

© К.М. Сергеева, Н.Н. Смирнова, 2000
УДК 616.61-07-08-053.2/.5

К.М.Сергеева, Н.Н.Смирнова

ВТОРИЧНЫЕ НЕФРОПАТИИ У ДЕТЕЙ. ДИАГНОСТИКА И ПРИНЦИПЫ ЛЕЧЕНИЯ

K.M.Sergeeva, N.N.Smirnova

SECONDARY NEPHROPATHIES. DIAGNOSIS AND MANAGMENT

Кафедра педиатрии Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова, Россия

Ключевые слова: дети, болезни почек, вторичные нефропатии.

Key words: Children, renal diseases, secondary nephropathies.

Почки вовлекаются в любой патологический процесс, поскольку являются одним из главных органов, поддерживающих гомеостаз организма в любом возрасте. Клинические проявления многих заболеваний у детей в значительной мере зависят от степени зрелости органов мочеобразования и мочевыделения.

Межорганные структурно-функциональные связи между почками и другими системами, такими как сердечно-сосудистая, пищеварительная, дыхательная, в детстве выражены сильнее из-за ограниченных резервных возможностей, что проявляется особенно ярко в условиях патологии.

Сочетание патологии органов мочевой системы с заболеваниями желудочно-кишечного тракта, дыхательной и сердечно-сосудистой систем далеко не редкое явление. Это могут быть состояния, связанные с хромосомными болезнями, генными мутациями; возможно воздействие единого этиологического фактора — бактериального или вирусного. Общий патогенетический механизм реализуется через иммунопатологические реакции либо в связи с гипои-мунным состоянием. В последнем случае возможно развитие микробно-воспалительного процесса в разных органах при воздействии разных возбудителей. Например, при снижении показателей клеточного иммунитета и фагоцитоза в органах мочевой системы часто обнаруживаются хламидийная инфекция и уреоплазмы, а в пищеварительном тракте — кампилобактериоз. Особое место в сочетанной патологии занимает антропогенное экологическое воздействие. Показано, что в районах, сильно загрязненных пестицидами, чрезвычайно часто встречается клинически выраженная оксалатно-кальциевая кристаллурия в сочетании с гастритом и гастродуоденитом. В районах постоянного воздействия тяжелых металлов рожда-

ются большое число детей с анатомическими аномалиями органов мочевой системы и желчевыводящих путей, возрастает частота дисметаболических нефропатий, ибо «критические» периоды созревания почек совпадают с таковыми в развитии сердечно-сосудистой системы: 1–2 года, 4–6 лет, пубертатный период.

При анализе характера поражения почек при любых «непочечных» заболеваниях практически важно различать, является ли патология почек проявлением основного заболевания, его осложнением, возможным, но не обязательным для основной патологии, либо обострением нефроурологической патологии, спровоцированным непочечным заболеванием.

Попытки систематизировать вторичные нефропатии в педиатрии весьма затруднительны. Для практических целей необходимо получить несколько характеристик: 1) этиологический агент (инфекция, токсины, в том числе — экопатология, иммунопатологические реакции, метаболические нарушения); 2) основной патогенетический механизм (бактериальное или вирусное воспаление, иммунопатологические реакции, гипоксия как результат нарушения гемодинамики почек, дисэлектролитемия, метаболические сдвиги); 3) структурные элементы почки, наиболее повреждаемые при вторичной нефропатии (сосуды и клубочки, каналы, интерстиций); 4) характер патологии. В таблице приведена предлагаемая классификация, основанная на результатах наших исследований и наблюдений на протяжении двух последних десятилетий.

Изменения в почках при острых вирусных заболеваниях. Исследования последних лет указывают на возрастание значимости вирусной инфекции в развитии нефропатий как у детей, так и у взрослых. Вероятность контакта паренхимы почек с вирусом во время заболевания доста-

Классификация вторичных нефропатий у детей

Этиологический агент	Основной патогенетический механизм	Наиболее повреждаемые структурные элементы	Характер патологии
Инфекция (бактериальная, вирусная) Токсины (в том числе — экзотоксины) Иммунологические реакции Метаболические нарушения	Воспаление инфекционное (бактериальное или вирусное) Воспаление асептическое — иммунопатологические реакции Гипоксия как результат нарушения гемодинамики почек Дисэлектролитемия Метаболические нарушения Сочетание двух или нескольких механизмов	Сосуды и клубочки Канальцы Интерстиций	Функциональные нарушения нефрона Преходящий мочевого синдром Инфекция мочевых путей, острый пиелонефрит Острый и хронический гломерулонефрит Интерстициальный нефрит Нефротический синдром Вторичные обменные нарушения

точно велика в связи с тем, что любая вирусная инфекция сопровождается вирусемией и вирусурией [1]. Еще А.А.Сморodinцев [29] указывал на то, что эпителий почек может быть местом размножения вирусов, а J.P.Utz [44] подчеркивал, что вирус не проходит «транзитом» через почки, а задерживается там и, по всей вероятности, вызывает те или иные патологические состояния. Вирусы в отличие от бактерий могут проходить через неповрежденный почечный фильтр [7]. Изучая содержание различных вирусов в органах зараженных животных, M.Jensen [36] почти постоянно выделял их из почечной ткани. Иммуноморфологические исследования, проведенные во время гриппа у больных с изменениями в моче, показали наличие зернистых отложений иммуноглобулинов и глобулинов бета и гамма в сосудистых участках клубочков [42]. Высказывается мнение о возможности диссеминации вирусов из первичного очага в органах дыхания в почки [7]. У 35 из 44 умерших детей отмечены изменения в канальцах почек вследствие репродукции вирусов в виде альтерации и пролиферации, а у 9 детей — гломерулонефрит, большей частью с минимальными изменениями, реже — мембранозно-пролиферативный и мембранозный гломерулит. Л.С.Лозовский [16] считает, что чаще вирусы играют роль в обострении хронического или в провокации острого гломерулонефрита.

Таким образом, полученные как в клинике, так и в эксперименте данные позволяют отнести вирусам определенную роль в возникновении или обострении болезней почек у детей. Однако трудности идентификации вируса иногда не дают прямых доказательств вирусного повреждения почек. В то же время наблюдения клиницистов и морфологов в отношении своеобразного характера течения нефропатий при вирусных инфекциях позволяют говорить о

специфическом поражении мочевыводящих путей. Поражение мочевыделительной системы является вторым по частоте осложнением при острых респираторных заболеваниях у детей [5]. Ряд авторов считают, что развитие пиелонефрита и его обострение в ряде случаев обусловлено прямым действием респираторных вирусов: респираторно-синцитиального, парагриппа, аденовируса или сочетанием вирусной и бактериальной инфекции [5]. В качестве вирусных агентов, способных вызвать гломерулонефрит, обсуждаются возбудители гриппа, парагриппа, аденовирусов, Коксаки В4, цитомегаловирусов, герпеса [22, 35, 41]. Предполагаются три различных механизма гломерулярных поражений вирусного происхождения: непосредственно цитопатическое действие, участие в образовании иммунных комплексов, вовлечение в аутоиммунные механизмы [40]. Вирусные антигены обнаруживают в биоптатах почечной ткани у детей с гломерулонефритом [13]. По данным М.С.Игнатовой [9], в почечной ткани — в клубочках — в составе иммунных комплексов определяются различные вирусные антигены, особенно склонные к длительному персистированию в организме (вирусы простого герпеса, гепатита В).

При выраженном токсикозе при острых респираторных вирусных инфекциях (ОРВИ) возможно развитие интерстициального нефрита и острой почечной недостаточности [19].

По данным нашей клиники, на фоне ОРВИ изменения мочевого осадка отмечены в 52,4% случаев. Главным образом они являются следствием токсикоза. Выявлена значимая корреляция между температурной реакцией и величиной лейкоцитурии ($r=0,49$) и гематурии ($r=0,601$). Транзиторные изменения в моче (гематурия, протеинурия, лейкоцитурия) отмечены у 32,7% больных. Наиболее постоянно вы-

являлась микрогематурия (от 1–5 до 15 эритроцитов в поле зрения), на втором месте — протеинурия (в разовых порциях «следы» — 0,249 г/л). Лейкоцитурия на высоте ОРВИ фиксировалась у отдельных пациентов. Эти изменения держались в острый период ОРВИ (со 2–5-го дня в течение 2–3 нед) при отсутствии бактериурии. В статусе больных изменений при этом, как правило, не происходит. Экстрауренальные симптомы (повышение артериального давления, пастозность, дизурия, слабо положительный симптом поколачивания по пояснице) выражены мало и держатся не более 3 сут. Тем не менее отмеченные изменения позволяют говорить о непосредственном поражении мочевых путей вирусной инфекцией. Подобное представление правомочно по следующим соображениям: 1) появление симптомов нефропатии на фоне острого периода вирусной инфекции (на 2–5-й день заболевания) и наличие их в течение 2–3 нед; именно в эти дни отмечается появление вирусии и максимальное накопление вирусов в паренхиматозных органах [39]. Проведенные нами исследования у детей, больных ОРВИ с нефропатией, показали отсутствие истинной бактериурии, что косвенно может подтверждать вирусный характер поражения [22]; 2) изменения в мочевыводящих путях встречались преимущественно в периоды года, характеризовавшиеся подъемом острых респираторных вирусных инфекций, что указывает на эпидемический характер патологии и дополнительно подтверждает вирусную этиологию процесса, происходящего в мочевой системе; 3) течение нефрита, пиелонефрита и геморрагического цистита носило доброкачественный характер. Повышение артериального давления при гломерулонефрите было кратковременным, отеки были слабо выражены, повышения креатинина, мочевины, остаточного азота не наблюдалось. Массивная гематурия отмечалась лишь при геморрагическом цистите, но не более 1–2 сут.

При изучении катамнеза детей, перенесших ОРВИ с почечным синдромом, у ряда детей отмечена повторяемость изменений в почках при каждом новом респираторном заболевании. Такие дети должны включаться в группу риска по развитию нефропатии. Кроме того, доказана самостоятельная роль вирусов в развитии цистита — аденовирусы типов 11 и 21, вирус герпеса. Геморрагический цистит у детей наблюдался в 1,8% случаев при ОРВИ. Он чаще развивался в первые сутки заболевания. Характерным является быстрое развитие геморрагических изменений в мочевыводящих путях и столь же быстрое их угасание. У всех детей макрогематурия прослеживалась в течение 1–2 сут. Макрогематурия сопровождалась дизурией, боля-

ми в области мочевого пузыря. Боли держались 1–2 сут, в это время в моче обнаруживались сгустки крови. Массивная гематурия не вызывает стойкой анемизации. Количество эритроцитов крови у больных было не ниже $4,1 \times 10^{12}/л$, гемоглобина — 115–140 г/л; отмечался лейкоцитоз, эозинофилия в острой стадии, небольшой сдвиг в лейкоцитарной формуле влево.

По результатам наблюдений у ряда больных вирусная инфекция играет триггерную роль, вызывая обострение хронического пиелонефрита (1,32%) и хронического нефрита (0,44%). Появление у детей мочевого синдрома в виде протеинурии и гематурии при ОРВИ требует диспансерного наблюдения с обязательным исследованием мочи и функции почек при очередном заболевании [22].

При ОРВИ показана возможность формирования хронического тубулоинтерстициального нефрита (ТИН). Грипп, аденовирусная инфекция и другие респираторные вирусы могут способствовать активации эндогенной Коксаки вирусной инфекции, персистирующей в тканях мочевой системы. При формировании ТИН в подобных случаях большое значение в генезе нефропатий имеют гемодинамические нарушения, наличие у ребенка дисплазии почек. Клиническим эквивалентом ТИН является прогрессирующее снижение относительной плотности мочи и лейкоцитурия; при функциональном исследовании почек — снижение экскреции водородных ионов и аммония, а также — максимального гидроуреза, снижение функции осмотического концентрирования; при ультразвуковом исследовании почек — наличие гипертрофированных почечных пирамид [14, 25, 26].

При сохраняющейся протеинурии и гематурии после перенесенного ОРВИ, а также при подозрении на ТИК с целью восстановления стабильности клеточных мембран целесообразно использование токоферола в дозе 0,5–1 мг/кг массы тела в течение 6–8 недель, 3,44% ретинол по 1 капле на год жизни и ангиопротекторы (продектин, ангицин) в дозе 20–25 мг/кг массы тела в сутки в 2–3 приема в течение 3–6 месяцев. При упорном сохранении гематурии и протеинурии курс может быть продлен до 9 месяцев или проведен повторно после 3-месячного перерыва.

Как показал проведенный тщательный анализ с учетом длительного катамнестического наблюдения на протяжении 2–3 лет изменения в мочевой системе при ОРВИ у детей могут провоцировать развитие иммунных процессов и приводить к поражению клубочкового и канальцевого аппарата почки. Вирусы, снижая иммунную защиту, предрасполагают к бактериальной инвазии и, нарушая проницаемость со-

судов в острый период заболевания, вызывают транзиторные изменения в моче; при наличии латентной вирусной Коксаки-инфекции, особенно в сочетании с дисплазией почек, возможно развитие хронического тубулоинтерстициального нефрита.

Проведенное сопоставление состояния кровообращения в почках в зависимости от степени выраженности морфологических изменений в интерстиции, по данным перфузионного индекса, полученного при проведении непрямо́й ангиографии с ^{99}Tc Мандельштам — Пентатех, выявило характерные асимметрии кровообращения при нарастании тубулоинтерстициальных изменений [14]. В острый период ОРВИ увеличение сосудистой проницаемости наблюдалось у 60 из 80 детей. I степень (от 3,2 до 10,6) выявлена у 29 больных, II степень (от 11,5 до 29) — у 28; III степень (от 30 до 41) констатирована у 3 детей, больных ОРВИ. Проницаемость сосудов оказалась наиболее измененной в первые дни пребывания в стационаре и снижалась к 12–13-му дню болезни. По результатам корреляционного анализа между днем болезни и степенью сосудистой проницаемости существует достоверная тесная обратная зависимость ($r=0,52$). Можно отметить, что в первые дни болезни даже небольшое увеличение сосудистой проницаемости способствует возникновению мочевого синдрома, но изменения в моче кратковременные и имеют место лишь на высоте заболевания. При сосудистой проницаемости II–III степени изменения в мочевом осадке выражены более длительно, не исчезают к периоду реконвалесценции ОРЗ и выраженность их различна. Наиболее заметное влияние на возникновение мочевого синдрома оказывает сосудистая проницаемость II степени. Начиная с 12-го дня заболевания, лишь при сосудистой проницаемости свыше 7,5% можно ожидать появления изменений в моче. Исследование взаимосвязи между скоростью клубочковой фильтрации и сосудистой проницаемостью позволяет говорить, что на величину первой в большой степени влияет «отрицательная» сосудистая проницаемость, при которой имеет место движение белка и воды из кровяного русла в ткани. В остром периоде ОРВИ «отрицательная» сосудистая проницаемость отмечается примерно у половины больных (у 36 из 80), в периоде реконвалесценции — у 12 из 42. В почках, наряду с водой и белком, в интерстициальное пространство «пропотевает» и форменные элементы, попадающие в мочевой осадок. Сосудистая проницаемость остается повышенной и в периоде реконвалесценции, что указывает на сохраняющуюся активность заболевания и вызывает необходимость дальнейше-

го наблюдения за детьми, имевшими мочевой синдром [22].

Исследование функционального состояния почек по клиренсу эндогенного креатинина при ОРВИ проведено у 151 больного. Нарушение клубочковой фильтрации отмечено в 67% в острый период заболевания, при этом у 30% больных выявлено снижение, у 37% — повышение. Анализ величин скорости клубочковой фильтрации у индивидуальных больных показал значительную вариабельность (от 40 до 150–200 мл/мин) как в острый период ОРВИ, так и в стадии выздоровления. Можно полагать, что подобная динамика скорости клубочковой фильтрации обусловлена микроциркуляторными нарушениями в почке. Снижение скорости клубочковой фильтрации чаще наблюдалось у больных с тяжелым и среднетяжелым течением ОРВИ. Таким образом, фильтрационная способность указывает на различную реакцию почек на острую респираторную вирусную инфекцию. Нам представляется наиболее существенными в генезе этих нарушений два фактора. Во-первых, это влияние гемодинамических нарушений, которые неизменно возникают при ОРВИ и имеют как клинические проявления (изменения окраски кожи, кратковременные подъемы артериального давления, тахикардия), так и морфологические эквиваленты у детей, погибших от вирусной инфекции. Почка в таких случаях, как правило, полнокровна, синюшна, при гистологическом исследовании определяются стазы, гиперемия [1, 15, 33]. Вторым фактором является изменение сосудистой проницаемости. Проведенные в нашей клинике исследования функции почек пробой с фенолрот выявили значительные нарушения канальцевой секреции [15]. Так, у 83% больных в острый период заболевания отмечалось снижение выделения краски. При этом у 25% уменьшение было умеренным, у 26% — выраженным, у 32% — резким. Секреторная способность канальцев зависела от тяжести ОРВИ и снижение ее было более выраженным при среднетяжелом и тяжелом течении заболевания. В периоде реконвалесценции, хотя и отмечалась тенденция к нормализации процесса тубулярной секреции, однако она оставалась сниженной как у пациентов с тяжелым течением ($42,7 \pm 12,2\%$), так и со среднетяжелым ($47,5 \pm 17,8\%$), и легким ($50,8 \pm 15,7\%$). Изучение почасового выделения краски показало наличие монотонности функционирования канальцевого аппарата почки у 10,2% больных с ОРВИ. Монотонность функции канальцев наблюдалась даже у больных с достаточной секреторной способностью почек. Анализ выделения красителя в зависимости от типа вирусной инфекции показал наибольшее

угнетение секреции при смешанной вирусной инфекции ($37,1 \pm 8,8\%$), несколько меньшее — при парагриппе — $45,0 \pm 13,9\%$ и гриппе — $48,2 \pm 15,9\%$. Почти у всех больных с поражением мочевыделительной системы в виде нефрита ($3,6\%$) и пиелонефрита ($1,8\%$) при ОРВИ отмечено выраженное нарушение секреторной деятельности канальцев ($41,5 \pm 12,3\%$), что ниже данных у детей без мочевого синдрома и у больных с транзиторными изменениями. О нарушении функции канальцев свидетельствовали и данные о величине реабсорбции воды. Так, в острый период реабсорбируемая фракция воды составила $99,17 \pm 0,21\%$, к периоду реконвалесценции — $98,13 \pm 0,3\%$. Повышение канальцевой реабсорбции приводит к задержке воды и электролитов в организме.

Таким образом, исследование парциальных функций почек показало наибольшее нарушение канальцевого аппарата. Это связано, по всей вероятности, с повреждением эпителия канальцев, ибо именно он участвует в выделении вирусов, а вирусная инфекция благодаря тропности к таким клеткам повреждает эпителиальный покров любого органа [20, 33, 39, 44]. Последнее подтверждается результатами исследований почек у 17 детей из числа обследованных, погибших от вирусной инфекции. Максимальные морфологические изменения обнаружены в канальцах. В этих же отделах нефрона определялись эндоплазматические оксифильные включения, патогномоничные для вирусной инфекции [20, 33].

При изучении катамнеза у 35 детей спустя 4–24 мес после выписки из клиники наблюдались повторные вирусные инфекции, приводившие к изменениям в мочевыделительной системе, которые были более стойкими. У 4 детей из этой группы диагностирован гломерулонефрит, у 2 — пиелонефрит. Все это указывает на необходимость раннего распознавания поражения почек при ОРВИ.

Роль вирусов гепатита В и С в возникновении патологии почек у детей. Высокая частота инфицирования вирусом гепатита В при гломерулонефрите как у детей, так и у взрослых, по сравнению с уровнем инфицирования в общей популяции, известна давно. Считается, что иммунные комплексы, содержащие HBsAg, могут играть первичную патогенетическую роль в возникновении гломерулонефрита. У детей поверхностный антиген гепатита В связывают преимущественно с мембранозной формой гломерулонефрита, клинически проявляющейся нефротическим синдромом. В последние годы в этиологии гломерулонефрита, особенно его мембранозных форм у детей, помимо поверхностного антигена вируса гепатита В, обсуждается

возможная роль других антигенов данного вируса, в частности, HBeAg и HBcAg [18, 37, 43].

С инфицированием вирусом гепатита В связывают развитие некоторых системных заболеваний, протекающих с поражением почек, в частности, возникновение узелкового периартериита. Описаны случаи развития системной красной волчанки после острого вирусного гепатита. Не исключается роль этого вируса в развитии геморрагического васкулита, в том числе — с почечным синдромом. У больных с хроническим активным гепатитом с выявленным HBsAg в сыворотке крови часто имеют место геморрагические высыпания, симулирующие болезнь Шенлейна—Геноха.

Особое место среди гепатотропных вирусов не только по распространенности, но и по внепеченочным осложнениям в последние годы занял вирус гепатита С. Внепеченочные осложнения условно можно разделить на 3 группы: 1) преимущественно иммунокомплексного генеза, вызывающие гломерулонефрит и васкулиты; 2) преимущественно иммуноклеточного в комбинации с иммунокомплексным генезом, провоцирующие тубулоинтерстициальный нефрит; 3) поражения системы крови. Внепеченочные осложнения диагностируются почти у половины больных с хроническим гепатитом С, чаще у лиц женского пола. Частота и тяжесть внепеченочных осложнений не зависят от степени активности печеночного процесса.

Наибольшая частота обнаружения различных маркеров HB-вирусной инфекции выявляется среди больных гломерулонефритом [9, 10]. Доказана его способность интегрировать с клеточным геномом, что служит основой для длительной персистенции вируса в организме [45].

По результатам проведенного нами исследования у 20 из 28 детей, больных гепатитом, имеет место нарушение клубочковой фильтрации при определении ее скорости по эндогенному креатинину. Характерны значительные нарушения функции почек в первые дни болезни (скорость клубочковой фильтрации не превышала 50–70 мл/мин, канальцевой реабсорбции — 92–94,5%) с последующей стабилизацией на 4-й неделе и с тенденцией к повторному снижению функции почек на 40–50-й день болезни в случаях затяжного течения гепатита. У 50% больных в периоде разгара заболевания однократно отмечались изменения в моче (белок от «следов» до 0,33 г/л, эритроциты от единичных до 3–4 в поле зрения). У 3% больных диагностирован пиелонефрит в сроки от 3 до 5 нед от начала гепатита, что способствовало затяжному течению болезни [23]. Изменения клубочковой фильтрации особенно показательны при динамических наблюдениях. Для оцен-

ки динамических изменений функции почек при гепатите у детей применен метод статистического анализа, основанный на учете автокорреляционной связи между показателями фильтрационной способности почек за интервал времени, равный одному часу. Этот метод дает возможность установить соотношение между степенью изменения гломерулярной фильтрации, меняющейся за малый интервал времени, к соответствующим ее изменениям, наблюдаемым в течение длительных периодов. В результате выявлены закономерности изменения функции почек в динамике при гепатите у детей. Характерно резкое нарушение функции почек в первые дни болезни с последующей стабилизацией на 4-й неделе и с тенденцией в дальнейшем к снижению к 40–50-му дню в случаях затяжного течения заболевания.

Необходим тщательный контроль за состоянием почек при гепатите у детей, особенно в случаях затяжного его течения.

Поражение почек при системных васкулитах у детей. Системные васкулиты — группа заболеваний, в основе которых лежит генерализованное поражение сосудов — артерий и вен — различного калибра с вторичными изменениями органов и систем. Патологический процесс, характеризующийся воспалением и некрозом сосудистой стенки, приводит к ишемическим изменениям в органах и тканях, кровоснабжающимися соответствующими сосудами. Основой различия заболеваний из группы первичных васкулитов служат в большей мере морфологические признаки — калибр пораженных сосудов, некротизирующий характер васкулита, наличие грануломатозных изменений. В детском возрасте наиболее частой формой системного васкулита с поражением почек считается геморрагический васкулит, или болезнь Шенлейна—Геноха, и узелковый периартериит.

Поражение почек при геморрагическом васкулите (болезни Шенлейна—Геноха). В основе геморрагического васкулита лежит генерализованное иммунокомплексное повреждение сосудов микроциркуляторного русла с последующим вовлечением в процесс системы гемостаза и развитием микротромбоваскулита. В настоящее время доказана иммунокомплексная природа заболевания, при котором в микрососудах развивается «асептическое воспаление» с деструкцией стенок, тромбированием и появлением пурпуры различной локализации вследствие повреждающего действия циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) и активированных компонентов системы комплемента. В период криза в крови обнаруживаются IgA-ЦИК [17].

Поражение почек отмечается у 25–50% детей в острой фазе болезни [8, 17, 24]. У части детей

формируется хронический нефрит, как правило, гематурическая его форма с нарушением функции почек в детстве или без такового, но с формированием ХПН во взрослом состоянии [17]. У части детей поражение почек в виде транзиторной микрогематурии и протеинурии выявляется с первых дней заболевания, у других пациентов — на 3–6-й неделе и позже. У больных с упорным рецидивирующим течением поражение почек впервые может быть обнаружено через 1–1,5 года от начала васкулита [8].

По нашим данным, у 50% больных с геморрагическим васкулитом в острый период заболевания был выражен мочевого синдром в виде протеинурии и/или гематурии различной степени [24]. В 37,3% случаев мочевого синдрома был преходящим, носил волнообразный характер. Наблюдалось соответствие между остротой процесса и выраженностью мочевого синдрома, особенно гематурии. У 13,7% был диагностирован гломерулонефрит. Возможны трудности диагностики нефрита в начале заболевания. Современная диагностика гломерулонефрита при геморрагическом васкулите, помимо тщательного наблюдения и обследования больного, должна основываться на сопоставлении клинико-лабораторных данных и функциональных сдвигов со стороны почек.

При исследовании в динамике снижение скорости клубочковой фильтрации происходит с конца 2-й недели заболевания с наибольшей степенью выраженности на 3–4-й неделе и с тенденцией к нормализации к концу 5–6-й недели. Из приведенных данных следует, что наиболее выраженные нарушения клубочковой фильтрации при измерении ее скорости по эндогенному креатинину происходят через 2–3 нед от начала заболевания. Именно в эти сроки выявляется начало нефрита. Как показали наши наблюдения, наибольшее значение для диагностики острого гломерулонефрита имеют следующие клинико-лабораторные симптомы и показатели: нарастающий, длительный и стойкий мочевого синдром, общая бледность больного, кратковременное повышение артериального давления, лабильность параметров водно-электролитного гомеостаза, нарастающее снижение скорости клубочковой фильтрации. Нарушение функции почек наблюдалось у всех больных гломерулонефритом, у половины больных с преходящим мочевым синдромом, а также у половины пациентов, при обследовании которых не было обнаружено патологических изменений в моче. Вероятно, нефрит может протекать в латентной форме без клинически выраженной симптоматики. В ряде случаев функциональные почечные пробы оказались измененными раньше, чем развернулась клиническая картина не-

фрита. Значительное и стойкое снижение клиренса эндогенного креатинина свидетельствовало о распространенном поражении сосудов почек при геморрагическом васкулите и чаще наблюдалось у больных с развернувшейся через 3–6 нед от начала васкулита клиникой гломерулонефрита [24]. Существует зависимость между тяжестью течения геморрагического васкулита и степенью функциональных нарушений почек и их вовлечением в патологический процесс.

У больных с легким течением васкулита с геморрагической сыпью только на коже нарушены функции почек или не наблюдалось, или они были незначительными и кратковременными. У пациентов с поражением кожи и суставов и среднетяжелым течением в половине случаев наблюдался преходящий мочевого синдром и у 8% — острый гломерулонефрит. У больных с поражением кожи, суставов и с выраженным абдоминальным синдромом преходящий мочевого синдром в виде протеинурии и микрогематурии отмечен в 75%, в 50% — диагностирован гломерулонефрит, принявший, по данным катмнеза, за 3–5 лет у половины из этих больных хроническое течение. Следовательно, поражение почек у детей чаще наблюдается при смешанной форме геморрагического васкулита с абдоминальным синдромом, несколько реже — при сочетанном поражении кожи и суставов и относительно редко — при поражении только кожи. Течение нефрита — пролонгированное, у ряда больных — с рецидивами, у большинства — хроническое.

Методом иммунофлюоресцентной микроскопии показана высокая частота отложения IgA и C₃-комплемента в сосудах кожи и почек. В разгаре заболевания при геморрагическом васкулите в крови увеличен уровень иммуноглобулинов, причем в острой фазе — чаще IgA, при развитии нефрита — IgM [7]. Поражение почек при геморрагическом васкулите в большинстве случаев прогрессирует с развитием хронической почечной недостаточности.

Лечение больного с геморрагическим васкулитом при наличии преходящего мочевого синдрома сводится к назначению базисной антиагрегантной терапии с целью улучшения микроциркуляции за счет блокады агрегации тромбоцитов. Назначают курантил (3–5 мг/кг), трентал (5–10 мг/кг), тиклопидин — 250 мг, агапурин (50–100 мг по 3 раза в день). Курс этих препаратов — не менее 3–4 нед при кожной форме, при нефрите назначают повторные курсы по 2–3 мес при сохранении протеинурии и гематурии. Как антикоагулянт используется гепарин: при нефрите — 200–250 ЕД/кг в сутки, при абдоминальном синдроме — до 500 ЕД/кг в сутки в сочетании с донорской криоплазмой (по

8–10 мл/кг в сутки до 3 инфузий в неделю), что позволяет уменьшить вероятность развития гломерулонефрита. Курс гепарина при нефрите продолжается не менее 4 нед с постепенным снижением дозы. При исходно низком уровне антитромбина III показано введение свежезамороженной плазмы. С целью активации фибринолиза применяют никотиновую кислоту и ее производные (ксантинола никотинат, теоникол, компламин). Эти препараты одновременно улучшают капиллярный кровоток и уменьшают агрегацию эритроцитов. Можно использовать альфа-блокаторы — сермион и пирроксан, расширяющие сосуды и являющиеся антиагрегантами. Показано назначение мембраностабилизаторов — димефосфон в дозе 50–75 мг/кг в сутки в течение 10–14 дней, витамин Е по 1–1,5 мг на протяжении одного месяца.

При тяжелой форме геморрагического васкулита с полиорганной патологией и при развитии острой почечной недостаточности терапию начинают с плазмафереза. Проводят замену 2,5–5,0 объемов циркулирующей плазмы за 5–12 сеансов (первые 3–4 сеанса ежедневно, затем — с перерывом в 1–3 дня). Замещение удаленной плазмы больного проводят физиологическим раствором, реополиглюкином и/или свежезамороженной донорской плазмой. Параллельно используют дезагреганты и гепарин. Сеансы плазмафереза проводят синхронно с высокими дозами глюкокортикостероидов и/или циклофосфана. Метилпреднизолон назначается в этих случаях из расчета 15–20 мг/кг, а циклофосфан — 5–12 мг/кг ежедневно в течение 3 дней, затем 2 раза в неделю в течение 3–4 нед.

При достижении клинико-лабораторной ремиссии больной с геморрагическим васкулитом с вторичным гломерулонефритом должен находиться под постоянным диспансерным наблюдением. По достижении им 18 лет передается под наблюдение нефролога-терапевта как больной с хроническим гломерулонефритом. Программа диспансерного наблюдения включает систематическое измерение артериального давления, анализы мочи не реже 1 раза в месяц, оценку функции почек по пробе Зимницкого 1 раз в 6 мес, по данным комплексного функционального обследования — 1 раз в год, ультразвуковое исследование в динамике 1 раз в год позволяет оценить темпы и симметричность роста почек. При подозрении на начинающееся сморщивание показана динамическая сцинтиграфия почек.

Диабетическая нефропатия. Диабетическая нефропатия (ДН) подразумевает различные патоморфологические изменения сосудисто-клубочково-канальцевого аппарата почки. Патогне-

нез ДН связывают с наличием нескольких генов, кодирующих предрасположенность к развитию сосудистой патологии у больных с сахарным диабетом (СД), и определяется сочетанием многочисленных метаболических, иммунных, гемодинамических и гормональных нарушений, пусковым механизмом для которых служит длительная гипергликемия. ДН — самое тяжелое позднее хроническое осложнение инсулинзависимого сахарного диабета, быстро приводящее к гибели больного от уремии.

В настоящее время в большинстве стран принята классификация [Mogensen С., 1970], выделяющая 5 стадий ДН: I стадия — гиперфункция и гипертрофия почечной ткани; II стадия — начальные структурные изменения ткани почек; III стадия — начинающаяся нефропатия; IV стадия — клинически манифестная нефропатия; V стадия — терминальная почечная недостаточность. На молекулярном уровне основным процессом, ответственным за развитие диабетических осложнений, является активация длительной гипергликемией внутриклеточной протеинкиназы С, нарушающей внутриклеточный инозитолфосфолипидный обмен с включением каскада метаболических нарушений. Среди них практически наиболее важно учесть ускоренный распад антитромбина III, стимуляцию метаболизма арахидоновой кислоты с последующим синтезом тромбоксана, что объясняет склонность больных с сахарным диабетом к тромбообразованию. В настоящее время в лабораторных условиях проходят испытания ряд препаратов инозитола — специфических ингибиторов протеинкиназы С или альдозоредуктазы — первого фермента метаболического каскада, вызванного гипергликемией, что позволяет нормализовать клеточный метаболизм и как следствие этого — предотвратить или вызвать ремиссию ранних диабетических осложнений [21].

Наиболее ранний клинический признак ДН — транзиторная и затем постоянная протеинурия — обнаруживается лишь на IV стадии при уже необратимых изменениях в почках. Первые три стадии объединяются под общим названием — доклиническая стадия ДН. Однако исследования последних лет дают основание, во-первых, выделить группу высокого риска развития ДН среди больных с инсулинзависимым диабетом, во-вторых, — получить косвенные признаки развития I–II стадии ДН. Известно, что ДН интенсивно развивается примерно у 30–40% больных с инсулинзависимым диабетом, несмотря на тщательный и адекватный метаболический контроль за течением сахарного диабета, значение которого трудно переоценить. Группу повышенного риска можно выделить на

основании гипотезы о сочетанной генетической предрасположенности к развитию артериальной гипертензии и диабетической нефропатии (гипотеза дефекта трансмембранного транспорта ионов). ДН интенсивно развивается у детей с сахарным диабетом в семьях, отягощенных по артериальной гипертензии. В ряде случаев тенденция к артериальной гипертензии предшествует клиническим и даже доклиническим (микроальбуминурия) проявлениям диабетической нефропатии. Предполагается, что в основе ДН и эссенциальной гипертензии лежит общий генетический дефект, проявляющийся нарушением трансмембранного транспорта катионов, в частности — повышением скорости трансмембранного натрий/литий противотранспорта (Na/Li-ПТ). Таким образом, больные с сахарным диабетом с высоким риском развития нефропатии могут быть первично выделены по данным родословных («гипертензия — позитивные семьи») и идентифицированы по ускоренному Na/Li-ПТ. Другой показатель высокого риска развития ДН у больных с сахарным диабетом основывается на учете гипотезы врожденного дефекта почечных структур. Считается, что около 40% населения в общей популяции рождаются со сниженным числом нефронов (менее 800 000 в каждой почке при норме 1,0–1,2 млн). Такой дефект приводит в любых неблагоприятных для функции почки условиях к гиперфильтрации с последующей гипертрофией действующих нефронов с быстрым развитием артериальной гипертензии и прогрессирующему гломерулосклерозу. Предполагают, что ДН развивается у той части больных с сахарным диабетом, у которых имелся врожденный дефект числа действующих нефронов. Известно, что при определении размеров почек (по данным ультразвуковой диагностики) в дебюте сахарного диабета, как правило, обнаруживается их увеличение, что объяснимо эффектом гипергликемии. Однако гипертрофия почек у больных диабетом с высоким риском развития нефропатии не может быть объяснена только гипергликемией, так как поддержание нормогликемии даже в течение года у таких больных не приводит к нормализации размеров почек. Поэтому динамические наблюдения за размерами почек в условиях максимальной метаболической компенсации сахарного диабета с первых месяцев его проявления необходимы. Практически важно учитывать, что уменьшенное число нефронов наиболее часто имеет место у детей, рожденных с признаками задержки внутриутробного развития и малой массой тела к сроку гестации. При сборе анамнеза в отношении старшего ребенка с сахарным диабетом косвенным указанием на этот факт может служить отношение массы тела в граммах

к длине тела в сантиметрах при рождении ребенка. При значении этого показателя ниже 60 можно думать, что задержка внутриутробного развития имела место и соответственно риск уменьшенного числа нефронов существует. Кроме того, такие дети до манифестации сахарного диабета при любом интеркуррентном заболевании, а иногда и «без повода» дают микропатологию в моче в виде следов белка, единичных эритроцитов. Необходимо знакомство со всеми анализами мочи, выполненными в течение всей жизни ребенка.

На кафедре проведено проспективное наблюдение за развитием детей, родившихся в НИИ акушерства и гинекологии им. Д.О. Отта РАМН у матерей, страдающих сахарным диабетом. Размеры почек определяли методом ультразвукового сканирования в масштабе реального времени на аппарате SAZ-50A фирмы Тошиба линейным и секреторным датчиками с частотой 5МГц по методике полипозиционного сканирования. Оценку функции почек проводили методом радиоизотопной нефрографии на отечественной радиометрической установке КП РДИ 2030 с ^{123}I -гиппураном в дозе 0,01–0,02 МБИ на 1 кг массы тела. Кроме того, использованы традиционные методики для определения скорости клубочковой фильтрации по клиренсу эндогенного креатинина, концентрации в плазме и моче мочевины, ионов натрия, калия, хлора, неорганических фосфатов с последующим вычислением парциальных функций почек по формулам Ю.В. Наточина. Результаты сопоставлялись с аналогичными показателями, полученными у детей, рожденных от матерей, страдавших хроническим гломерулонефритом, верифицированным прижизненной биопсией почек, и у детей, больных инсулинзависимым сахарным диабетом. Сопоставление результатов ультразвуковой нефрометрии показало достоверное повышение относительных размеров почек у детей, рожденных женщинами, больными сахарным диабетом, по сравнению с таковыми в двух других группах. Очевидно, увеличение объема почек плода относительно массы тела ($\text{см}^3/\text{кг}$), расцениваемое как критерий диабетической фетопатии, сохраняется и в постнатальном периоде. Гипертрофия почек у детей является результатом структурной перестройки почки в антенатальном и постнатальном периодах под влиянием изменений почечной гемодинамики, нарушения функционального равновесия между мезангиальными структурами и капиллярами клубочков в ответ на метаболические, гормональные и микроциркуляторные нарушения при сахарном диабете матери. Степень увеличения относительно объема почек у детей прямо коррелировала с

давностью диабета у матери к периоду беременности, от степени ожирения и наличия у беременной женщины пиелонефрита, что расценено как дополнительные факторы риска гипертрофии почек у детей, рожденных от матерей с диабетом [27].

Итак, наиболее значимыми показателями высокого риска развития диабетической нефропатии и возможной диагностики I–II стадии ДН можно считать следующие: 1) указания на наличие в семье близких родственников, больных гипертонической болезнью или перенесших ее осложнения (ишемическая болезнь миокарда, инфаркты, инсульты); 2) анамнестические данные о том, что больной с сахарным диабетом родился с малой массой или с низким массо-ростовым показателем; 3) данные о микропатологии в единичных анализах мочи либо о заболеваниях почек и органов мочевыводящей системы до выявления сахарного диабета; 4) сохраняющиеся увеличенные размеры почек (по данным динамического ультразвукового исследования), несмотря на длительную компенсацию диабета; 5) выявление в эритроцитах больного повышенной скорости трансмембранного натрия/литий противотранспорта.

Нарастание изменений почечной гемодинамики и накопление структурных изменений, в среднем, через 7–15 лет от начала сахарного диабета приводят к развитию следующей, III стадии — начинающейся диабетической нефропатии [2]. Эта стадия характеризуется появлением вначале преходящей, а затем и постоянной микропротеинурии. Понятие «микропротеинурия» подразумевает экскрецию белков с мочой в диапазоне от 4,2 до 12,5 мг/ч или 100–300 мг/сут. Стандартные методы оценки протеинурии служат для определения более высоких концентраций белка в моче. Выявить микропротеинурию позволяет использование высокочувствительных биохимических, иммунохимических, радиоиммунных электрофоретических методов. Большинство из них остается недоступным практическим лечебным учреждениям. Микропротеинурия — единственный объективный критерий диагностики доклинической стадии ДН. Его чувствительность составляет 70–97%, а специфичность — 94–98%. Некоторые авторы отдают предпочтение исследованию уровня альбуминурии для раннего распознавания ДН. Экскреция альбумина свыше 3–4,2 мг/ч в начале сахарного диабета — предвестник наступления протеинурической стадии ДН в течение 10 лет у 80% больных с инсулинзависимым сахарным диабетом. Микроальбуминурия указывает на необратимость патологического процесса в почках в связи с нарушенным метаболизмом гепарин-сульфата в базальной мембране

капилляров клубочков. Аналогичный процесс происходит и в базальной мембране капилляров сетчатки. Этим объясняется 50% сочетание альбуминурии с пролиферативной ретинопатией. Начальный уровень альбуминурии у больных с сахарным диабетом имеет прогностическое значение для скорости прогрессирования изменений в почках. Если экскреция с мочой альбумина составляет меньше 0,9 мг/ч, то через 10 лет у больного не развивается клиническая стадия заболевания [3].

Стадия начинающейся диабетической нефропатии — это последняя стадия доклинического течения болезни, когда, несмотря на уже имеющиеся морфологические изменения в почках, еще могут быть эффективны лечебные мероприятия, тормозящие дальнейшее развитие патологического процесса в почках и развертывание клинических симптомов. При отсутствии адекватной патогенетической терапии приблизительно через год после наступления III стадии ДН развивается клиническая картина поражения почек (IV стадия), которая характеризуется стойкой протеинурией, артериальной гипертензией и нефротическим синдромом. Морфологические изменения ткани почек представляют собой картину диабетического гломерулосклероза. Выраженная почечная недостаточность (V стадия) характеризуется азотемией, анемией, высокой гипертензией, сердечной недостаточностью. Продолжительность жизни от первых клинических симптомов ДН до терминальной стадии хронической почечной недостаточности — 5–15 лет [6, 11, 12].

В основе профилактики и лечения диабетической нефропатии лежат своевременное определение степени риска развития ДН и длительная и стойкая компенсация сахарного диабета. Показано раннее назначение ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента (АПФ) даже при нормальном артериальном давлении. При микроальбуминурии от 20–200 мкг/мл (30–300 мг/сут) и диастолическом давлении менее 85 мм рт. ст. эналаприл (ЭНАП) рекомендуется в дозе 5 мг/сут на 6 мес. При микроальбуминурии 20–200 мкг/мл (30–300 мг/сут) и диастолическом давлении более 85 мм рт. ст. эналаприл (ЭНАП) назначают в дозе 5–7,5–10 мг/сут до снижения диастолического давления ниже 85 мм рт. ст. с последующей поддерживающей дозой до 6 мес. При использовании других препаратов группы ингибиторов АПФ минимальные (субгипотензивные) дозы каптоприла (каптоприла) составляют 6,25 мг/сут, престариума — 2 мг/сут. При появлении артериальной гипертензии при условии сохранной величины клубочковой фильтрации дозы этих пре-

паратов могут быть увеличены в 2 раза под контролем артериального давления.

Для нормализации обмена веществ на базальной мембране и предотвращения пролиферации мезангия, восстановления проницаемости и заряд-селективности базальной мембраны показаны препараты глюкозаминогликанов. Представитель этой группы сулодексид (весселдуэ) вводится внутримышечно 1 раз в сутки 5 дней подряд с последующим 2-дневным перерывом — в течение 3 нед. У 89% больных к концу курса лечения отмечается антипротеинурический эффект [2].

Необходимо помнить, что усиление протеинурии может быть обусловлено декомпенсацией сахарного диабета с эпизодами кетоацидоза, физической нагрузкой, периодами интенсивного роста ребенка, повышенной подвижностью почек, инфекцией мочевых путей и пиелонефритом. Особенно следует учитывать, что у детей, рожденных женщинами, больными сахарным диабетом, по нашим данным, наблюдаются ряд структурных и функциональных дефектов. У 32,3% детей от матерей, больных диабетом, выявлены различные аномалии органов мочевой системы (удвоение, нарушение ротации почек, аплазия, аберрантный сосуд, подковообразная почка, пиелоектазия, дивертикул мочеточника), что значительно превышает частоту обнаружения аномалий органов мочевой системы у детей, больных сахарным диабетом (13,6%), и у детей от матерей с гломерулонефритом (22,7%). Частоту пороков развития у детей, рожденных от матерей, больных диабетом, связывают с гипоксией плода в периоде органогенеза на фоне сосудистых нарушений в плаценте и прямым тератогенным действием кетоновых тел, свободно проходящих плацентарный барьер. У 17,8% детей от матерей, больных сахарным диабетом, диагностирован вторичный хронический пиелонефрит на фоне врожденной аномалии почек, имевший у $2/3$ пациентов латентное течение.

Лечение пиелонефрита у больных с сахарным диабетом, а также у детей, рожденных от матерей с сахарным диабетом, должно осуществляться совместно нефрологом и эндокринологом. В комплекс наблюдения за девочками, больными диабетом, включают осмотры детского гинеколога, поскольку сахарный диабет у девочек часто сопровождается развитием канديدозных вульвитов и вульвовагинитов.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Валькович Э.И. Морфологические изменения почек у детей при аденовирусной и респираторно-синцитиальной инфекциях // Арх. пат.—1974.—№ 12.—С. 17–21.
2. Дедов И.И. (ред.) Диагностика, лечение и профилактика диабетических осложнений у детей и подростков.—М., 1997.—44 с.

3. Дедов И.И., Шестакова М.В., Мозговая М.Е. Генетические аспекты развития диабетической нефропатии // *Клин. лаб. диагностики.*—1998.—№ 5.—С. 3–9.
4. Дзикович И.Б. Пиурия у детей как осложнение респираторных заболеваний // *Здравоохран. Белоруссии.*—1971.—№ 12.—С. 10–12.
5. Драневский В.Б., Осидак Л.В. Клиника и лечение острых респираторных заболеваний у детей // *Острые негриппозные респираторные инфекции* / Г.И. Карпунин.—СПб.: Гиппократ, 1996.—С. 231–275.
6. Жуковский М.А. (ред.) *Детская эндокринология.*—М., 1997.
7. Зильбер Л.А., Бланк Л.А. *Основы иммунитета.*—М., 1958.
8. Зиновьева Т.А., Фроскова Е.В. Геморрагический васкулит у детей. Клиника, лечение (по материалам клиники) // *Рос. педиатрический журн.*—1998.—№ 1.—С. 24–28.
9. Игнатова М.С. Особенности патологии почек у детей // *Нефрология: Руководство для врачей* / И.Е. Тареева.—М.: Медицина, 1995.—Т. 1.—С. 406–447.
10. Игнатова Т.М., Апросина З.Г., Серов В.В. и др. Внепеченочные проявления хронического гепатита С // *Тер. арх.*—1998.—№ 11.—С. 9–16.
11. Интенсивная терапия диабетического кетоацидоза. Методическое пособие для врачей / В.И. Гордеев, Ю.С. Александрович, П.А. Муратов, Л.Ф. Столярова.—СПб., 1998.—31 с.
12. Касаткина Э.П. *Лечение сахарного диабета у детей.*—М., 1984.
13. Катышева О.В., Новикова А.В., Длин В.В. и др. Вирусные антигены в биоптатах почечной ткани у детей с гломерулонефритом // *Вопр. вирусологии.*—1995.—№ 1.—С. 35–39.
14. Коровина Н.А., Захарова И.Н. Морфофункциональные сопоставления при тубулоинтерстициальном нефрите (ТИН) у детей // *Сб. материалов II съезда нефрологов Российской Федерации.*—М., 1999.—С. 124.
15. Кусельман А.И. Изменение мочевыделительной системы при острых респираторных заболеваниях у детей: Автореф. дис.... канд. мед. наук.—Л., 1974.—16 с.
16. Лозовская Л.С. Защитные и патогенетические реакции иммунитета в связи с вирусной инфекцией.—М., 1973.—С. 152–184.
17. Мазурин А.В., Цымбал И.Н., Плахута Т.Г. Геморрагический васкулит Шенлейна—Геноха // *Тер. арх.*—1996.—№ 5.—С. 84–87.
18. Наумова В.И., Иванов В.Г., Имминов М.И. HBs-вирусная инфекция у детей с гломерулонефритом // *Тезисы докл. IV пленума Союзной проблемной комиссии по нефрологии «Этиология нефропатий».*—Тбилиси, 1987.—С. 19.
19. Папаян А.В., Цыбулькин Э.К. Острые токсикозы в раннем детском возрасте.—Л.: Медицина, 1984.—232 с.
20. Пигаревский В.Е. Гистопатология и вопросы патогенеза гриппа.—М., 1964.
21. Ракова Н.Г. Патогенез и лабораторная диагностика диабетической нефропатии // *Журн. клин. лаб. диагностики.*—1998.—№ 5.—С. 3–9.
22. Сергеева К.М., Ганичева Е.И., Сиротенко Е.А. Острые респираторные заболевания у детей.—Л.: Медицина, 1979.—С. 100–119.
23. Сергеева К.М. Изменения функции почек при эпидемическом гепатите у детей // *Педиатрия.*—1965.—№ 9.—С. 52–55.
24. Сергеева К.М. Изменения функции почек при геморрагическом васкулите у детей // *Педиатрия.*—1968.—№ 4.—С. 6–10.
25. Сергеева К.М. Факторы риска и хронизации гломерулонефрита у детей // *Сб. трудов IV ежегодного Санкт-Петербургского нефрологического семинара.*—СПб.: ТНА, 1996.—С. 81–90.
26. Сергеева К.М., Тыныбеков А.Т. Осморегулирующая функция почек при остром гломерулонефрите у детей // *Педиатрия.*—1985.—№ 12.—С. 41–43.
27. Сергеева К.М., Заячникова Т.Е. Состояние почек у детей, рожденных женщинами, больными сахарным диабетом // *Нефрология.*—1997.—№ 3.—С. 29–33.
28. Сергеева К.М., Смирнова Н.Н. Влияние системы кровообращения на исход гломерулонефрита у детей // *Учен. записки.*—1999.—№ 1.—С. 46–49.
29. Смородинцев А.А. Основные факторы неспецифической и специфической защиты против вирусных инфекций // *Актуальные вопросы противовирусного иммунитета при гриппе и других респираторных инфекциях.*—Л., 1969.—С. 4–8.
30. Тареев Е.М. *Основы нефрологии.*—М., 1964.
31. Тареева И.Е. *Нефрология: Руководство для врачей.*—Т. 2.—М., 1995.
32. Тыныбеков А.Т. Осморегулирующая функция почек при гломерулонефрите у детей. Дис....канд. мед. наук.—Л., 1985.
33. Цинзерлинг А.В. *Этиология и патологическая анатомия острых респираторных инфекций.*—Л., 1977.—С. 160.
34. Цинзерлинг А.В. *Современные инфекции. Патологическая анатомия и вопросы патогенеза: Руководство.*—СПб.: Сотис, 1993.—С. 104–129.
35. Шишкин А.Н., Сосунгов А.В., Романова В.И. Противовирусный иммунитет и бактериурия у больных с нефротическим синдромом // *Клин. мед.*—1992.—№ 1.—С. 101–103.
36. Jensen M.M. Viruses and Kidney disease // *Amer. J. Med.*—1967.—Vol. 43, № 6.—P. 897–911.
37. Jida H., Nakamoto I., Kobayashi K. et al. Hepatitis B surface antigen // *Virch. Arch. (Pathol. Anat.)*—1981.—Vol. 32.—P. 55–62.
38. Kleinknecht C., Zevy M., Peix A. et al. Membranous glomerulonephritis and hepatitis B surface antigen in children // *J. Pediatr.*—1979.—Vol. 95, № 6.—P. 946–952.
39. Numazaki J., Shigeta S. Acute hemorrhagic cystitis in children // *New. Engl. J. Med.*—1968.—Vol. 278, № 13.—P. 700–704.
40. Ronco P., Verroust P., Morel-Margogier S. Viruses and glomerulonephritis // *Nephron*—1982.—Vol. 31, № 2.—P. 97.
41. Sevy M. Infection-related proteinuric syndromes // *The Nephrotic Syndromes: Cameron Y., Ilassock R.*—New York Basel.—1988.—P. 1745–1804.
42. Sieniewska M., Wroblewska-Kaluzewska M., Korniewicz J. et al. // *Pol. Tyg. Lek.*—1973.—Vol. 28, № 1.—P. 244–247.
43. Sliuarczyk J., Michal K.T., Nazazewicz de Merer T. et al. Membranous glomerulopathy associated with Hepatitis B. Corp. antigen immune complexes in children // *Amer. J. Path.*—1980.—Vol. 98, № 1.—P. 29–39.
44. Utz V.P. Viruria in Man // *Proc. Med. Virol.*—1964, № 6.—P. 71–81.
45. Zai K.N., Zai F.M. Clinical Features and the natural course of hepatitis B virus related glomerulopathy in adults // *Kidney Int.*—1991.—Vol. 40, Suppl. 3.—P. 40–45.

Поступила в редакцию 22.12.99 г.