа, ОРВИ и др.) [5].

Вирусассоциированные поражения почек

Понятие о вирусассоциированных поражениях почек введено В.В. Длинном в 1993 г., при этом установлена этиологическая или патогенетическая роль вирусной инфекции [6]. Гормонорезистентным нередко оказывается НС, связанный с вирусассоциированным ГН. Причастными к вирусассоциированным поражениям почек ряд авторов считают вирусные гепатиты, некоторые персистирующие вирусные инфекции [6, 7].

Гепатиты. Сравнительно высокая частота развития патологии почек при гепатите объясняется тесной онто-

физиологической, анатомической и функциональной связями между печенью и почками, общностью вегетативной нервной системы, а также наличием анастомозов между системами воротной и почечной вен. Кроме того, имеются данные о гормональной взаимосвязи печени с функцией почек [8]. При повреждении печени возникает необходимость выведения ряда необезвреженных токсических веществ через почки, что требует повышенной работы почек.

В подавляющем большинстве случаев при ассоциации ГН с HBV-вирусной инфекцией имело место бессимптомное или малосимптомное течение гепатита, проявляющееся преимущественно в виде изолированного повышения активности трансаминаз. Отмечена зависимость между клинической активностью ГН и титром антител вируса гепатита В (HBV), сероконверсией антител против HBeAg, а также уровнем специфических циркулирующих иммунных комплексов, содержанием антигенов HBV в почечной ткани [9].

Корреляция HBsAg-емии у детей, страдающих гломерулонефритом, представленным мембранозной нефропатией, варьирует от 80% в гиперэндемичных регионах (Китай, Африка) до 40-60% в регионах со средней эндемичностью (Италия, Франция) [10]. В низкоэндемичных зонах (Северная Европа, Северная Америка, Англия, Австралия) HBV-инфекция определяется у менее 20% больных мембранозной нефропатией [11]. В нашей стране частота поражения почек при хронических диффузных заболеваниях печени HBV-генеза у взрослых составляет 14% (12,6% — ХГН, 1,4% — хронический тубулоинтерстициальный нефрит — ХТИН) [12].

Согласно исследованиям В.В. Длина (2004), для гломерулонефрита, ассоциированного с HBV-вирусной инфекцией, характерны:

- высокая частота обострений;
- НС со смешанным мочевым синдромом у большей части больных;
- более частое развитие среди мальчиков дошкольного возраста;
- склонность к торпидному течению;
- недостаточный ответ на стероидные и иммуносупрессивные препараты.

HCV-инфекция помимо известного гепатотропного патологического эффекта также может приводить и к внепеченочным клиническим проявлениям, включая развитие гломерулонефрита. Явную ассоциацию HCV-инфекции с развитием гломерулопатий подтверждают прижизненные и аутопсийные морфологические исследования, указывающие на высокую распространенность поражений клубочков в этой популяции пациентов, достигающую 55-71% [13]. По данным исследователей Великобритании, положительный титр анти-HCV достигает до 36% у пациентов, находящихся на гемодиализе [14].

Ряд авторов подчеркивают возможность рецепции вируса гепатита С в почках с последующей его репликацией, предполагают существование механизмов развития ренальных поражений у больных ХГС, связанных с прямым или иммуноопосредованным цитопатическим влиянием вирусной инфекции [15].

Согласно исследованиям С.В. Тэгай (2003), среди 240 больных с хронической инфекцией вирусом гепатита В и С частота поражения почек, ассоциированного с HCV-инфекцией, составила 5,6%, с HBV-инфекцией — 10%, при сочетании HCV-инфекции и криоглобулинемии — 17,5%. При этом в клинической картине ГН у больных с HCV-инфекцией преобладал умеренный мочевой синдром (у 64%), у 16% больных выявлен нефротический синдром, у 20% — острый нефритический синдром; у больных с HBV-инфекцией реже была выявлена латентная форма (у 37%). Для всех форм гломерулонеф-

рита, ассоциированного с HCV-, с сочетанием HCV- и HBV-, с HBV-инфекцией характерна высокая частота артериальной гипертензии (72, 91 и 73,7%). Преобладающим морфологическим вариантом поражения почек у больных с HCV-инфекцией и с сочетанием HCV- и HBV-инфекции является криоглобулинемический мезангиокапиллярный гломерулонефрит (у 75 и 83% соответственно); у больных с HBV-инфекцией чаще выявляются некриоглобулинемические: мезангиопролиферативный, мембранозный, мезангиокапиллярный гломерулонефрит [16].

По данным В.В. Длина, О.В. Чумаковой (2002), из 14 детей с гломерулонефритом, ассоциированным с HCV-инфекцией, у 14% определены минимальные изменения клубочков, у 29% — мезангиопролиферативный ГН, у 14% — мезангиокапиллярный ГН, у 43% — фокально-сегментарный гломерулосклероз [17]. HBs-антиген, напротив, чаще выявляется в гломерулах у детей с нефротической формой ГН. Для этого варианта патологии характерен часто рецидивирующий НС, нередко резистентный к гормонотерапии.

Исследованиями З.М. Омаровой (2005) установлена высокая частота поражения почек у детей с ХВГ, составляющая до 50% от общего числа больных. Наиболее частой патологией мочевой системы при ХВГ являются: дисметаболическая нефропатия, инфекция мочевой системы, гломерулонефрит. Автором выявлены ведущие факторы риска и маркеры поражения почек при вирусном гепатите у детей: наследственная предрасположенность, аллергические заболевания, частая заболеваемость вирусными инфекциями, аномалии развития органов мочевой системы, снижение дезинтоксикационной функции печени с нарушением обмена веществ и иммунитета, дисфункция в организме (почках) биоэнергетических процессов [18].

Исследованиями, проведенными Н.В. Дунаевой (2008), показана значительная распространенность ХБП у больных ХГС. Из 121 пациента с ХГС критерии ХБП были обнаружены в 34% случаев. В основном проявления заболевания носили субклинический характер в виде изолированных изменений мочи и/или снижения скорости клубочковой фильтрации. Только у 13 больных (11%) отмечена развернутая клиническая картина гломерулярного поражения, во всех случаях с развитием протеинурии >1 г/сутки, а у 4 больных — нефротического синдрома. Наиболее часто встречающимся морфологическим вариантом поражения клубочков в группе пациентов с ХГС (n=27) был мембранознопролиферативный ГН (33%). Реже находили мезангиопролиферативный и IgA нефропатию (по 19%), ОГН и мембранозную нефропатию (по 11%), болезнь минимальных изменений (7%). Автор показывает, что наличие HCV-инфекции приводит к ухудшению течения гломерулопатии в виде склонности к формированию более выраженного интерстициального фиброза, цилиндрологии, а также к менее выраженному антипротеинурическому эффекту терапии.

Исследователи медицинского факультета университета Мансуры (Египет) обследовали 100 детей с ХПН, получающих регулярный гемодиализ [19]. Положительный тест РНК HGV выявлен у 26,5% пациентов по сравнению с детьми группы контроля (4%), у 33% больных обнаружен Анти-E₂. Вирусный гепатит G обнаружен у 7% пациентов с ХПН, согласно исследованиям ученых Японии [20], у 29% — в Германии [21].

Персистирующие инфекции

Одной из причин повреждения почек, существующих к моменту рождения, относят внутриутробные и интранатальные инфекции. Персистенция вируса в период закладки и формирования органов мочевого выделения рассматривается как один из факторов, способствующих развитию почечной патологии [22].



Цитомегаловирусная инфекция (ЦМВИ). Специфические изменения в почках при генерализованной ЦМВИ выявляются в 34,5-62,5% случаев [23]. Ассоциированными с ЦМВИ могут быть гломерулопатии, тубулоинтерстициальный нефрит, острый и хронический гломерулонефрит [24]. Формирование почечной патологии возможно как при активной, так и при латентной формах ЦМВИ [25].

Согласно исследованиям И.В. Татаровой (2004), патология почек у детей с врожденной цитомегаловирусной инфекцией проявляется аномалиями почек (возможно удвоение, поликистоз, гипоплазия, подковообразная почка, обструкция мочевыводящих путей), развитием тубулоинтерстициального нефрита, дизметаболических нефропатий, сопутствующих инфекций мочевыводящих путей. Особенностью клинических проявлений патологии почек, обусловленной врожденной цитомегаловирусной инфекцией, является преобладание тубулоинтерстициальных повреждений, характеризующихся малосимптомным течением. При морфологическом исследовании умерших детей с врожденной ЦМВИ поражения почек диагностируется чаще, чем при жизни [26].

Герпетическая инфекция. Основная и наиболее характерная особенность этой группы вирусов — их способность к развитию латентной персистенции с присутствием вирусного генома. По данным В.В. Дина (2004), у детей с ГН имеет место высокая инфицированность вирусами, особенно из семейства *Herpesviridae*. ВПГ I типа выявляется у половины больных с острым течением ГН, причем чаще у детей с НС ($q=0,64$), чем с нефритическим синдромом ($q=0,2$). Цитомегаловирусы (ЦМВ) и ВПГ II типа определяются очень редко у детей с остро протекающим ГН [27].

У больных ГН в почечной ткани чаще определяются антигены ВПГ I типа, как в клубочках, так и в тубулярном эпителии. Этот вирус чаще обнаруживается в почечной ткани детей со смешанной формой ГН. В основном заболевание протекает как НС, резистентный к глюкокортикоидам. При катамнестическом наблюдении за больными с острым течением ГН установлено, что ремиссия заболевания развивается у всех больных без персистенции ВПГ I типа и лишь в единичных случаях — при персистенции герпес-вируса ($q=0,17$) [27]. В случае ассоциации ГН с персистирующей герпес-вирусной инфекцией, а именно ВПГ I типа, чаще формируются затяжные и рецидивирующие варианты течения заболевания, которые протекают более тяжело и часто резистентны к традиционно проводимой иммуносупрессивной терапии.

Исследованиями И.С. Лутошкина (2006) на основании комплексного вирусологического обследования впервые установлено, что у подавляющего большинства детей с гормонорезистентным НС (84%) выявляется реактивированная герпес-вирусная инфекция, что почти в 2 раза чаще, чем в группе детей с гормоночувствительным вариантом НС (45%). Определена высокая частота вирус-вирусных ассоциаций, составляющая порядка 45,5% у детей с различными вариантами вирусассоциированного гломерулонефрита [28].

Эпштейн – Барр-вирусная инфекция. Особое место в развитии патологии почек принадлежит вирусу Эпштейна — Барра, относящемуся к группе *Herpesviridae* 5-го вида. Известна тропность вируса к эпителиальным клеткам, поэтому среди широкого спектра заболеваний, при которых обнаруживается вирус Эпштейна — Барра, определенное место занимает и патология почек [29]. Описаны наблюдения ОПН в связи с развитием ТИН Эпштейн — Барр-вирусной этиологии [30]. Имеются единичные сведения и о возможном поражении клубочковой системы почек вирусом Эпштейна — Барра с развитием НС [31]. Исследуя биоптаты почечной ткани при фокально-сегментарном гломерулосклерозе, мембранозной нефропатии и IgA-нефропатии,

Н. Imata с соавт. обнаружили присутствие вируса Эпштейна — Барра в мезангии, что, по их мнению, свидетельствует о его способности поражать гломерулярные структуры [32]. Однако остается неясным, является ли указанная инфекция этиологическим фактором или сопутствует иммунному процессу в связи с иммуносупрессивной терапией. Также неизвестно, способствует ли вирусная инфекция Эпштейна-Барра прогрессированию гломерулонефрита.

Исследования М.С. Игнатовой с соавт. (2005), обнаружили в почечной ткани у ребенка с гормонорезистентным НС вирусоподобные включения, что дало основание предполагать наличие реактивированного вируса, поразившего гломерулярные и тубулярные структуры почек. Авторы указывают, что это не простая персистенция вируса в почечной ткани, тем более что специфическая противовирусная терапия привела к исчезновению маркеров активной вирусной репликации.

ВИЧ-ассоциированная нефропатия. В настоящее время ВИЧ-инфекцию рассматривают в ряду эпидемиологически значимых факторов риска ХБП [33]. ВИЧ-ассоциированная нефропатия морфологически представляет собой фокально-сегментарный гломерулосклероз [34]. При этом нехарактерна гематурия, изменения мочевого осадка ограничиваются наличием гиалиновых цилиндров. Анализ аутопсий, выполненных 389 ВИЧ-инфицированным больным, показал, что распространенность ВИЧ-ассоциированной нефропатии составляет 6,9% [35]. ВИЧ-ассоциированную нефропатию наблюдали на всех стадиях ВИЧ, однако ее считают более типичной для поздних стадий заболевания. Один из ключевых этапов формирования заболевания — повреждение подоцитов с нарушением их дифференциации [36].

Проведенные исследования с учетом данных литературы позволили выстроить схему возможного патогенеза вирусассоциированного ГН [37]. Основными звеньями патогенеза являются:

- нарушение противовирусного иммунитета, в том числе интерферонотропного, что способствует вирусной персистенции и легкой реактивации вируса;
- парциальные нарушения клеточного звена иммунитета, нарушение элиминации вирус-детерминированных иммунных комплексов и отложение их в клубочках;
- повреждение вирусом почечных клеток, что приводит к развитию тубулоинтерстициального компонента;
- образование вирус-детерминированных иммунных комплексов и отложение их в гломерулах.

Если для НВ-вирусной инфекции преобладающим является иммунокомплексный механизм, то для герпес-вирусной — иммунокомплексный и повреждение нефротелия вирусом с развитием тубулоинтерстициального компонента.

Бактериальные инфекции

Наиболее хорошо изучена взаимосвязь стрептококковой интоксикации и поражения почек [38]. Еще до применения антибиотикотерапии частота осложнения скарлатины нефритом колебалась в периоды различных эпидемий от 11 до 80% [39]. Клинические наблюдения не оставляют сомнений в том, что ведущую роль в этиологии нефрита играет стрептококковая интоксикация (ангина, скарлатина и т.п.) [40]. Ангина — одно из самых распространенных острых инфекционных заболеваний у детей, клиническим этиологическим фактором которой в 90% случаев является β -гемолитический стрептококк группы А, который своими факторами агрессии, ферментами оказывает патогенное воздействие на организм, формируя нередко рецидивирующее течение заболевания с недостаточностью неспецифического и специфического иммунного ответа [41].



Поражение почек при стрептококковой инфекции отмечено клинически и доказано в эксперименте [42]. Определено, что особой «нефритогенностью» обладает 12 серотип стрептококка группы А, за ним идут 4 и 25 серотипы. У больных стрептококковыми ангинами нередко наблюдается микрогематурия и умеренная альбуминурия, данные проявления инфекционной интоксикации отмечены в 54% случаев при ангинах различной степени тяжести [43].

А.И. Батурин отметил, что в остром периоде болезни олигурия наблюдается в половины обследуемых, никтурия — почти у всех больных, монотонный удельный вес — более чем у 50% пациентов. Данные изменения, согласно исследованиям автора, сохраняются достаточно длительно: в течение двух недель — месяца после перенесенной ангины.

И.И. Зарецкий выявил монотонность удельного веса мочи, которая связана с понижением «функциональной гибкости» почек. Он изучил состояние почечных мембран больных ангинами при помощи пробы Амбурже и обнаружил патологию у 73% обследованных. Ряд авторов указывает, что нарушенные функции почек не нормализуются даже через 2 недели после перенесенного заболевания [44]. А.И. Гнатюк (1993) отметил ангину в ближайшем анамнезе у 166 из 224 больных острым нефритом.

Разработан клинко-патогенетический подход к прогнозированию осложнений со стороны мочевой системы на основании клинических наблюдений и изучения уровня цитокинов в сыворотке крови [45]. Н.С. Полежаевой (2004), показано, что прогностическим критерием возникновения осложнений со стороны органов мочевой системы при ангинах у детей является повышение сывороточной концентрации ИЛ-2 — наиболее значимого в системе медиаторов, способствующих повреждению тканей.

Возникновение осложнений хронического тонзиллита можно объяснить сенсibilизацией организма, в том числе длительной интоксикацией. «Разрешающим фактором» может послужить любое ослабление организма (ОРВИ, охлаждение, стресс и др.) [46].

Острый постстрептококковый ГН (ОПСГН) является иммуноопосредованным заболеванием, о чем свидетельствует активация комплементарного каскада альтернативным путем, а также наличие иммунных комплексов на территории клубочков [47]. Точные механизмы поражения почек недостаточно изучены. Обсуждается возможность:

- 1) образования иммунных комплексов на территории клубочков (*in situ*) между ранее имплантированными в клубочках антигенами и циркулирующими антителами;
- 2) захват ЦИК клубочками;
- 3) перекрестная реакция между стрептококковыми и гломерулярными антигенами;
- 4) прямая активация комплемента стрептококковыми антигенами в клубочках.

Согласно исследованиям Е.А. Мовчан (2005), проведенным в Новосибирской области, в клинике ОПСГН за последнее десятилетие произошли существенные изменения: в 1,4 раза возросла заболеваемость лиц моложе 20 лет, в структуре доминирующих стрептококковых причин болезни с 1,5 до 19,2% выросло количество пиодермий, а доля ОРВИ в целом снизилась в 1,3 раза; общая тенденция к утяжелению заболевания проявилась в росте тяжелых форм (с 38,9 до 65,0%), осложненных острой почечной недостаточностью (10,4%). По мнению автора, прогноз ОПСГН определяют возраст, пол заболевших, причинный фактор, клинический вариант, наличие осложнений и фоновых заболеваний. Выздоровление (31,5% случаев) чаще развивается у лиц мужского пола до 18 лет, при

ОПСГН после ангины и в случаях малосимптомного течения без осложнений. Хронизация наступает с большей вероятностью при развернутой и нефротической форме, особенно при осложнениях острой почечной недостаточностью и затяжным течением, этиологической связи ОГН с обострением хронического тонзиллита, стрептодермией, ОРВИ, на фоне почечных аномалий [48].

Туберкулез. Наличие клинических признаков повреждений почек при туберкулезе легких отмечается многими исследователями [49, 50]. Патоморфологические данные подтверждают высокую частоту этих поражений: 70-100% случаев [51]. Клинические проявления вовлечения почек при туберкулезе легких чрезвычайно многообразны и варьируют от стертых, с выявлением почечных изменений лишь при патологоанатомическом исследовании, до ярких, с развернутым НС и/или почечной недостаточностью. В. Плетнер, С.П. Федоров и другие авторы отмечали развитие нефрозов, нефритов и их сочетаний у «чахоточных». Современные авторы подтверждают наличие как специфических, так и неспецифических и параспецифических для туберкулеза поражений почек [52]. Чаще всего отмечаются олигурия, протеинурия и микрогематурия, которые возникают на высоте туберкулезной интоксикации и обычно исчезают при затихании болезни. Из органических неспецифических или параспецифических поражений почек следует иметь в виду амилоидоз, гломерулонефрит, пиелонефрит, застойные изменения. У некоторых больных возникает токсический нефрит при приеме ПАСК, тибона, виомицина, рифадина и др. У детей при туберкулезной инфекции в условиях метаболических и экскреторных нарушений чаще развивается ТИН [53].

Т.К. Рогацевич (2004) описан характер нарушений почечных функций при нефропатиях у детей, ассоциированных с латентной туберкулезной инфекцией [54]. Автором изучено состояние почечных функций у 889 детей, страдающих нефропатиями, ассоциированными с латентной туберкулезной инфекцией, и доказано нарушение функции канальцев почек. Исследователь признает диагностически значимой оценку функции проксимальных канальцев по величине мочевой кислоты. Для мочевого синдрома был характерен лимфоцитарный или смешанный тип лейкоцитурии, которая носила абактериальный характер и нередко сочеталась с протеинурией и эритроцитурией.

Менингококковая инфекция. У детей осложнения со стороны почек нередко возникают при развитии генерализованных форм менингококковой инфекции, осложненных инфекционно-токсическим шоком (ИТШ). Поражение почек обусловлено гемодинамическим фактором с развитием ОПН преимущественно по преренальному типу [55]. Внутрпочечное нарушение гемодинамики, как правило, является следствием расстройства системного кровообращения. Для развития органических изменений необходимо, чтобы повреждающие факторы достигли критических величин и были пролонгированы во времени (централизация кровообращения более 4 ч, артериальная гипотензия ниже 60 мм рт. ст. — более 2 ч. и др.). Важную роль при этом играет развитие ДВС-синдрома и активация протеаз. Частота развития ОПН при ИТШ колеблется от 6 до 38% [56]. О.А. Рычкова (2010) описывает поражение почек у детей 1 года жизни в виде токсической нефропатии, которая отмечена у 58% обследованных [57].

Поражение почек как ведущий синдром инфекционного заболевания

Ряд инфекций протекает с обязательным поражением почек как ведущим симптомом заболевания. К таким инфекциям относятся геморрагическая лихорадка с почечным синдромом (ГЛПС) и ГУС.



Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом (ГЛПС). По сообщению Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека (Постановление № 9 от 24.02.2005), в 2004 г. заболевание особенно поразило жителей Приволжского федерального округа, составляя 85,4% от общего числа всех случаев заболеваний, имевших место в России: 27,7 человека на 100 000 населения [58].

Исходы ГЛПС и состояние функции почек проанализированы многими авторами [59, 60]. Поражение почек при ГЛПС характеризуется как ОТИН. Причина ОПН при ГЛПС — серозно-геморрагический отек межтубулярного вещества пирамид с последующим сдавливанием канальцев и клубочковыми нарушениями, обусловленными иммунопатологическими процессами. Скорость клубочковой фильтрации снижается вследствие фиксации на основной мембране клубочков иммунных комплексов специфических и аутоиммунных. Это обуславливает гибель клеток эндотелия клубочков, повышение проницаемости их мембран и выход плазмы крови в паренхиму почки, отек паренхимы с последующим сдавливанием почечных канальцев [61]. Концентрационная способность почек при ГЛПС восстанавливается гораздо медленнее, поэтому у больных наблюдается длительная изогипостенурия [62].

Исследованиями М.М. Комисаровой (2003) показано, что через 2-4 года снижение концентрационной способности почек наблюдалось у 52,5% детей, перенесших легкую форму заболевания, у 60% — со среднетяжелой формой и у 65,6% — с тяжелой. Через год после перенесенной ГЛПС гипостенурия выявлена в 22,5% [63].

М.Ю. Васильев (2000) обследовал реконвалесцентов ГЛПС и показал, что снижение относительной плотности мочи отмечено у всех пациентов в периоде реконвалесценции, частота никтурии по пробе Зимницкого составила 58-69%, артериальная гипертензия, выявленная в остром периоде у 22-30% больных, сохранялась на протяжении 2 лет и более [64].

Согласно исследованиям М.В. Дударева (2005), период поздней реконвалесценции ГЛПС характеризуется стойкими, зависимыми от тяжести острого периода заболевания и сопутствующей патологии, патологическими изменениями со стороны почек, сердечно-сосудистой системы, печени. У 17% пациентов, перенесших заболевание, по прошествии года после острой стадии регистрируется артериальная гипертензия; у 13% формируется ХБП, основная нозологическая форма которой — ХТИН. Высокоактивные природные очаги ГЛПС вносят вклад в формирование популяции больных ХПН. Гломерулярные и канальцевые дисфункции у перенесших ГЛПС (внутриклубочковая гипертензия, снижение концентрационной способности почек, нарушения канальцевого транспорта) достоверно чаще выявляются в условиях функциональных нагрузок (водной депривации, белковой и дозированной физической нагрузках). Эти изменения отличаются стойкостью на фоне ренальной «гипоперфузии», по данным ультразвуковой доплерографии почечных сосудов, расстройств микроциркуляции и отека почечной паренхимы.

Гемолитико-уремический синдром (ГУС). По данным многих исследователей, ГУС является основной причиной развития ОПН у детей [65, 66, 67, 68, 69, 70]. Летальность от ГУС составляет до 2,2% [71]. В.Н. Бариновым (2009) показано, что в структуре ОПН на территории Самарской области среди детей в возрасте с 1 мес. до 17 лет преобладают ГУС (67,9%), ГЛПС (14,6%), а у детей в возрасте до 3 лет — ГУС (84%) [72].

ГУС остается значительной проблемой систематизации. Ряд авторов утверждает, что основное место в патогенезе ГУС принадлежит повреждению гломерул [73]. Нефробиопсия, проведенная через 3-7 лет после острого периода заболевания, выявила у половины обследуемых гломерулосклероз, значи-

тельные интерстициальные изменения и атрофию канальцев — у всех больных [74].

А.В. Папаян и соавт. при обследовании детей, перенесших ГУС, в различные сроки наблюдения выявили при нагрузочных пробах скрытое снижение ацидоаммиогенеза у 100% больных. Это свидетельствует об отсутствии восстановления нарушенной функции канальцев даже в период реконвалесценции, а выявляемая канальцевая недостаточность имеет место при сохранной функции по пробе Реберга, Зимницкого и результатам ренографии [75]. Вероятно, полученные данные позволили авторам определить ГУС как причину ХТИН смешанного генеза.

Вторичным по отношению к инфекции синдромом, приводящим к обязательному поражению почек, является типичный постдиарейный гемолитико-уремический синдром (ГУС+D) [76]. ГУС+D вторичен по отношению к инфекции *Escherichia coli*, продуцирующей так называемый шигатоксин (Shigatoxine, Stx). Шигатоксин прикрепляется к своему рецептору — Gb3 на сосудистых эндотелиальных клетках клубочков, ЦНС и других органов. После связывания с Gb3 активная часть шигатоксина проникает в клетку, подавляя синтез белков, что приводит к гибели клеток. Кроме того, индуцирует местную продукцию цитокинов, которые запускают каскад воспалительных и прокоагуляционных явлений [77].

Реже встречается ГУС в результате инфекции *Shigella dysenteriae*, тип I. Этот тип ГУС протекает тяжелее, чем описанный выше, в 20% случаев отмечается бактериемия с развитием септического шока и внутрисосудистой коагуляции. У 40% пациентов развивается ХПН, которая в течение нескольких лет достигает терминальной стадии [78].

Среди инфекционной причины ГУС выделяют также ГУС, вторичный по отношению к *Streptococcus Pneumoniae*. Данная форма развивается непосредственно после инфекции (пневмония, эмпиема, менингит), в основном у детей младше 2 лет [79]. При этом происходит особенный механизм развития заболевания. Нейраминидаза *Streptococcus Pneumoniae* атакует N-ацетил-нейраминовую кислоту поверхности клеток, обнажая при этом криптантген (холодовой) Thomsen-Friedenreich (Т-антиген) — компонент клеточной мембран эритроцитов, тромбоцитов, эндотелиальных клеток клубочков. У человека имеются естественные антитела к Т-антигену, которые приводят к агглютинации эритроцитов и запуску процессов, вследствие которых развивается ГУС. Среди таких пациентов 10% быстро уходят в почечную недостаточность, 20% имеют остаточные явления — ХПН, гипертензию.

Атипичный ГУС не связан с инфекцией, встречается гораздо реже (5-10% случаев) и является результатом аномалии (чаще генетической) белков, регулирующих процесс активации комплемента [80].

Поражение почек как один из основных синдромов инфекционного процесса

При ряде инфекций (лептоспироз, бруцеллез, дифтерия и др.) почки достаточно часто вовлекаются в инфекционный процесс, но при этом поражение нефрона не является ведущим синдромом заболевания.

Лептоспироз. В Украине лептоспироз является наиболее значимой зоонозной инфекцией с широко распространенными природными и антропогенными очагами [81]. В 2007 г. зарегистрировано 674 случая лептоспироза (1,44 на 100 тыс.), остается высоким показатель смертности от данной патологии: в 2007 г. он составил 0,11 на 100 тыс. Поражение почек при лептоспирозе признано обязательным проявлением инфекционного процесса [82]. При легких формах заболевания клинические признаки нарушения функции почек могут быть

незначительно выраженными, однако при лабораторном обследовании выявляют их поражение [83]. В отдельных случаях, по данным прижизненной пункционной биопсии у больных с легкой формой лептоспироза, без каких-либо признаков нарушения функции органа выявляют морфологические признаки поражения почечной ткани.

При экспериментальном изучении ультраструктуры почек мышей, которым внедрили *L. rothi*, установлено, что уже на 2-й день инфицирования лептоспира проникает через мембрану капилляра. На 8–10-й день вызывает клеточную инфильтрацию и отек, на 10-й день возбудитель может быть обнаружен в клетках проксимальных отделов тубулярной ткани и на 14-й день заболевания он захватывает всю ткань почек. Это приводит к развитию тубулоинтерстициального нефрита. Установлено, что экзотоксиноподобные вещества, выделяемые лептоспирами, обладают прямым цитотоксическим эффектом, а эндотоксиноподобные — играют роль дополнительного фактора повреждения эндотелия почек [84].

Поражение почек при лептоспирозе происходит по типу развития ОТИН. При этом нарушаются практически все функциональные параметры нефронов: клубочковая фильтрация, канальцевая реабсорбция, концентрационная и секреторная активность [85]. ОПН является ведущим звеном патологического процесса при данной инфекции, непосредственно определяющим тяжесть течения и прогноз заболевания. ОПН при лептоспирозе возникает как вследствие прямого воздействия лептоспир и их токсинов на орган-мишень, так и опосредованно — при развитии инфекционно-токсического шока, геморрагического синдрома, капилляротоксикоза, воздействия иммунных комплексов [86]. Непосредственное действие токсинов лептоспир и иммунных комплексов на эпителиальные клетки канальцев и основную мембрану (некроз) приводит к повреждениям канальцев, коркового и подкоркового вещества почек. Снижается скорость клубочковой фильтрации, усиливаются гипоксия, ацидоз, что вызывает замедление кровотока в клубочках и капиллярах почки, повышение проницаемости мембран клубочков, гибель эндотелия клубочков, попадание эритроцитов в ультрафильтрат и последующую выраженную эритроцитурию и цилиндурию [87].

У больных в период ранней реконвалесценции нередко наблюдают умеренно выраженную протеинурию, лейкоцитурию, цилиндурию и микрогематурию. В восстановительном периоде отмечают ТИН и присоединение вторичной бактериальной инфекции с развитием пиелонефрита [87]. Наблюдение в течение полутора лет за пациентами, перенесшими лептоспироз, позволило обнаружить у 57,6% обследованных признаки хронической патологии почек с латентной стадией ХПН без тенденцией к переходу в терминальную.

Исследованиями Е.А. Алексеевой (2002), показано, что у всех больных с лептоспирозом с сохранением функции почек выявлена тенденция к снижению уровня веществ средней и низкой массы в моче на всем протяжении заболевания [87].

Бруцеллез. Бруцеллез — зоонозная инфекция, представляющая серьезную проблему здравоохранения в регионах с эндемической заболеваемостью [88]. Т.В. Антоновой и А.З. Кутмановой (2000) представлен анализ клинко-лабораторных признаков поражения почек у 2070 больных бруцеллезом в эндемичном регионе — Кыргызской Республике. Целенаправленная клиническая, лабораторная и инструментальная (УЗИ) оценка состояния почек у больных бруцеллезом позволила установить частое их вовлечение в патологический процесс (до 60%). При этом поражение их отличается малосимптомностью, с большим постоянством встречаются протеинурия, гематурия, УЗИ-признаки патологии. Таким образом, основным маркером патологии почек при бруцеллезе служит мочевого синдром, кото-

рый регистрируется у 48,5% больных острой, 31% — подострой, 36% — хронической и у половины больных — резидуальной формами бруцеллеза [88]. Высокий уровень протеинурии был определен при резидуальной и декомпенсированной фазе хронического бруцеллеза, в большинстве случаев диагностирован вторичный гломерулонефрит с изолированным мочевым синдромом, у части больных — с артериальной гипертензией [89]. В 12 случаях проведена диагностическая пункционная биопсия почек. Результаты прижизненного морфологического исследования почек выявили однотипные изменения почечной ткани у всех обследованных больных разными формами бруцеллеза (3 — острой, 7 — хронической и 2 — резидуальной), соответствующие очаговому мезангиально-пролиферативному гломерулонефриту. При всех формах бруцеллеза, включая острую, в крови обнаружены в высоких титрах аутоантитела к почечной и соединительной ткани. При подостром и хроническом бруцеллезе выявлены высокие концентрации ЦИК, что подтверждает роль иммунопатологических реакций в патогенезе органопатологии при этой инфекции [89].

Дифтерия. Дифтерия — заболевание, характеризующееся развитием осложнений, которые зачастую приводят к гибели больного, при этом поражения миокарда, нервной системы, почек развиваются настолько часто, что некоторые авторы считают их не осложнениями, а клиническими проявлениями этого заболевания [90]. Не существует единого мнения о типовой форме патологии почек при дифтерии. Однако, в настоящее время большинство авторов расценивают поражения почек как ОТИН без или с развитием ОПН при тяжелом течении болезни [91].

Е.Ф. Туровец (2009), обследовала 146 пациентов с различными формами дифтерии за период с 1992 по 2003 г. [92]. В результате исследования показано, что клинко-лабораторные и ультразвуковые признаки поражений почек в остром периоде соответствуют ТИН, который был зарегистрирован у 11,8% больных с легкой формой дифтерии, у 26,6% — со средне-тяжелой формой и у 86% — с тяжелой формой заболевания. В анамнезе от 1 до 10 лет после острой стадии болезни клинко-лабораторные признаки поражения почек после тяжелой формы дифтерии отмечены у 64,8% обследованных.

Редкое вовлечение почек в инфекционный процесс возможно при любой нозологической форме инфекции, при этом происходит поражение любого отдела нефрона — как тубулоинтерстициальной ткани, так и гломерулярной.

ЛИТЕРАТУРА

1. Шишкин А.Н. Гломерулонефрит и инфекция // Нефрология. — 2000. — Т. 4, № 2. — С. 7-13.
2. Прокопенко Е.И. Вирусные инфекции и трансплантация почки // Нефрология и диализ. — 2003. — Том 5, № 2. — С. 108-116.
3. Игнатова М.С., Длин В.В., Никишина Т.А. и др. Вирусная инфекция Эпштейна — Барра у больной с гормонорезистентным нефрологическим синдромом: этиологический фактор или фактор прогрессирования гломерулонефрита // Нефрология и диализ. — 2005. — Т. 7, № 1. — С. 70-73.
4. Лоскутова С.А., Чупрова А.В., Мовчан Е.А. и др. Исходы и прогноз хронического гломерулонефрита, дебютировавшего в детском возрасте // Нефрология и диализ. — 2003. — Т. 5, № 2. — С. 18-21.
5. Ставская В.В. Современные представления об инфекционных нефропатиях // Нефрология. — 1997. — № 4. — С. 22-31.

Полный список литературы на сайтах
www.mfvt.ru, www.pmarhive.ru