

# Туберкулез у больных с терминальной хронической почечной недостаточностью (Обзор литературы)

**С.Г. Агафонова, Е.И. Прокопенко**  
**МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского, Москва**

## Tuberculosis in patients with end-stage renal disease

**S.G. Agafonova, E.I. Prokopenko**

*Ключевые слова: туберкулез, хроническая почечная недостаточность, трансплантация почки.*

Туберкулез у больных терминальной хронической почечной недостаточностью (ТХПН), особенно у реципиентов почечных трансплантатов, получающих постоянную медикаментозную иммуносупрессию, является серьезным, часто угрожающим жизни заболеванием [4, 33, 54].

В течение последних лет рост заболеваемости и смертности от туберкулеза отмечен во всем мире. Наиболее выражена эта тенденция в странах Центральной и Восточной Европы, России. Современное положение с туберкулезом в России следует характеризовать как бурно нарастающую эпидемию. За последние 10 лет основные эпидемиологические показатели этого заболевания возросли более чем в два раза и стали самыми высокими в Европе. В среднем по России заболеваемость туберкулезом возросла с 34 на 100 тыс. населения в 1991 году до 90,4 на 100 тыс. в 2000 году, а смертность достигла 20,4 на 100 тыс. населения [6, 15, 63]. Данная ситуация в общей популяции не может не оказывать влияния на заболеваемость туберкулезом весьма специфического контингента диализных больных и реципиентов почечного трансплантата [46].

Существующая литература, посвященная инфекции, вызванной микобактериями туберкулеза (МБТ-инфекции), у больных на диализе и после трансплантации почки в большинстве случаев основана на небольшом количестве наблюдений в отдельных клиниках. Ряд статей представляет собой описание клинических случаев. Безусловно, более перспективным является анализ большого числа наблюдений, но в настоящее время результатов крупных контролируемых исследований нет. Тем не менее, накопление и анализ уже существующих знаний о туберкулезе могут оказаться полезными в определении тактики ведения диализных пациентов и реципиентов ренального трансплантата с этой серьезной инфекцией [76].

### Основные эпидемиологические показатели

*Адрес для переписки: 129110, г. Москва, ул. Шеткина, д. 61/2, МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского  
Телефон: (095) 684-57-91, факс (095) 684-53-33. Агафонова Светлана Геннадьевна  
E-mail: linkor@moscow.portal.ru*

### туберкулеза у больных ТХПН, факторы риска

Частота туберкулеза у лиц, получающих лечение программным гемодиализом или находящихся на перитонеальном диализе, существенно выше, чем в общей популяции, и составляет от 1 до 6% [4, 86]. Заболеваемость ТБ у больных на диализе и реципиентов почечного трансплантата, имеющих латентное инфицирование ТБ, соответственно в 10 и 50 раз превышает таковую в основной популяции [34, 66, 68]. Частота активного туберкулеза после трансплантации почки зависит от географического положения и уровня экономического развития региона: в США этот показатель составляет 0,35–1,2%; в Европе – 0,7–5%, на Ближнем Востоке – 1,5–3,5% [23, 28, 44, 55, 61, 71, 79], в Южной Африке – 1,5–8,2%, в Индии и Пакистане – 5–15% [71, 79]. Летальность у реципиентов с активным туберкулезом очень высока и составляет 20–30%, при этом лечение острого отторжения, применение антилимфоцитарных антител в качестве антикризисовой терапии и диссеминированный туберкулез являются значимыми прогностическими факторами летальности [16, 76].

Чем объяснить столь высокую встречаемость МБТ-инфекции и тяжесть течения заболевания у пациентов с почечной недостаточностью? Известно, что при ТХПН наряду с нарушением практически всех видов обмена страдает и иммунологический статус больного. Среди многочисленных нарушений клеточного и гуморального иммунитета следует указать на снижение уровня Т- и В-лимфоцитов с уменьшением их функциональной активности, изменение соотношения субпопуляций лимфоцитов, угнетение фагоцитарной активности, снижение способности лейкоцитов к хемотаксису, падение бактерицидной активности крови, снижение уровня сывороточных иммуноглобулинов, увеличение концентрации циркулирующих иммунных комплексов, снижение уровня комплемента [8,

32, 74, 75]. Проведение программного гемодиализа не корригирует нарушения иммунитета, ответственные за снижение резистентности к инфекциям, а лекарственная иммуносупрессия после трансплантации почки еще более усугубляет ситуацию.

Перечисленные выше факторы способствуют первичному инфицированию микобактериями, но чаще вызывают реактивацию старых очагов и диссеминацию туберкулезного процесса [4]. Риск развития активной МБТ-инфекции у больных после трансплантации повышается при наличии таких заболеваний, как сахарный диабет, хронические заболевания печени и сопутствующие инфекционные осложнения, в том числе ЦМВ-инфекция, пневмоцистоз, глубокие микозы [38].

Влияние протокола базисной иммуносупрессии на клинические особенности и частоту МБТ-инфекции окончательно не установлено. Однако имеются данные, что циклоспорин А (ЦСА) изменяет течение туберкулеза у реципиентов ренального трансплантата. В исследовании Biz E. с соавт. [20] заболевание развилось в различные сроки после трансплантации (между 50 днями и 18 годами) и имело более раннее начало и тяжелое течение с генерализацией процесса у больных, получавших азатиоприн, преднизолон и ЦСА, в то же время пациенты, принимавшие азатиоприн и преднизолон, имели исключительно легочные формы болезни. John G.T. с соавт. также отметили более раннее развитие туберкулеза после трансплантации почки при использовании ЦСА [38]. Применение ОКТЗ для лечения острого отторжения способно повышать частоту инфекционных осложнений, в том числе туберкулеза [58]. Описано интересное наблюдение реактивации туберкулеза на фоне замены азатиоприна на мофетила микофенолат через 16 лет после АТПП [85].

Источники инфицирования туберкулезом больных после трансплантации разнообразны. Возбудитель может передаваться от органного донора, но это достаточно редкий путь передачи, частота такого пути инфицирования составляет менее 5% [29, 52, 65]. Воздушно-капельный путь заражения от больных активным туберкулезом также встречается достаточно редко, обычно не чаще, чем в основной популяции, но нередко сопровождается тяжелым течением у больных с иммуносупрессией. Возможны внутрибольничные вспышки туберкулеза, связанные со сложностью диагностики активной МБТ-инфекции на фоне иммуносупрессивной терапии и несвоевременной изоляции источника инфекции [35]. Среди пациентов, у которых в послеоперационном периоде развился ТБ, 3% больных имели контакт с членами семьи, больными туберкулезом до или после трансплантации [16, 33, 44]. Наиболее часто, по-видимому, имеет место эндогенная реинфекция или экзогенная суперинфекция на фоне снижения иммунитета макроорганизма. У иммуноскомпрометированных больных нередко развивается микобактериоз, вызванный атипичными микобактериями, которые в условиях иммунодефицита становятся патогенными для человека [2, 27, 69, 83]. Диагностика микобактериоза является сложной задачей, так как требует применения специальных лабораторных методов, которые не всегда доступны в обычной клинической практике.

### **Особенности клинического течения туберкулеза у больных ТХПН**

Активная МБТ-инфекция может развиваться в различные сроки после трансплантации – от нескольких недель до многих лет. В среднем, по данным различных авторов, развитие туберкулеза было отмечено через 12 месяцев после АТПП, т. е. туберкулез можно отнести к поздним инфекционным осложнениям [16, 31, 33, 34, 66].

Клинические проявления туберкулеза у диализных пациентов несколько отличаются от таковых у пациентов в общей популяции, но все же не настолько стерты и атипичны, как у реципиентов почечного трансплантата. Среди трудных для диагностики или редких проявлений МБТ-инфекции у больных, получающих диализное лечение, следует указать изолированный туберкулезный артрит, гемофагоцитарный синдром с развитием панцитопении, гиперкальциемию с высоким уровнем кальцитриола за счет эктопической секреции гормона туберкулезными гранулемами [40, 62, 87]. По данным Vachharajani T. с соавт., туберкулезный перитонит часто развивается у диализных больных и практически не встречается у больных с почечным трансплантатом [84].

У реципиентов почечного трансплантата туберкулез нередко имеет внелегочную локализацию [16, 76]. Поэтому диагностика туберкулеза у таких больных часто затруднительна, и специфическая терапия начинается поздно. По данным ряда исследователей, среднее время от появления первых симптомов до установления диагноза туберкулеза составляло более 40 дней [16]. В иностранном многоцентровом исследовании генерализованные формы встречались в 40% случаев МБТ-инфекции после трансплантации почки [76]. В нашей стране (по данным одноцентрового исследования) наблюдается очень высокая частота развития генерализованных форм туберкулеза у больных с почечным трансплантатом – 64,5%, обусловленная, по-видимому, иммуносупрессивным статусом больных в сочетании с неблагоприятной эпидемиологической обстановкой [9].

Следует отметить, что ни при одной из форм туберкулеза у больных после АТПП не было полного отсутствия клинической симптоматики. Длительная лихорадка, устойчивая к антибактериальной терапии, – обычно первый (а нередко – и единственный в ранних стадиях) симптом туберкулеза у реципиентов почечного трансплантата [3, 4, 9, 76]. Лихорадка, вероятно, более часто встречается у больных с генерализацией инфекционного процесса, чем при локализованных формах ТБ. Закономерно, что такие клинические симптомы, как кашель, боли в грудной клетке при дыхании и одышка наиболее часто наблюдались при распространенных легочных формах туберкулеза, и немного реже – при локальных легочных формах. Выраженная слабость, утомляемость, прогрессивное снижение массы и ночной пот отмечались практически у всех больных при большинстве форм туберкулеза. Стойкие дизурические явления очень характерны для туберкулеза мочевой системы. Лейкоцитоз отмечался у 65% больных с туберкулезом после АТПП; у 35% пациентов имелась лейкопения [76].

У больных с почечным трансплантатом встречаются следующие клинические формы туберкулеза, каждая из которых может осложниться генерализацией процесса

или быть ее проявлением: туберкулез легких, туберкулез пищеварительной системы (МБТ-поражение толстого и тонкого кишечника, поджелудочной железы, печени), мочеполовой системы, центральной нервной системы (ЦНС), туберкулез кожи, мышц и суставов, туберкулезный лимфаденит, туберкулез почечного трансплантата. К другим, более редким, формам МБТ-инфекции у пациентов после АТПП относится туберкулез перикарда, селезенки, гортани, миндалин и туберкулезный хориоретинит [55, 66, 73].

При ведении реципиентов ренального трансплантата необходимо учитывать, что клинические проявления туберкулеза на фоне иммуносупрессии могут быть весьма необычны. Недавно описаны распространенные эритематозно-папулезные кожные высыпания, которые в сочетании с высокой лихорадкой и нарастающей дыхательной недостаточностью составили клиническую картину туберкулеза у больного с пересаженной почкой [60]. Туберкулома головного мозга, развившаяся через 11 лет после трансплантации почки, манифестировала генерализованными судорожными припадками и прогрессирующими нарушениями психики [53]. Mat O. с соавт. описали острый гепатит после трансплантации как первое проявление туберкулеза, опередивший на несколько недель появление легочных изменений; диагноз был подтвержден обнаружением специфических гранул в биоптате печени и ростом МБТ при посевах [48]. Возможность изолированного туберкулеза трансплантата должна учитываться при проведении дифференциальной диагностики в неясных случаях нарушения почечной функции, особенно в регионах с высокой распространенностью туберкулезной инфекции [47]. Может быть сложным для диагностики у больных после АТПП туберкулез гортани без вовлечения легких, симптомами которого являются осиплость голоса и болезненная дисфагия [36]. Имеются сообщения о туберкулезном поражении собственных поликистозных почек у больного с почечным трансплантатом [41]. В одном из наблюдений туберкулезный орхоэпидидимит у больного с ренальным трансплантатом привел к возникновению синдрома непропорциональной продукции антидиуретического гормона, клиническое улучшение с обратным развитием синдрома наступило после хирургического лечения [51]. Своеобразным проявлением первичного туберкулеза после трансплантации был туберкулезный шанкр вульвы [81]. Можно констатировать, что туберкулез у пациентов с иммуносупрессией обладает необычным полиморфизмом, создавая большие диагностические трудности для клинициста.

### **Диагностика туберкулеза при почечной недостаточности**

В компоненты современного диагноза туберкулеза входят нозологический диагноз, история случая, клиническая форма, локализация и протяженность, контактированность, осложнения, функциональные расстройства, фоновые заболевания, свойства возбудителя [2]. Все диагностические методы основываются на определении характерных для заболевания изменений в органах и тканях и на выделении из биологического материала возбудителя – МБТ. Обнаружение характерных

изменений в органах и тканях может осуществляться прямыми и косвенными методами. К прямым методам относится визуализация структурных изменений: в тканях – морфологическая диагностика, в органах – лучевая диагностика. Косвенными методами являются сбор анамнеза и физикальное обследование, биохимические исследования и функциональные исследования.

Для верификации диагноза огромное значение имеет обнаружение возбудителя туберкулеза. Современная микробиологическая диагностика ТБ состоит из нескольких основных групп анализов, направленных на выявление возбудителя, определение лекарственной чувствительности и типирование микобактерий [13]. Прямые методы выявления МБТ: бактериоскопические (окраска по Циль-Нильсену), культуральные (посевы на плотные питательные среды и на жидкие питательные среды с автоматизированным учетом роста типа ВАСТЕС, биологические (заражение лабораторных животных) и молекулярно-генетические (полимеразная цепная реакция и лигазная цепная реакция). Косвенными методами обнаружения МБТ являются туберкулинодиагностика, определение антигенов МБТ и противотуберкулезных антител.

Характерные интоксикационный и респираторный симптомокомплексы до настоящего времени лежат в основе клинической диагностики туберкулеза. Основными методами диагностики легочных осложнений остаются аускультация легких, рентгенологическое исследование органов грудной клетки, серологические исследования и посевы мокроты [12].

Рентгенологические методы обследования, позволяющие визуализировать структурные изменения в пораженных органах, продолжают оставаться основой начального этапа диагностики туберкулеза. Рентгенодиагностика активной МБТ-инфекции у больных ТХПН имеет свои особенности. Рентгенография грудной клетки у диализных больных перед трансплантацией выявляет доказательства старого активного ТБ примерно у 12% пациентов [16, 31, 71, 72].

У больных после трансплантации почки обращает на себя внимание высокая доля случаев, когда при подтвержденном впоследствии туберкулезе легких отсутствовали видимые рентгенологические изменения в легких при повторных стандартных исследованиях – 19,4%. Основу этой группы больных составили больные с милиарным туберкулезом, небольшими туберкулезными очагами и малым количеством жидкости в плевральной полости [3, 9]. Постановке правильного диагноза в этих случаях помогло выполнение рентгеновской компьютерной томографии (КТ) грудной клетки, обладающей более высокой разрешающей способностью, чем обычная рентгенография. Изменения в легких, выявленные на КТ, визуализируются при рентгенографии лишь в 64% случаев. Применение КТ значительно расширяет возможности визуализации структурных изменений легких, позволяет без увеличения лучевой нагрузки установить локализацию, протяженность, осложнения туберкулезного процесса [7]. Высокой диагностической ценностью у иммуносупрессивных больных с легочными инфекциями обладает КТ высокого разрешения – high-resolution VCT [30]. Появились сообщения об успешном использовании позитронно-эмиссионной томографии для диагностики туберкулеза



у реципиентов почечного трансплантата в тех случаях, когда все стандартные рентгенологические методики оказывались неэффективными [45].

Все большее значение для установления диагноза туберкулеза приобретает бронхофиброскопия, при проведении которой выполняется бронхоальвеолярный лаваж (БАЛ) с последующим микробиологическим исследованием лаважной жидкости и трансбронхиальная биопсия [30, 37, 54, 70]. Ценность этих методов у больных с пересаженной почкой высока еще и потому, что у данной категории больных возникает проблема получения для исследования биологического материала – мокрота нередко отсутствует, плевральный выпот часто имеет малый объем, исключающий возможность плевральной пункции.

Большинство рутинных лабораторных исследований не имеет самостоятельного значения для нозологической диагностики туберкулеза. Изменения, выявляемые при клиническом исследовании крови и мочи, биохимических исследованиях крови указывают в основном на степень выраженности воспалительного процесса, состояния обменных процессов в организме больного, степень реактивности. Еще сложнее оценить обнаруженные изменения у диализных пациентов с характерной для них азотемией, анемией, гипопропротеинемией и у больных после трансплантации, получающих иммуносупрессивные препараты [3, 4, 9]. Показатели клинических и биохимических анализов имеют определенное значение для уточнения активности процесса, контроля эффективности лечения и определения момента выздоровления. Оценка состояния специфического клеточного и гуморального иммунитета может служить дополнительным критерием диагностики туберкулеза у иммунокомпетентных больных, но клиническая ценность стандартных методик иммунологического обследования снижается у пациентов с иммуносупрессией [2, 4].

«Золотым стандартом» лабораторной диагностики туберкулеза остаются микробиологические исследования, включающие бактериоскопию и посевы на питательные среды. Но традиционные методы определения возбудителя туберкулеза недостаточно эффективны. Бактериоскопия – исследование мазков диагностического материала методом люминесцентной микроскопии и окраской по Цилю-Нильсену на кислотоустойчивые бактерии – наиболее быстрый и дешевый способ получения результата. Однако пределы метода ограничены наличием не менее 1000 микробных тел в 1 мл материала, а у подавляющего большинства больных туберкулезом количество выделяемых ими микобактерий ниже предела метода микроскопического исследования. Кроме того, микроскопическое обнаружение кислотоустойчивых микобактерий не позволяет дифференцировать МБТ от нетуберкулезных (атипичных) микобактерий – возбудителей микобактериозов. В связи с этим выявить возбудителя при туберкулезе значительно труднее, чем при любой другой бактериальной инфекции [14].

Бактериологическое исследование методом посева чрезвычайно длительно (1–3 мес.) из-за более продолжительного по сравнению с другими бактериями процесса деления у МБТ. Чувствительность метода составляет 100–1000 бактериальных клеток в 1 мл

мокроты [5]. Для повышения процента выделения МБТ и определения лекарственной устойчивости, посевы проводят на несколько сред, в том числе и на жидкие в автоматизированных системах учета роста типа ВАСТЕС [13]. Очень важным преимуществом метода культурального исследования является возможность получения культуры возбудителя, которая может быть подробно исследована, идентифицирована и изучена в отношении ее лекарственной чувствительности и других биологических свойств.

Среди применяемых для диагностики туберкулеза молекулярно-биологических методик наиболее широкое распространение получил метод полимеразной цепной реакции (ПЦР), в основе которого лежит многократное увеличение числа копий специфического участка ДНК. Очень высокий уровень чувствительности является главным достоинством метода [2]. ПЦР обладает рядом преимуществ по сравнению с традиционными методами – возможностью прямого определения инфекционного агента, сочетающегося с высокой специфичностью; высокой чувствительностью, позволяющей выявлять единичные бактерии в исследуемой пробе; быстротой проведения анализа (4–4,5 ч) [5]. Метод особенно актуален для выявления туберкулеза, поскольку эффективен в отношении возбудителей с высокой антигенной изменчивостью (в том числе L-форм), определение которых требует длительного культивирования или сложных питательных сред. Преимуществом ПЦР является также выявление у больного именно микобактерий туберкулеза, при этом ДНК нетуберкулезных микобактерий не определяется. Высока клиническая эффективность метода для ранней и быстрой диагностики туберкулезного лимфаденита у диализных больных с отрицательными результатами использования культуральных методов [80]. У пациентов, получающих иммуносупрессивную терапию, также показана высокая эффективность ПЦР при выявлении ДНК МБТ в биологическом материале [59, 88]. Наряду с этим методы ПЦР весьма перспективны для проведения межвидовой и штаммовой идентификации микобактерий, для дифференциации туберкулезных и нетуберкулезных микобактерий, для экспресс-определения лекарственной устойчивости микобактерий и эпидемиологического анализа трансмиссии возбудителя туберкулеза. Недостатками метода ПЦР является возможность получения большого количества ложноположительных результатов при технических погрешностях (прежде всего, при контаминации проб) и неспособность определения степени жизнеспособности выявляемых микобактерий [1, 5, 14]. По-видимому, нецелесообразно для ранней диагностики проводить ПЦР с кровью больного, поскольку ДНК МБТ трудно обнаружить в крови в ранних стадиях туберкулеза. Невозможность выявления ДНК в крови не означает отсутствие активной МБТ-инфекции. Результаты ПЦР, проводимой с кровью больного, как правило, становятся положительными при генерализации туберкулезного процесса, когда диагноз уже установлен с помощью других методов обследования [3, 10].

При отсутствии биологического материала (мокроты, плеврального экссудата) у пациентов с иммуносупрессией может быть полезным определение антигена

микобактерии туберкулеза в сыворотке крови с помощью ИФА [4, 16, 52]. По мнению отечественных авторов, обнаружение антигена МБТ является признаком попадания микроорганизма в кровоток, что возможно только при активном инфекционном процессе. Носительство микобактерий не должно сопровождаться антигенемией [4]. У больных ТХПН на программном гемодиализе и после трансплантации почки для диагностики активного туберкулезного процесса и определения антител к МБТ в сыворотке используют ИФА, хотя чувствительность данного метода невысока [3, 9]. Главная проблема, возникающая при разработке специфической иммунодиагностики, заключается в получении препаратов антигенов и антител, позволяющих добиться оптимального соотношения чувствительности и специфичности тестов. Сейчас преобладает мнение о целесообразности использования этих методов только для скрининга туберкулеза и отбора больных для последующего детального обследования [26, 50]. Тем не менее, обнаружение как антигена МБТ, так и антител к микобактериям, особенно в сочетании с клинической картиной инфекционного процесса, должно являться основанием для началастойчивой специфической терапии у больных, получающих диализную терапию, и реципиентов почечного трансплантата [4].

#### **Лечение активного туберкулеза у диализных больных и реципиентов ренального трансплантата**

Выделяются два этапа лечения туберкулеза: начальный, максимально интенсивный, и последующий – этап долечивания. На первом этапе должна быть ликвидирована наиболее многочисленная и бурно размножающаяся внеклеточная фракция возбудителя. Цель второго этапа лечения состоит в воздействии на оставшиеся фракции микобактериальной популяции, располагающиеся внутриклеточно или в очагах казеоза, при этом необходимости в особо интенсивной химиотерапии обычно нет.

Протокол лечения активного туберкулеза у больных на диализе и после трансплантации почки должен приближаться к таковому в общей популяции [6, 24]. В настоящее время в большинстве стран мира применяют режимы терапии туберкулеза, рекомендуемые ВОЗ [11, 13]. Согласно этим рекомендациям, больным общей популяции с впервые выявленным туберкулезом, сопровождающимся бактериовыделением, на первом этапе назначают четыре противотуберкулезных препарата – изониазид, рифампицин, пипразинамид и этамбутол (или стрептомицин). Больным с рецидивами туберкулеза или при неэффективности ранее проводившегося лечения следует назначать все пять указанных препаратов или же заменять один из них протионамидом. Продолжительность первого этапа лечения определяется, прежде всего, длительностью бактериовыделения, но должна быть не менее 2–3 месяцев [6, 13]. У реципиентов почечного трансплантата при активных формах туберкулеза рекомендуется проводить 2-месячный курс четырехкомпонентной терапии рифампицином, изониазидом, этамбутолом и пипразинамидом с последующим 4-месячным курсом

лечения изониазидом и рифампицином [6, 24]. Однако в клинической практике используются и другие схемы, что обусловлено попытками уменьшить токсичность применяемых сочетаний препаратов и избежать неблагоприятных лекарственных взаимодействий. Рядом авторов подчеркивается, что при наличии клинических признаков активной МБТ-инфекции у больных с почечным трансплантатом лечение специфическими препаратами необходимо начинать как можно раньше, еще до получения микробиологического подтверждения туберкулеза [3, 19]. Необходимость экстренного начала противотуберкулезной терапии продиктована высоким риском диссеминации процесса на фоне иммуносупрессии.

Необходимость интенсивной терапии на первом этапе лечения обусловлена существованием лекарственной устойчивости МБТ (первичной и вторичной), выявляемой обычно со значительным опозданием. Назначение же одновременно нескольких противотуберкулезных средств позволяет преодолеть возможную лекарственную резистентность. Особенностью современной эпидемиологической ситуации является резкое возрастание частоты первичной лекарственной устойчивости возбудителя туберкулеза. Преобладание устойчивости в странах Западной Европы колеблется между 1 и 10% для изониазида и между 0 и 3% для рифампина [25].

#### **Проблемы противотуберкулезной терапии у пациентов с иммуносупрессией**

Применение рифампицина и изониазида у больных с почечным трансплантатом сопряжено с рядом проблем. Рифампин активизирует систему микросомальных энзимов цитохрома P450 3A4, поэтому снижает концентрацию ингибиторов кальцинейрина (ЦсА, такролимуса), рапамицина и стероидов в крови [21, 22, 57]. Таким образом, возможна недостаточность иммуносупрессии с развитием криза отторжения. Частота потери трансплантатов при этом может достигать 30% [76]. Для сохранения прежнего уровня иммуносупрессии доза ингибиторов кальцинейрина и, возможно, стероидов должна быть увеличена. Кроме того, необходимо более часто определять концентрацию ингибиторов кальцинейрина в крови. По данным ряда исследователей, для сохранения терапевтической концентрации в крови ЦсА необходимо увеличение суточной дозы препарата в 2–5 раз [57, 64], такролимуса – иногда в 10 раз [22]. У части пациентов даже при соблюдении приведенных выше рекомендаций не удастся добиться стабильной концентрации ЦсА на фоне использования рифампицина и предотвратить развитие острого отторжения. Поэтому некоторые авторы предлагают избегать применения рифампицина. По данным Jha V. с соавт., противотуберкулезная терапия четырьмя препаратами без рифампицина, назначаемая на 18 месяцев, была эффективна при легочном туберкулезе у пациентов, получающих ЦсА [37]. Aguado J.M. с соавт. предложили лечить туберкулез после трансплантации сочетанием не менее трех препаратов, исключая рифампицин, не менее 9 месяцев [16]. Альтернативным подходом может быть назначение аналога рифампицина – рифабутина, который меньше влияет на цитохром P450 [64]. Следует

отметить, что большого опыта применения рифабутина у реципиентов ренального трансплантата нет. В отличие от рифампицина, изониазид существенно не изменяет фармакокинетику ЦСА [78].

Важным моментом противотуберкулезной терапии является возможное повышение гепатотоксичности изониазида у больных с пересаженной почкой. В общей популяции факторами риска развития токсического гепатита, ассоциированного с приемом изониазида, являются старший возраст, употребление алкоголя, одновременное назначение рифампицина, а также быстрое ацетилирование изониазида [67]. В общей популяции клинические проявления гепатотоксичности изониазида отмечались только у 0,1% больных с латентным туберкулезом, получавших этот препарат, а частота фатальных изониазид-ассоциированных гепатитов составила 0,002% [49, 56]. Исследований, посвященных изучению гепатотоксичности изониазида у реципиентов ренального трансплантата, очень мало. По данным Thomas P.A.Jr. с соавт., гепатотоксичность, определяемая как повышение уровня АЛТ/АСТ не менее чем в 2 раза, встречалась у 2,3% больных с почечным трансплантатом, получавших изониазид без каких-либо других противотуберкулезных препаратов [82]. Antony S.J. с соавт. изучали гепатотоксичность изониазида у 83 реципиентов ренального трансплантата, которые получали только изониазид с целью профилактики активного туберкулеза в течение 344 дней (в среднем) [18]. Протокол иммуносупрессии у всех больных включал ЦСА, азатиоприн и стероиды. До начала терапии изониазидом умеренное повышение трансаминаз отмечалось у 10% больных, на фоне приема препарата доля больных с повышением печеночных ферментов выросла до 31%. Однако повышение было небольшим (максимальный уровень АСТ составил 88 ЕД/л), ни у кого из пациентов не было желтухи или других клинических проявлений гепатотоксичности. Никому из больных не потребовалась отмена препарата. Примечательно, что доля больных с повышением трансаминаз была одинаковой в группе пациентов с HBV- или HCV-инфекцией и в группе неинфицированных вирусами гепатита. Авторы считают, что у реципиентов почечного трансплантата при лечении только изониазидом риск развития тяжелой гепатотоксичности невысок и не отличается от такового в общей популяции.

Более часто токсические эффекты развиваются при использовании сочетания изониазида с другими противотуберкулезными препаратами. Установлено, что гепатотоксичность чаще встречается у пациентов, получающих 4 или более противотуберкулезных препаратов в сравнении с больными, получающими 3 препарата [16]. Результаты многоцентровых ретроспективных исследований показали, что в процессе комплексного лечения туберкулеза изониазид приходилось отменять из-за развития гепатотоксичности у 2,5–11% реципиентов [16, 76]. Общей рекомендацией является частый контроль функции печени у больных, получающих лечение несколькими противотуберкулезными препаратами. Специалисты Американского торакального общества рекомендуют отменять изониазид у больных без клинической симптоматики гепатотоксичности, если уровень АЛТ и/или АСТ превышает нормальные значения в 3–5 раз и более [42].

### Профилактика туберкулеза и лечение латентной МБТ-инфекции у реципиентов ренального трансплантата

Для профилактики активного туберкулеза большое значение имеет скрининг диализных больных, внесенных в «лист ожидания», и реципиентов почечного трансплантата на наличие латентной туберкулезной инфекции. К сожалению, методов скрининга немного, и отношение к ним со стороны специалистов неоднозначно. Туберкулинодиагностика сохранила свое диагностическое значение только для пациентов детского и подросткового возраста, когда результат пробы Манту является одним из диагностических критериев. Более широкому применению туберкулиновых реакций с диагностической целью у взрослых препятствует невозможность в большинстве случаев отличить состояние инфицированности МБТ и болезни. Показано ли кандидатам на трансплантацию и реципиентам почечного трансплантата использование внутрикожного туберкулинового теста с целью выявления латентного туберкулезного инфицирования и назначения специфического лечения – важный вопрос, не имеющий пока окончательного ответа и служащий предметом дискуссии. Доля пациентов с положительными результатами туберкулиновых тестов среди реципиентов ренального трансплантата не известна, у диализных больных она составляет от 5 до 20% [77, 86].

Результаты рандомизированного исследования, в котором изучалась эффективность профилактического применения изониазида в течение 1 года у диализных больных, показали тенденцию к снижению частоты активного туберкулеза в группе изониазида [39]. В ретроспективном исследовании Higgins R.M. с соавт. сравнивались группы диализных больных с повышенным риском туберкулеза, принимавшие и не принимавшие изониазид. После трансплантации почки активный туберкулез развился у 6 из 27 пациентов, не получавших специфической профилактики, и у 1 из 12 больных, принимавших изониазид [33]. С другой стороны, в работе Aраудин S. с соавт. частота туберкулеза у больных после трансплантации почки не различалась достоверно между группами пациентов, получавших и не получавших профилактику изониазидом [19]. Эффективность профилактического применения изониазида у больных ТХПН с латентной МБТ-инфекцией окончательно не подтверждена, однако эксперты Американского торакального общества считают целесообразным у больных с почечной недостаточностью и реципиентов почечного трансплантата выполнение туберкулинового теста с 5 ТЕ и лечение изониазидом пациентов с положительными результатами теста [17]. Результаты туберкулиновой реакции следует считать положительными, если размеры папулы составляют 5 мм у реципиентов почечного трансплантата, и 10 мм у пациентов на гемодиализе [17]. Положительная реакция, индуцированная введением BCG, обычно не сохраняется более 10 лет, поэтому наличие в анамнезе вакцинации против туберкулеза можно не учитывать – все больные ТХПН с положительным туберкулиновым тестом считаются имеющими латентную МБТ-инфекцию. Необходимо учитывать, что доля больных с



анергией (неспособностью развития реакции гиперчувствительности замедленного типа) среди диализных больных значимо выше по сравнению с общей популяцией – 30–40% против 5% и менее соответственно [77, 86]. К сожалению, в настоящее время нет достоверных методов, позволяющих выявить латентное туберкулезное инфицирование у пациентов с анергией.

В Европейских рекомендациях по оптимальному ведению реципиентов почечного трансплантата [24] предлагаются следующие критерии наличия латентного туберкулеза у больных на гемодиализе и после трансплантации почки: положительный результат туберкулинового теста; признаки перенесенного туберкулеза на рентгенограмме грудной клетки; активный туберкулез в анамнезе без адекватного лечения; туберкулезный контакт в анамнезе. Оптимальным методом лечения латентной МБТ-инфекции считается терапия изониазидом в дозе 300 мг/сут в течение 9 месяцев, при необходимости курс может быть сокращен до 6 месяцев. Изониазид можно назначать также дважды в неделю в дозе 15 мг/кг массы – этот режим особенно удобен для больных на программном гемодиализе [43].

Можно заключить, что активный туберкулез в настоящее время нередко встречается у больных ТХПН и имеет серьезный прогноз. Диагностика туберкулеза у диализных больных и особенно у реципиентов почечного трансплантата нередко сложна из-за атипичности клинических проявлений заболевания. Длительная лихорадка неясной этиологии у реципиентов почечного трансплантата должна служить поводом к настойчивому обследованию на туберкулез. Большое значение в установлении диагноза имеют современные визуализирующие методы (компьютерная томография) и методы выявления возбудителя (посевы, ПЦР). С целью получения биологического материала для исследования рекомендуется шире использовать фибробронхоскопию с бронхоальвеолярным лаважем и биопсией. В процессе лечения активной МБТ-инфекции после трансплантации почки возможны неблагоприятные лекарственные взаимодействия и побочные эффекты, основными из которых являются падение концентрации в крови ЦСА на фоне применения рифампицина и развитие гепатотоксичности при использовании сочетания нескольких противотуберкулезных препаратов. Поэтому следует проводить тщательный мониторинг функции печени и концентрации ЦСА в крови. Большое значение имеет скрининг пациентов с ТХПН на наличие латентной туберкулезной инфекции. Больные с латентным туберкулезом должны получать профилактическое лечение изониазидом в течение 6–9 месяцев.

### Литература

1. Аленова А.Х. Информативность полимеразной цепной реакции в диагностике туберкулезного процесса. Проблемы туберкулеза 2002; 1: 45–46.
2. Борисов С.Е. Диагностика туберкулеза: возможности и пределы. Проблемы туберкулеза 2001; 3: 5–9.
3. Ватазин А.В., Прокопенко Е.И., Щербак Е.О. и др. Особенности диагностики туберкулеза у больных хронической почечной недостаточностью на программном гемодиализе и после трансплантации почки. Нефрология и диализ 1999; 1 (1): 39–44.
4. Воробьев П.А., Колендо С.Е., Дворецкий Л.И. и др. Туберкулез у больных с хронической почечной недостаточностью. Тер. архив 1996; 68: 68–71.

5. Денисова Т.С., Говорун В.М., Бочкарев Е.Г. Возможность применения полимеразной цепной реакции (ДНК-диагностика) при выявлении микобактерий туберкулезного комплекса. Проблемы туберкулеза 1999; 6: 54–55.
6. Карачунский М.А. Туберкулез в наши дни. РМЖ 2001; 9 (21): 951–953.
7. Лазарева Я.В. Современная диагностика туберкулеза. Пульмонология 1999; 4: 67.
8. Лечение хронической почечной недостаточности. Под ред. С.И. Рябова. СПб.: 1997: 448.
9. Перлин Д.В. Дифференциальная диагностика, лечение и профилактика осложнений при трансплантации почки. Автореф. дисс. ... док. мед. наук. 1998: 43.
10. Перлин Д.В., Даренков С.П., Старостенко Е.В. и др. Генерализованный туберкулез после трансплантации почки. Урология 1999; 5: 26–28.
11. Рекомендации по лечению резистентных форм туберкулеза. ВОЗ. Женева: 1998.
12. Хаменко А.Н. Современные тенденции распространения туберкулеза в России. РМЖ 1998; 6 (17).
13. Черноусова Л.Н. Современные тенденции и возможности микробиологической диагностики туберкулеза. РМЖ 2002; 10 (16): 697–698.
14. Черноусова Л.Н., Ларионова Е.Е., Севастьянова Э.В., Гольшевская В.И. Роль ПЦР-анализа в комплексных бактериологических исследованиях во фтизиатрии. Проблемы туберкулеза 2001; 3: 58–60.
15. Шилова М. Организация и результаты лечения больных туберкулезом в России. Врач 2001; 2: 3–7.
16. Aguado J.M., Herrero J.A., Gavalda J. et al. Clinical presentation and outcome of tuberculosis in kidney, liver, and heart transplant recipients in Spain. Spanish Transplantation Infection Study Group. GSI/TRA. Transplantation 1997; 63 (9): 1278–1286.
17. American Thoracic Society. Targeted tuberculin testing and treatment of latent tuberculosis infection. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2000; 49: 1–51.
18. Antony S.J., Ynares C., Dummer J.S. Isoniazid hepatotoxicity in renal transplant recipients. Clin Transplant 1997; 11 (1): 34–37.
19. Apaydin S., Altiparmak M.R., Serdengeçti K. et al. Mycobacterium tuberculosis infections after renal transplantation. Scand J Infect Dis 2000; 32 (5): 501–505.
20. Biz E., Pereira C.A., Moura L.A. et al. The use of cyclosporine modifies the clinical and histopathological presentation of tuberculosis after renal transplantation. Rev Inst Med Trop Sao Paulo 2000; 42 (4): 225–230.
21. Buffington G.A., Dominguez J.H., Perring W.F. et al. Interaction of rifampin and glucocorticoids. Adverse effect on renal allograft function. J Am Med Assoc 1976; 236: 1958–1960.
22. Chenbsu R.Y., Loong C.C., Chou M.H. et al. Renal allograft dysfunction associated with rifampin-tacrolimus interaction. Ann Pharmacother 2000; 34 (1): 27–31.
23. Costa Nascimento J.M., Meyers A.M., Botba J.R., Conlan A.A. Myburgh Mycobacterial infection in recipients of kidney allografts. A seventeen-year experience. Ada Med Port 1988; 1: 51–57.
24. EBPG Expert Group on Renal Transplantation. European best practice guidelines for renal transplantation. Section IV: Long-term management of the transplant recipient. IV.7.2. Late infections. Tuberculosis. Nephrol Dial Transplant 2002; 17 Suppl 4: 39–43.
25. Espinal M.A., Laszlo A., Simonsen L. Global trends in resistance to antituberculosis drugs. World Health Organization-International Union against Tuberculosis and Lung Disease Working Group on Anti-Tuberculosis Drug Resistance Surveillance. N Eng J A W 2001; 344: 1294–1303.
26. Fadda G., Grillo R., Ginesu F. et al. Serodiagnosis and follow up of patients with pulmonary tuberculosis by enzyme-linked immunosorbent assay. Eur J Epidemiol 1992; 8: 81–87.
27. Faroocqui M.A., Berenson C., Lohr J.W. Mycobacterium marinum infection in a renal transplant recipient. Transplantation 1999; 67 (11): 1495–1496.
28. Garcia-Leoni M.E., Martin-Scapa C., Rodeno P., Valderrabano F., Moreno S., Bouza E. High incidence of tuberculosis in renal patients. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 1990; 9: 283–285.
29. Grabam J.C., Kearns A.M., Magee J.G. Tuberculosis transmitted through transplantation. Infect 2001; 43 (4): 251–254.
30. Gulati M., Kaur R., Jha V. et al. High-resolution CT in renal transplant patients with suspected pulmonary infections. Acta Radiol 2000; 41 (3): 237–241.
31. Hall C.M., Wilcox P.A., Swanepoel C.R. et al. Mycobacterial infection

in renal transplant recipients. *Chest* 1994; 106: 435–439.

32. Held PJ, Levin NW, Pauly MV, Diamond LH. Mortality and duration of hemodialysis treatment. *J A V A* 1991; 265: 871.

33. Higgins RM, Cabn AP, Porter D. Mycobacterial infections after renal transplantation. *Q J M* 1991; 78: 145–153.

34. Ho KJ. Galloping caseous pneumonia with miliary dissemination in a renal transplant recipient: emphasis on pretransplant detection and prophylaxis. *Nephron* 1992; 62: 363–364.

35. Jereb JA, Burwen DR, Dooley SW. Nosocomial outbreak of tuberculosis in a renal transplant unit: application of a new technique for restriction fragment length polymorphism analysis of *Mycobacterium tuberculosis* isolates. *J Infect Dis* 1993; 168 (5): 1219–1224.

36. Jba V, Kobli HS, Sud K. et al. Laryngeal tuberculosis in renal transplant recipients. *Transplantation* 1999; 68 (1): 153–155.

37. Jba V, Sakbuja V, Gupta D. et al. Successful management of pulmonary tuberculosis in renal allograft recipients in a single center. *Kidney Int* 1999; 56 (5): 1944–1950.

38. John G.T., Sbankar V., Abraham A.M. et al. Risk factors for post-transplant tuberculosis. *Kidney Int* 2001; 60: 1145–1148.

39. John G.T., Thomas P.P., Thomas M. et al. A double-blind randomized controlled trial of primary isoniazid prophylaxis in dialysis and transplant patients. *Transplantation* 1994; 57: 1683–1684.

40. Kisielnicka E., Sulima-Gillow A., Rutkowski B. Bone tuberculosis in a hemodialyzed patient – a difficult diagnostic problem. *Pol Arch Med Wewn* 1994; 92 (3): 266–269.

41. Klemperer J.D., Wang J., Hartman B.J., Stubenbord W.T. Mycobacterium tuberculosis infection of a native polycystic kidney following renal transplantation. *Transplantation* 1998; 66 (1): 118–120.

42. Kopanoff D.E., Snider D.E.Jr., Caras G.J. Isoniazid-related hepatitis: a U.S. Public Health Service cooperative surveillance study. *Am Rev Respir Dis* 1978; 117: 991–1001.

43. Korzets A., Gafter U. Tuberculosis prophylaxis for the chronically dialyzed patient – yes or no? *Nephrol Dial Transplant* 1999; 14: 2857–2859.

44. Koselj M., Buturovic J., Malovrb M. Tuberculosis in renal allograft recipients. *Transplant Proc* 1992; 24: 1909–1910.

45. Kukrej N., Cook G.J., Pattison J.M. et al. Positron-emission tomography used to diagnose tuberculosis in a renal transplant patient. *Am J Transplant* 2002; 2 (1): 105–107.

46. Lezaic V., Radivojevic R., Radosavljevic G. et al. Does tuberculosis after kidney transplantation follow the trend of tuberculosis in general population? *Ren Fail* 2001; 23 (1): 97–106.

47. Lorimer I., Botha J., Pontin A.R. et al. Tuberculosis isolated to the renal allograft. *Transpl Infect Dis* 1999; 1 (1): 83–86.

48. Mat O., Abramowicz D., Peny M.O. et al. Tuberculosis presenting as acute hepatitis in a renal transplant recipient. *Transpl Int* 1994; 7 (1): 67–69.

49. Millard P.S., Wilcosky T.C., Reade-Christopher S.J., Weber D.J. Isoniazid-related fatal hepatitis. *West J Med* 1996; 164 (6): 486–491.

50. Mohamed A.J., Sathiyaraj D., Muthu R. et al. Detection of antibodies against cell wall-associated antigens of *Mycobacterium tuberculosis* (SIHV) by an enzyme linked immunosorbent assay. *Jpn J Med Sci Biol* 1997; 8: 1–7.

51. Motiwalla H.G., Sanghvi N.P., Barjatiya M.K., Patel S.M. Syndrome of inappropriate antidiuretic hormone following tuberculous epididymo-orchitis in renal transplant recipient: case report. *J Urol* 1991; 146 (5): 1366–1367.

52. Mourad G., Soullillou J.P., Chong G., Pouliquen M., Hourmant M., Mion C. Transmission of *Mycobacterium tuberculosis* with renal allografts. *Nephron* 1985; 41: 82–85.

53. Mrowka C., Heintz B., Reul J., Sieberth H. Cerebral tuberculoma 11 years after renal transplantation. *Am J Nephrol* 1998; 18 (6): 557–559.

54. Naqvi A., Akhtar F., Naqvi R. Problems of diagnosis and treatment of tuberculosis following renal transplantation. *Transplant Proc* 1997; 29: 3051–3052.

55. Naqvi S.A., Hussain M., Askari H. et al. Is there a place for prophylaxis against tuberculosis following renal transplantation. *Transplant Proc* 1992; 24: 1912.

56. Nolan C.M., Goldberg S.V., Buskin S.F. et al. Hepatotoxicity associated with isoniazid preventive therapy: a 7-year survey from a public health tuberculosis clinic. *J Am Med Assoc* 1999; 281: 1014–1018.

57. Offermann G., Keller F., Molzahn M. Low cyclosporin A blood levels and acute graft rejection in a renal transplant recipient during rifampin treatment. *Am J Nephrol* 1985; 5: 385–387.

58. Ob C.S., Stratta R.J., Fox B.C. et al. Increased infections associated with the use of OKT3 for treatment of steroid-resistant rejection in renal transplantation. *Transplantation* 1988; 45 (1): 68–73.

59. Ozdemir F.N., Guz G., Kayatas M. Tuberculosis remains an important factor in the morbidity and mortality of hemodialysis patients. *Transplant Proc* 1998; 28: 846–847.

60. Park K.W., Kim U.S., Shin J.W. et al. Disseminated erythematous papules in a renal transplant recipient: a case of disseminated tuberculosis. *Scand J Infect Dis* 2002; 34 (10): 775–777.

61. Park S.B., Joo I., Suk J., Clío W.H., Park C.H., Kim H.C. Clinical manifestations of tuberculosis in renal transplant patients. *Transplant Proc* 1996; 28: 1520–1522.

62. Peces R., Pobes A., Diaz-Corte C., Gago E. Hypercalcemia, inappropriate calcitriol levels, and tuberculosis on hemodialysis. *Scand J Urol Nephrol* 2000; 34 (4): 287–288.

63. Perelman M. Tuberculosis in Russia. *Int J Tuberc Lung Dis* 2000; 4 (12): 1097–1103.

64. Peschke B., Ernst W., Gossmann J. et al. Antituberculous drugs in kidney transplant recipients treated with cyclosporine. *Transplantation* 1993; 56: 236–238.

65. Peters T.O., Reiter C.G., Boswell R.L. Transmission of tuberculosis by kidney transplantation. *Transplantation* 1984; 38: 514–516.

66. Qumbi W.Y., al-Sibai M.B., Taber S. Mycobacterial infection after renal transplantation – report of 14 cases and review of the literature. *Q J Med* 1990; 63: 1039–1060.

67. Ravighione M.C., O'Brien R.J. In: Fauci A., Braunwald E., Isselbacher K.J. et al. eds. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 14th ed. McGraw Hill. New York: 1998; 1004–1014.

68. Rose D.N. Benefits of screening for latent *Mycobacterium tuberculosis* infection. *Arch intern Meet* 2000; 160: 1513–1521.

69. Rubin R.H. Fungal and bacterial infections in the immunocompromised host. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1993; 12 Suppl 1: S42–48.

70. Ruiz L.A., Gil P., Zalacain R. et al. Usefulness of bronchoalveolar lavage in the renal transplant patient with suspected respiratory infection. *Arch Bronconeumol* 1998; 34 (8): 388–393.

71. Sakbuja V., Jba V., Varma P.P., Joshi K., Chugh K.S. The high incidence of tuberculosis among renal transplant recipients in India. *Transplantation* 1996; 61: 211–215.

72. Samhan M., Panjwani D.D., Dadab S.K. et al. Is tuberculosis contraindication for renal transplantation? *Transplant Proc* 1989; 21: 2036–2038.

73. Schom T.F., Merscher S., Franz A. et al. Disseminated tuberculosis after renal transplantation. *Transpl Int* 1990; 3: 113–115.

74. Shab M., Shabtai E., Waltzer W. et al. Principal component analysis of blood lymphocyte subsets – an assessment of intersubset relationships. *Transplantation* 1991; 51 (5): 1135–1137.

75. Shollmeyer P., Bozkurt F. The immune status of uremic patients: hemodialysis vs CAPD. *Clin Nephrol* 1988; 30 (Suppl 1): 37–40.

76. Singh N., Paterson D.L. Mycobacterium tuberculosis infection in solid-organ transplant recipients: impact and implications for management. *Clin Infect Disease* 1998; 27: 1266–1277.

77. Smirnoff M., Patt C., Seckler B., Adler J.J. Tuberculin and anergy skin testing of patients receiving long-term hemodialysis. *Chest* 1998; 113: 25–27.

78. Sud K., Muthukumar T., Singh B. et al. Isoniazid does not affect bioavailability of cyclosporine in renal transplant recipients. *Methods Find Exp Clin Pharmacol* 2000; 22 (8): 647–649.

79. Suleiman A.B., Musa Z., Morad Z. Tuberculosis in living related donor renal transplant recipients. Singapore. *Ann Acad Med* 1988; 17: 454–456.

80. Tarrg D.C., Su W.J., Huang T.P. et al. PCR diagnosis on formalin-fixed, paraffin-embedded tissues with acid-fast stain and culture negativity in chronic dialysis patients of cervico-mediastinal tuberculous lymphadenitis. *Nephrol Dial Transplant* 1998; 13: 1543–1546.

81. Tham S.N., Choong H.L. Primary tuberculous chancre in a renal transplant patient. *J Am Acad Dermatol* 1992; 26 (2 Pt 2): 342–344.

82. Thomas P.A.Jr., Mozcs M.F., Jonasson O. Hepatic dysfunction during isoniazid chemoprophylaxis in renal allograft recipients. *Arch Surg* 1979; 114: 597–599.

83. Tolkoﬀ-Rubin N.E., Rubin R.H. Recent advances in the diagnosis and management of infection in the organ transplant recipient. *Semin Nephrol* 2000 Mar; 20 (2): 148–163.

84. Vachharajani T., Abreo K., Phadke A. et al. Diagnosis and treatment of tuberculosis in hemodialysis and renal transplant patients. *Am J Nephrol* 2000; 20 (4): 273–277.

85. Waiser J., Schotschel R., Budde K., Neumayer H.H. Reactivation of tuberculosis after conversion from azathioprine to mycophenolate mofetil 16 years after renal transplantation. *Am J Kidney Dis* 2000; 35 (3): E12.

86. Woeltje K.F., Mathew A., Rothstein M. et al. Tuberculosis infection



and anergy in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 1998; 31 (5): 848–852.

87. Yang C.W., Lee J.H., Kim Y.G. et al. Tuberculosis-associated hemophagocytic syndrome in a hemodialysis patient: case report and review of the literature. *Nephron* 1996; 72 (4): 690–692.

88. Zambardi G., Druetta A., Roure C. et al. Rapid diagnosis of *Mycobacterium tuberculosis* infections by an ELISA-like detection of polymerase chain reaction products. *Mol Cell Probes* 1995; 72: 91–99.

## Вторичный гиперпаратиреоз при хронической почечной недостаточности. Лечение активными метаболитами витамина D

**Г.В. Волгина**

**Московский государственный медико-стоматологический университет МЗ РФ, Москва**

### Secondary hyperparathyroidism in patients with chronic renal failure. The treatment with active metabolites of vitamin D

**G.V. Volgina**

*Ключевые слова: хроническая почечная недостаточность, фосфорно-кальциевый гомеостаз, гиперпаратиреоз, витамин D.*

За последнее десятилетие существенно изменилось понимание патофизиологических процессов, ведущих к развитию вторичного гиперпаратиреоза (ВГПТ) у больных с хронической почечной недостаточностью (ХПН). Вторичный гиперпаратиреоз является частым и грозным осложнением ХПН и развивается в результате относительного или абсолютного дефицита кальцитриола (КТ) и нарушения гомеостаза кальция и фосфора [67, 78, 85].

#### Патогенез вторичного гиперпаратиреоза

В патогенезе ВГПТ можно выделить несколько звеньев: уменьшение уровня ионизированного кальция плазмы крови ( $Ca^{2+}$ ); уменьшение синтеза и активности КТ; повышение содержания фосфора в плазме; снижение чувствительности паращитовидных желез (ПЩЖ) к действию КТ и кальция; развитие резистентности органов-мишеней к действию паратиреоидного гормона (ПТГ) [82]. Взаимодействие перечисленных механизмов развития ВГПТ при ХПН представлено на рис. 1.

Уровень общего и ионизированного кальция в плазме и в клетках находится преимущественно в зависимости от состояния и функции трех структур организма: костного аппарата, почек и тонкого кишечника. Функ-

ции этих органов в поддержании кальциевого баланса определяются, главным образом, тремя гормонами: ПТГ, кальцитонином и КТ [10, 45] (рис. 2).

Паратиреоидный гормон, кальцитонин и кальцитриол на одних этапах кальциево-фосфорного обмена оказывают однонаправленное действие (гиперкальциемическое действие ПТГ, КТ; гипофосфатемическое ПТГ и кальцитонина), на других – противоположное (активация резорбции костей под влиянием ПТГ и ее торможение кальцитонином). От уровня данных гормонов в крови зависят характер и интенсивность обмена Са и поддержание кальциево-фосфорного гомеостаза [1, 2].

**Кальцитриол** – активная форма витамина D ( $1,25(OH)_2D_3$ ) является ключевым регулятором паратиреоидной функции [3], стимулируя синтез Са-связывающего белка, способствует аккумуляции Са клетками слизистой тонкого кишечника и костной ткани. Активируя  $1\alpha$ -гидроксилазу проксимальных канальцев почек, ПТГ способствует синтезу  $1,25(OH)_2D_3$ , вместе с которым усиливает всасывание Са в кишечнике. Кроме того, витамин D как бы подготавливает ситуацию для реализации действия ПТГ, который стимулирует выход аккумулированного  $Ca^{2+}$  из клеток в кровь.

Уменьшение почечного синтеза КТ при заболеваниях почек уже в начальной стадии почечной недостаточ-

**Адрес для переписки:** 123182 г. Москва, ул. Пехотная, д. 3, корп. 3. ГКБ № 52, 1 отделение нефрологии  
**Телефон:** 196-19-51. Волгина Галина Владимировна  
**E-mail:** volginagv@mail.ru