

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
Высшего образования «Красноярский государственный медицинский
Университет имени профессора В.Ф. Войно – Ясенецкого».

Кафедра Педиатрии ИПО

Зав. Кафедрой: д.м.н., профессор Таранушенко Т.Е.
Проверил: к.м.н., доцент Макарец Б.Г.

Реферат на тему:
Острый тубулоинтерстициальный нефрит у детей.

Выполнила: врач-ординатор
Братковская А.И.

Красноярск, 2021

Содержание:

Определение	2
Эпидемиология	2
Этиология	2-4
Классификация	4-5
Патогенез	5
Морфология	6
Диагностика	7-9
Дифференциальная диагностика	9
Лечение	9-11
Прогноз	11
Диспансеризация	11-12
Список литературы	13

Определение

Острый тубулоинтерстициальный нефрит (ОТИН) представляет собой острое заболевание почек, развивающееся в ответ на воздействие экзо- и эндогенных факторов и проявляющееся воспалительными изменениями тубулоинтерстициальной ткани почек с частым развитием острого почечного повреждения (ОПП).

Эпидемиология

Распространенность интерстициального нефрита точно не установлена. По аутопсийным данным частота тубулоинтерстициального нефрита колеблется в пределах от 1,47 до 5%. При проведении биопсии почек у детей с нефропатиями тубулоинтерстициальный нефрит выявляется в 5-7% случаев, а у детей с острой почечной недостаточностью - в 2%. По мнению ряда морфологов тубулоинтерстициальные болезни встречаются гораздо чаще (4,6%), чем гломерулярные (0,46%).

Этиология

Этиология тубулоинтерстициального нефрита разнообразна.

Острый тубулоинтерстициальный нефрит может развиваться при различных инфекциях, в результате применения некоторых лекарственных препаратов, при отравлениях, ожогах, травмах, остром гемолизе, острых нарушениях кровообращения (шок, коллапс), как осложнение вакцинации и др.

Таблица. Причины возникновения ОТИН.

Лекарства	<ul style="list-style-type: none">- НПВП /ненаркотические анальгетики (Практически все представители НПВС, фенацетин, метамизол натрия).- Химиотерапевтические агенты (препараты платины, нитрозомочевина).- Иммунодепрессанты (циклоспорин, такролимус).- Антибиотики (Аминогликозиды, цефалоспорины, фторхинолоны(ципрофлоксацин), этамбутол, изониазид, макролиды, пенициллин, рифампицин, сульфониламиды, тетрациклин, ванкомицин)- Противовирусные препараты (Ацикловир, интерферон)
-----------	---

	<ul style="list-style-type: none"> - Диуретики (Фуросемид, тиазидные, индапамид, триамтерен) - Антисекреторные препараты (Блокаторы водородной помпы (омепразол, лансопразол), H₂-гистаминоблокаторы (ранитидин, циметидин, фамотидин)) - Гипотензивные препараты (Амлодипин, каптоприл, дилтиазем) - Препараты 5-аминосалициловой кислоты (сульфасалазин, месалазин) - Препараты лития - Средства традиционной медицины (китайские травы с наличием в них аристолохиновой кислоты)
Нефротоксины	<ul style="list-style-type: none"> - Свинец, кадмий, золото, железо, медь, свинец, ртуть, литий - Ионизирующее излучение - Рентгеноконтрастные вещества (особенно йодсодержащие) - Растворители (метанол, этиленгликоль, четыреххлористый углерод, углеводороды) - Алкоголь (воздействие ацетальдегида и других метаболитов алкоголя) - Гербициды, пестициды, биологические токсины (грибы, яды змей и насекомых)
Метаболические нарушения	<ul style="list-style-type: none"> - Гиперурикемия - Эмболия внутривисочечных артерий кристаллами холестерина
Системные заболевания	<ul style="list-style-type: none"> - Саркоидоз - Синдром Шегрена - Системная красная волчанка - HBV- и HCV-инфекция - Васкулиты - Реакция отторжения трансплантата - Хронический активный гепатит, тиреоидит, эссенциальная криоглобулинемия, острый ТИН

	- с увеитом
Инфекции и инвазии	- Бактериальные (скарлатина, дифтерия, иерсиниоз, риккетсиоз и т.д.) - Вирусные (ЦМВ, Эпштейн-Бар и т.д.) - Паразитарные
Опухоли/заболевания системы крови	- Серповидно-клеточная анемия - Множественная миелома - Болезнь легких цепей - Лимфопролиферативные заболевания
Наследственные	- Наследственный интерстициальный нефрит с кариомегалией
Причина не установлена	- ТИНУ-синдром (ТИН с увеитом) - Балканская нефропатия
Обструкция мочевых путей	- Пузырно-мочеточниковый рефлюкс - Папиллярный некроз - Доброкачественная гиперплазия предстательной железы - Мочекаменная болезнь - Стриктуры

Классификация

По этиологии (см. табл.).

По течению: острый, хронический.

По патогенезу: первичный, вторичный.

По степени активности (активность определять на основании следующих признаков):

I степень — мочевой синдром;

II степень — симптомы интоксикации, мочевой синдром, обменные нарушения;

III степень — экстраренальные признаки, полный или неполный нефротический синдром, мочевой синдром (до макрогематурии).

По функции почек: функции почек сохранены, полное снижение канальцевых функций, частичное снижение канальцевых функций.

Варианты канальцевых нарушений:

- полный синдром канальцевых нарушений (проксимальный и дистальный):
 - проксимальные канальцевые нарушения (полный - синдром Фанкони или парциальные нарушения — проксимальный канальцевый ацидоз, глюкозурия, протеинурия).
 - дистальные канальцевые нарушения (дистальный ацидоз, гипер- или гипокалиемия, гипер- или гипонатриемия);
- парциальные нарушения канальцевых функций.

Согласно МКБ-10 (1995) к группе тубулоинтерстициальных нефритов относится и пиелонефрит, который рассматривается как бактериальный (инфекционный) вариант тубулоинтерстициального нефрита. Подобное объединение пиелонефрита и тубулоинтерстициального нефрита основывается на общности морфологических изменений с преимущественным поражением канальцев и интерстиция. Однако этиология этих заболеваний различна, у каждого из них есть свои особенности патогенеза, что определяет принципиально разный подход к терапии. Более того, при пиелонефрите помимо тубулоинтерстиция отмечаются поражения лоханки и форникального аппарата почки. Эти различия не позволяют рассматривать тубулоинтерстициальный нефрит и пиелонефрит как варианты одного заболевания.

Патогенез

Разнообразие этиологических факторов делает неоднозначным патогенез тубулоинтерстициального нефрита. Выделяют несколько основных звеньев патогенеза:

- интратенальная вазоконстрикция;
- блокада микроциркуляции за счет отека интерстиция, развития тромботической микроангиопатии (ТМА);
- прямая тубулотоксичность;
- острое воспаление интерстиция.

Развитие острого интерстициального нефрита связывалось с поступлением в кровь токсичного продукта или бактериального токсина, который, реабсорбируясь канальцами, повреждает канальцевую базальную мембрану. После реабсорбции антигенные вещества вызывают иммунологическую реакцию с фиксацией иммунных комплексов в интерстициальной ткани и стенке канальцев. Развивается иммунное воспаление, аллергический отек в интерстиции. Воспалительный процесс в интерстиции приводит к сдавлению канальцев и сосудов. Повышается внутриканальцевое давление и как следствие этого - падение эффективного фильтрационного давления в клубочках почек.

Развивается рефлекторный спазм сосудов и ишемия почечной ткани, снижение почечного кровотока. Клубочковый аппарат исходно относительно интактен. В результате снижения внутриклубочкового кровотока происходит падение клубочковой фильтрации, что вызывает повышение концентрации креатинина в сыворотке крови. Отек интерстиция и поражение канальцев, приводящее к уменьшению реабсорбции воды, обуславливает полиурию и гипостенурию, несмотря на уменьшение клубочкового филтратата. Нарушение функции канальцев ведет к электролитным сдвигам, развитию канальцевого ацидоза, нарушению реабсорбции белка, проявляющейся протеинурией.

Морфология интерстициального нефрита

Морфология интерстициального нефрита зависит от остроты процесса. Выделяют три стадии развития - отечную, клеточной инфильтрации и тубуло-некротическую.

- Для отечной стадии характеризуется отек интерстиция при незначительной клеточной инфильтрации.
- При клеточной стадии - выраженная инфильтрация стромы почек лимфоцитами и макрофагами, реже вариант с преобладанием плазматических клеток и эозинофилов.
- В тубуло-некротическую стадию определяются некротические изменения эпителия канальцев.

В основном поражается дистальный отдел нефрона и собирательные трубки.

К особенностям морфологической картины у детей следует отнести значительную частоту признаков незрелости клубочков, их гиалиноз и недостаточную дифференцировку канальцев.

При электронной микроскопии выявляют неспецифические изменения канальцевого аппарата. Исследование с помощью моноклональных сывороток позволяет выявить Т-лимфоциты CD4 и CD8.

У ряда больных выраженная ишемия сосочковой зоны может спровоцировать развитие папиллярного некроза с массивной гематурией.

Диагностика

Клинические проявления

Тяжесть клинических проявлений при остром ТИН колеблется в очень широких пределах — от субклинических форм до развития ОПН.

Клинические проявления определяет основной патологический процесс, на фоне которого развились интерстициальные поражения.

При этом возможны: интоксикация, лихорадка, сонливость, тошнота, рвота, боли в животе и пояснице, дизурические симптомы, олигурия с последующей полиурией; аллергические реакции и др.

Отечный синдром не характерен. При максимальной активности процесса возможны периферические и полостные отеки, варианты полного или неполного нефротического синдрома;

Гипертензионный синдром - артериальная гипертензия развивается при прогрессировании патологического процесса и снижения функционального состояния почек. Начальному периоду заболевания более свойственна сосудистая гипотония.

Ренальные проявления: мочевого синдром с протеинурией менее 1 г/сут (91–95%), эритроцитурией (21–40%), абактериальной лейкоцитурией (41–47%), в том числе эозинофилией (21–34%). Всегда с нарушением функции (\downarrow СКФ). Нефротический синдром и макрогематурия нехарактерны.

Экстраренальные проявления: наиболее часто встречаются артралгия (20–45%), лейкоцитоз (20–39%), эозинофилия (14–18%), боль в пояснице (21%), сыпь (13–17%), лихорадка (14–17%) - при лекарственном генезе ОТИН эти симптомы встречаются чаще.

Ряд ОТИН имеет специфические клинические проявления заболевания, вызвавшего их:

В частности при *гиперурикемической (подагрической) нефропатии* мочевого синдром появляется на высоте клинических проявлений подагры и гиперурикемии. Тяжелым проявлением гиперурикемической нефропатии является острая мочекишечная блокада (гиперурикемический ОТИН) вследствие канальцевой обструкции кристаллами мочевой кислоты и канальцевого некроза, отека и воспалительной инфильтрации интерстициальной ткани.

Еще одним примером является *миоглобинурическая нефропатия*, развивающаяся вследствие интенсивного распада мышечных волокон. Она наблюдается при синдроме длительного раздавливания, синдроме позиционного сдавления, ряде интоксикаций и заболеваний (дерматомиозит), проявляющихся интенсивным рабдомиолизом. Оценка

анамнеза, объективного статуса наравне с определением повышенного уровня миоглобинемии/миоглобинурии помогает понять причину ОПП.

В 1975 г. впервые был описан случай сочетания *острого ТИН и увеита*, в последующие годы появились многочисленные сообщения об этом заболевании, названном ТИН-увеит-синдромом, в том числе и у детей. При этом нефропатия чаще носит обратимый характер, а увеит имеет склонность к рецидивирующему течению. Этиология остается невыясненной. Некоторые авторы сообщают о возможной этиологической роли хламидийной инфекции, также обсуждается роль токсоплазмоза, некоторые придают большое значение в патогенезе ТИН-увеит-синдрома роли иммунной системы, особенно клеточно-опосредованным реакциям. Считается, что увеит и гломерулярные изменения вторичны при остром ТИН за счет циркулирующих иммунных комплексов. Это является основанием для назначения больным с ТИН-увеит-синдромом высоких доз кортикостероидов.

Еще одним из возможных проявлений поражения почек, чаще наблюдаемых при анальгетическом ОТИН, является сосочковый некроз. Сосочковый некроз обусловлен капиллярным некрозом сосочковой зоны почек. В клинической картине наблюдается почечная колика (мутиляция сосочка вызывает блокаду мочевыделения в области лоханки, лоханочно-мочеточникового сегмента или мочеточника), микрогематурия.

Лабораторная диагностика

Лабораторная диагностика направлена на выявление причинного фактора развития ОТИН. Наиболее частые изменения:

В анализе мочи - эритроцитурия, небольшая протеинурия менее 1 г/сут, при прогрессировании заболевания появляется стойкая, значительная протеинурия, лейкоцитурия абактериальная чаще отсутствует, появляется вследствие интерстициальных абактериальных изменений в почках, понижение канальцевых функций, эозинофилурия.

Исследование тубулярных функций почек - снижение функции проксимального и дистального отдела нефрона; изменения концентрационной способности, понижение показателей аммониио ацидогенеза, гипераминоацидурия;

Общий анализ крови - лейкоцитоз с умеренным сдвигом формулы влево, эозинофилия, повышение скорости оседания эритроцитов (СОЭ).

Биохимические исследования крови - повышение α_2 - и β -глобулинов, креатинина и мочевины, возможны гипокальциемия, гипонатриемия, гипофосфатемия, гипокалиемия;

Инструментальные исследования:

- УЗИ органов мочевой системы - повышение эхогенности паренхимы почек, увеличенные либо нормальные их размеры, наличие или отсутствие врожденных аномалий почек и мочевых путей, снижение кровотока при доплерометрии сосудов почек..
- КТ почек: не считается обязательным методом исследования, но превосходит УЗИ в достоверности выявления и описания толщины коркового слоя почек, формы и размеров кист, кальцинатов;
- Биопсия почек у детей выполняется практически во всех случаях, особенно:
 - при диагностике ОТИН неясного генеза,
 - при прогрессировании ОПП несмотря на отмену воздействия причинного фактора и проводимую терапию,
 - при развитии ОТИН по причине диффузных заболеваний соединительной ткани иммунного генеза.

Дифференциальная диагностика

Дифференциальная диагностика проводится обычно с выделением ведущего синдрома — ОПП. Необходимо исключить обструктивные уропатии (чаще всего мочекаменная болезнь, врожденные аномалии развития верхних мочевых путей), пиелонефрит на фоне рефлюкс-нефропатии, протекающие с явлениями обструкции, диагностируемой в виде расширения чашечно-лоханочной системы с помощью УЗИ, реже - КТ или МРТ. Необходимо помнить о том, что обструкция может наблюдаться и при ОТИН анальгетического генеза (сосочковый некроз с отторжением сосочка). Необходимо исключить преренальные причины ОПП в виде шока различной этиологии. Ренальные формы ОПП предполагают дифференциальную диагностику с острым гломерулонефритом, быстро прогрессирующим гломерулонефритом или обострением хронического гломерулонефрита, а также ОТИН инфекционного генеза (острый пиелонефрит, ОТИН вирусного генеза), ТМА с поражением почек (гемолитико-уремический синдром, атипичный гемолитико-уремический синдром, тромботическая тромбоцитопеническая пурпура, АФС, вторичная ТМА при системных васкулитах и др.), ОТИН лекарственного, токсического и иного генеза.

Лечение

Лечение должно проводиться в специализированном нефрологическом стационаре.

Необходимо немедленно прекратить воздействие причинного фактора, если это возможно (отмена лекарственного препарата, биодобавки, фитопрепарата, вызвавшего ОТИН, прекращение действия токсических факторов) или ослабление его влияния на

организм. При устранении этиологического фактора возможно спонтанное восстановление функции почек.

Основные принципы лечения:

При вторичном характере ОТИН – лечение основного заболевания.

Посиндромная терапия, коррекция водно-электролитных нарушений, кислотно-щелочного равновесия, применения десенсибилизирующих средств, при условии иммунного генеза заболевания.

В случаях передозировки лекарства или их кумуляции, при отравлениях для быстрого вывода препарата и его метаболитов применяют гемосорбцию, плазмаферез, антидоты:

- 5% унитиол – 1 мл/10 кг массы внутримышечно на протяжении 5-7 дней;
- 10% трилон В – по 20-40 мл раствора в 500 мл 5% раствора глюкозы внутривенно 5-7 дней.

Лечение, прежде всего, должно быть направлено на устранение причин острой почечной недостаточности. В случае нарушения гемодинамики (коллапс, шок) проводят противошоковую терапию с устранением гипотонии и дегидратации. При острых отравлениях лечение дополняют средствами вывода яда из организма:

- промывание желудка;
- инфузионная терапия;
- форсированный диурез;
- гемодиализ;
- гемосорбция;
- плазмаферез;
- перитонеальный диализ.

Контроль водно-электролитный гомеостаз, кислотно-щелочное равновесие крови, уровень артериального давления, применяя кристаллоидные изоосмолярные растворы, содержащих хлорид натрия или глюкозу, раствор гидрокарбоната натрия, петлевых диуретиков, антигипертензивных препаратов.

Применение глюкокортикоидов в лечении ОТИН вследствие диффузных заболеваний соединительной ткани аутоиммунного генеза, а также отсутствие улучшения почечной функции после прекращения воздействия причинных факторов Преднизолон 1 мг/кг до 2-4 недель. При отсутствии эффекта при идиопатическом ТИН – иммуносупрессивная терапия.

Если острый тубулоинтерстициальный нефрит возник в результате микробно-токсичного действия, необходимо применение терапии, в зависимости от возбудителя.

Диета:

Диета №7 с ограничением острой пищи, приправ, кухонной соли.

Режим питания при:

- оксалурии : исключаются - какао, шоколад, свекла, сельдерей, шпинат, шавель, ревень, лист петрушки, бульоны. показана брюссельская, белокочанная, цветная капуста, абрикосы, бананы, бахчевые, груши, виноград, тыква, огурцы, горох, все виды круп. Периодически картофельно-капустные дни. Белый хлеб, растительное масло. Мясо и молочные продукты в первую половину дня. Слабощелочные минеральные воды 2 курса в год. Ограничиваются: морковь, зеленая фасоль, лук, цикорий, помидоры, крепкий чай, говядина, курица, заливное, печень, треска, продукты, богатые кальцием и аскорбиновой кислотой.

- уратурии : исключить - крепкий чай, какао, кофе, шоколад, сардины, печень животных, чечевица, свинина, субпродукты, жирная рыба, мясные и рыбные бульоны. Ограничить: поваренная соль, горох, бобы, говядина, курица, кролик. Разрешается цветная, белокочанная капуста, крупы - пшено, греча, овес), фрукты, продукты, богатые магнием (курага, чернослив, морская капуста, пшеничные отруби), сливочное и растительное масло, хлеб пшеничный, ржаной из муки грубого помола. Нежирное мясо и рыба в отварном виде в первой половине дня. Слабощелочные минеральные воды - 2 курса в год. Отвары овса, ячменя. Уменьшают уратурию ощелачивающая молочно-растительная диета, лимон, цитратная смесь, диета с высоким содержанием жира и ограничением белка.

Прогноз

Прогноз при ОТИН зависит от выраженности воспаления, тубулярной атрофии и фиброза. Эволюция и исход заболевания определяется не столько характером нефротоксического препарата и его дозой, сколько тяжестью ОПН, длительностью введения нефротоксического препарата. Чаще всего прекращение воздействия нефротоксического препарата сопровождается ликвидацией абактериального воспаления в межтубулярной ткани почек. Однако у части больных возможно формирование хронического ТИН.

Диспансеризация

После выписки всем пациентам необходимо диспансерное наблюдение.

Частота врачебных осмотров — 1 раз в 3-6 мес, контроль клинического и биохимического анализа крови — 1 раз в 6 мес, анализ мочи с морфологическим исследованием мочевого осадка — 1 раз в 3 мес, суточная экскреция солей — 1 раз в 3-6 мес, посев мочи — 1 раз в 6 мес, контроль почечной функции (проба по Зимницкому, мочевины, креатинина, клиренс эндогенного креатинина) — 1 раз в 6 мес, УЗИ МВС — 1 раз в 6 мес, в/в урография 1 раз в 2 года, консультация узких специалистов по необходимости.

Снятие с учета после тубулоинтерстициального нефрита (токсико-аллергический вариант) через 2 года после обследования в нефрологическом стационаре или стационаре одного дня при отсутствии жалоб, стойкой клинико-лабораторной ремиссии,

сохранных функциях почек. Больных с латентным и волнообразным течением тубулоинтерстициального нефрита и со снижением парциальных почечных функций после острого тубулоинтерстициального нефрита с учета не снимают и при достижении 18 лет передают для наблюдения во взрослую сеть.

Литература:

- Клинические рекомендации по диагностике и лечению острого тубулоинтерстициального нефрита (Научное общество нефрологов России, Ассоциация нефрологов) 2015.
- Verghese P.S., Luckritz K.E., Eddy A.A. (2016) Interstitial Nephritis in Children. In: Geary D., Schaefer F. (eds) Pediatric Kidney Disease. Springer, Berlin, Heidelberg
- Тактика врача-уролога. Практическое руководство под ред. члена-корреспондента РАН Д.Ю. Пушкаря. 2020г.
- Острое повреждение почек (ОПП)
- Клинические рекомендации. Острое повреждение почек (ОПП). (Ассоциация нефрологов. (Научное общество нефрологов России. Ассоциация анестезиологов-реаниматологов России. Национальное общество специалистов в области гемафереза и экстракорпоральной гемокоррекции) 2020
- СИНДРОМ ТУБУЛОИНТЕРСТИЦИАЛЬНОГО НЕФРИТА С УВЕИТОМ: СОВРЕМЕННЫЙ ВЗГЛЯД НА ПРОБЛЕМУ И ВОЗМОЖНОСТИ ТЕРАПИИ. 2020. Фомин В.В. Доктор медицинских наук, член-корреспондент РАН, Первый МГМУ им. И.М.Сеченова (Сеченовский Университет), г. Москва, Россия.
- Факторы риска и маркеры развития тубулоинтерстициального нефрита у детей с оксалатно-кальциевой кристаллурией. 2017. Е.В. Попова, Е.Б. Храмова, К.А. Лебедева, Т.Д. Журавлева. ФГБОУ ВО «Тюменский государственный медицинский университет» Минздрава РФ, Тюмень, Россия.
- Нефрология. Национальное руководство. Краткое издание. Под ред. Академика РАН Н.А. Мухина. 2020