

**Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования «Красноярский государственный медицинский
университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства
здравоохранения Российской Федерации**

Кафедра факультетской терапии
Зав. кафедрой:
д.м.н, профессор Никулина С.Ю.

Проверил: к.м.н., доцент Верещагина Т.Д.

Реферат на тему:

«Острый и хронический тубулоинтерстициальный нефрит»

Выполнила:
ординатор 1 года обучения
кафедры факультетской терапии
специальности 31.08.49 Терапия
Авдониная В.А.

Красноярск, 2022

Введение

Острый тубулоинтерстициальный нефрит (ОТИН) - это острое заболевание почек, развивающееся в ответ на воздействие экзо- и эндогенных факторов и проявляющееся воспалительными изменениями тубулоинтерстициальной ткани почек с частым развитием острого повреждения почек (ОПП), иногда с трансформацией в острую болезнь почек (ОБП).

Хронический тубулоинтерстициальный нефрит (ХТИН) представляет собой хроническое заболевание почек, развивающееся в ответ на длительное воздействие экзо- и/или эндогенных факторов и проявляющееся воспалительными изменениями тубулоинтерстициальной ткани с развитием интерстициального фиброза и тубулярной атрофии с частым развитием хронической болезни почек (ХБП).

Этиология и патогенез заболевания

ТИН встречается преимущественно у пациентов пожилого и старческого возраста. В отношении анальгетической нефропатии, ТИН с увеитом установлено четкое преобладание женщин.

Причины развития острых и хронических форм тубулоинтерстициального нефрита (ТИН) схожи и нередко хронические формы представляют собой рецидивы острых процессов. В целом ТИН развиваются в ответ на воздействие лекарств, солей тяжелых металлов и ряда других химических субстанций, радиации, а также при опухолевых заболеваниях крови и внутренних органов, нарушениях обмена веществ (подагра, гиперурикемия, сахарный диабет и т.д.), наследственных заболеваниях, инфекционных болезнях (вирусных, грибковых и др.)

В патогенезе ТИБ выделяют несколько звеньев: интратубулярная вазоконстрикция; блокада микроциркуляции за счет отека интерстиция, и/или развития тромботической микроангиопатии (ТМА); прямая тубулотоксичность; воспаление интерстиция за счет, в том числе, реакций гиперчувствительности замедленного типа и др.

Уязвимость структур почечного тубулоинтерстиция возникает прежде всего из-за сравнительно скудного кровоснабжения этой зоны почечной ткани, обуславливающего высокий риск ишемизации с последующим прогрессированием процессов фиброза. Недостаточность одной из основных локально-почечных вазодилататорных систем – почечных простагландинов, связанная с угнетением их синтеза, представляет собой один из ключевых механизмов почечного повреждения под действием наркотических анальгетиков и НПВП. В формировании анальгетической и НПВП-ассоциированной нефропатии большое значение имеют суммарная доза принятого препарата и длительность злоупотребления, иногда превышающая 20-30 лет.

При радиационном поражении почек ионизирующее излучение поражает в первую очередь эндотелиальные клетки почечных клубочков. Гибель эндотелиоцитов в сочетании с внутрикапиллярным тромбозом приводит к выраженной ишемии структур почечного тубулоинтерстиция, сопровождаемого их атрофией.

Другим механизмом, определяющим вовлечение почечного-тубулоинтерстиция, считают способность эпителиоцитов проксимальных и дистальных канальцев к активной секреции многих веществ, в том числе потенциально нефротоксичных, но не фильтруемых в почечных клубочках, что позволяет им оставаться на ранних стадиях сравнительно интактными.

Мочевая кислота и ее соли, реабсорбируемые в дистальном канальце, способны непосредственно модулировать тубулоинтерстициальный фиброгенез.

Воздействие этиологических факторов приводит к лимфогистиоцитарной инфильтрации и отеку канальцев и интерстиция, дистрофии и некрозу эпителия канальцев. В процессе развития ОТИН наблюдается нарастание морфологических изменений в виде тубулоинтерстициального фиброза, что может приводить к формированию ХБП, а рецидив ОТИН фактически рассматривается как ХТИН.

Проблема лекарственного поражения почек является одной из актуальных в современной нефрологии. В половине случаев этиологией острого тубулоинтерстициального нефрита (ОТИН) являются лекарственные препараты. Наиболее часто ОТИН развивается в связи с приемом антибиотиков и НПВС. Также ОТИН может развиваться в ответ на применение других лекарственных препаратов. Одной из частых причин развития ТИН являются инфекции. По данным ряда исследований инфекционные формы ОТИН (пиелонефрит) составляют около 5-10% в структуре ОТИН. Помимо лекарств и микроорганизмов причиной повреждения тубулоинтерстициальной ткани могут явиться некоторые травы и семена растений. Аристолохиковая нефропатия является разновидностью тубулоинтерстициального нефрита, возникающая в ответ на применение трав, содержащих аристолохиевую кислоту. Такая нефропатия известна под термином «Chinese herb nephropathy». Она характеризуется быстрым прогрессированием хронической болезни почек и проявляется морфологически экстенсивным интерстициальным фиброзом без гломерулярных повреждений. Балканская (эндемичная) нефропатия - хроническая тубулоинтерстициальная нефропатия, характеризующаяся острым началом и постепенным прогрессированием до ХБП С5. Также характеризуется высоким риском развития рака верхних мочевых путей. Причиной развития балканской нефропатии чаще всего является также аристолохиевая кислота, которая попадает в организм с домашним хлебом, приготовленным из муки, загрязненной семенами *Aristolochia Clematis*.

Причинами развития ОТИН могут быть также системные заболевания, аутоиммунные и метаболические патологические процессы.

При анализе причин хронической тубулоинтерстициальной патологии почек было показано, что нередко она формируется в результате рецидивирования ОТИН, бывают случаи «плавного» развития ХТИН без предшествующих клинически манифестированных эпизодов ОТИН. В связи с этим причины ОТИН и ХТИН нередко схожи.

Среди редких причин развития ТИБ следует выделить также тубулоинтерстициальный нефрит в рамках IgG4-ассоциированной болезни. Также редкой формой ТИН является ТИНУ-синдром (тубулоинтерстициальный нефрит и увеит). Одной из редких форм ОТИН является саркоидоз. Наравне с клиническими признаками ТИН у больных наблюдается поражение легких, увеличение лимфатических узлов, характерное для саркоидоза.

Классификация заболевания

ТИН подразделяются по этиологии, бывают острыми и хроническими, наследственными и приобретенными. ОТИН и ХТИН являются основными клиническими формами ТИН. В остальном, к ТИН применяются те же классификационные нормы, которые разработаны в отношении ХБП, ОПП.

Клиническая картина

Облигатными проявлениями ОТИН являются мочевого синдром, синдром ОПП. Мочевой синдром проявляется протеинурией менее 1 г/сут, эритроцитурией, лейкоцитурией, в том числе эозинофилией. ОПП наблюдается у всех пациентов. Нередко регистрируются количественные изменения мочи. Могут наблюдаться как полиурия, так и олигурия или анурия. У 30–45% пациентов наблюдается острый гипертензивный синдром или ухудшение течения предшествующей артериальной гипертензии (АГ). Из экстраренальных проявлений при ОТИН наиболее часто встречаются артралгии (20–45%), лейкоцитоз (20–39%), эозинофилия (14–35%), боли в пояснице (21%), высыпания (13–22%), лихорадка (14–36%), причем при лекарственном генезе ОТИН эти симптомы встречаются чаще.

Жалобы обычно немногочисленны и неспецифичны. Чаще связаны с проявлениями ОПП, в частности, уменьшением объема мочи, повышением артериального давления. Могут быть тупые ноющие боли в поясничной области, обусловленные увеличением почек вследствие отека или по причине основного процесса (нарушение уродинамики при мочекаменной болезни, пиелит и др.).

При кратковременном применении НПВС и анальгетиков возможно развитие ОТИН, вместе с тем, длительное применение НПВС и анальгетиков приводит в конечном итоге к формированию тубулоинтерстициального фиброза и ХБП С4-5. ХТИН выглядит в таком случае как череда острых эпизодов (ОТИН), завершающихся волнообразно нарастающим фиброзированием почечной паренхимы.

Одним из возможных проявлений поражения почек, чаще наблюдаемых при анальгетическом ОТИН, аристолохиевой нефропатии, является сосочковый некроз. Сосочковый некроз обусловлен капиллярным некрозом сосочковой зоны почек. В клинической картине может наблюдаться почечная колика (мутиляция – самопроизвольное отторжение некротизированной части сосочка вызывает блокаду мочевыделения в области лоханки, лоханочно-мочеточникового сегмента или мочеточника), микро- и макрогематурия.

Сочетание ТИН с увеитом всегда характеризуется поражением глаз, как правило двусторонним. Типичные боли в глазах, ощущение песка в глазах, возможно снижение остроты зрения. У больных ТИН в рамках синдрома Шегрена при пальпации в области слюнных желез часто обнаруживается их увеличение, уплотнение, болезненность.

Диагностика ТИН

В ряде случаев возможно отсутствие видимой причины развития патологии. Специфических признаков ОТИН или ХТИН или других ТИН не существует, в данном случае применение НПВС или анальгетиков принимается за причину ОТИН на основании только анамнестических данных, причем большая доза препарата, комбинированное применение нескольких НПВС и/или анальгетиков, применение НПВС в сочетании с другими потенциально нефротоксичными препаратами, а также наличие при этом факторов риска развития ТИН делают суждение об этиологии ТИН более обоснованным. Также наличие интоксикационного синдрома, лихорадки, болей во фланках скорее будет свидетельствовать в пользу развития пиелонефрита. Наличие семейного анамнеза, развитие патологии в раннем возрасте будет указывать на наличии наследственных форм ТИБ.

У больных с подозрением на ТИБ рекомендуется оценить состояние функции почек с помощью определения уровня креатинина крови, СКФ (СКФ не определяется при ОПП), а также оценки мочевого осадка.

У больных с признаками ОПП, изолированной эритроцитурией или в сочетании с протеинурией (обычно до 1 г/сут), лейкоцитурией следует думать о развитии острой формы ТИН. При этом необходима дифференциальная диагностика с другими причинами ОПП и эритроцитурии. При развитии ХБП, проявляющейся эритроцитурией и/или протеинурией (обычно до 1 г/сут), реже, лейкоцитурией, нередко сопровождающейся снижением функции почек, при оценке причины развития данной патологии, следует думать о наличии ХТИН или др. хронических форм ТИН. Необходимо проводить дифференциальную диагностику с гломерулонефритом, другими болезнями почек, сопровождающимися развитием ОПП и ХБП, а также дифференциальную диагностику различных форм (по этиологии) ТИН.

Критерии диагностики НПВС/анальгетик-ассоциированного ХТИН:

Основные критерии:

- Употребление НПВС (неселективных или селективных), в т.ч. фенацетин- или метамизол-содержащих анальгетиков на протяжении 12 мес и более в установленной суммарной дозе*;
- Наличие стойкого мочевого синдрома длительностью более 3 мес в виде эритроцитурии или альбуминурии или протеинурии (не более 3,5 г/сут) или β 2-микроглобулинурии или абактериальной лейкоцитурии, резистентной к антибактериальной терапии.

Дополнительные критерии:

- Снижение СКФ менее 60 мл/мин на протяжении 3 мес и более;
- Артериальная гипертензия;
- Гипоизостенурия;
- Признаки ХТИН по данным нефробиопсии;
- Кальцинаты в мозговом слое и почечных сосочках.

Суммарная доза для метамизола обычно не менее 500 г, фенацетина — не менее 300 г, диклофенака не менее 150 г.

Физикальное обследование соответствует стандартной процедуре осмотра больного, пальпации почек, мочевого пузыря, регистрации артериального давления. Также необходимо оценить водный баланс с расчетом объема потребленной и выведенной из организма жидкости с целью диагностики нарушения процесса мочеобразования (олигурия, анурия, полиурия), особенно это важно осуществлять при острых формах ТИН.

Поскольку ОТИН сопровождается развитием ОПП, регистрация уровней креатинина и мочевины крови является обязательной. При хронических формах ТИН, являющихся разновидностью ХБП, может формироваться ХБП С4-5. В связи с этим расчет СКФ и определение стадии ХБП являются обязательными. Регистрация уровня мочевой кислоты крови объясняется частым развитием гиперурикемии вследствие нарушения ее экскреции с почками.

У всех больных с подозрением на ТИН рекомендуется производить биохимический анализ крови с определением общего билирубина и его фракций, аланин- и аспаратаминотрансферазы, уровней калия, натрия, глюкозы, общего белка и его фракций, липидограммы с целью оценки характера клинического течения ТИН. У больных с ХБП С3-5 дополнительно необходимо оценивать уровень фосфата и кальция крови, паратгормона в соответствии с рекомендациями по ХБП. У больных с ОПП необходимо дополнительно оценивать КЩС в соответствии с рекомендациями по ОПП.

У больных при подозрении на гиперурикемический (уратный) ТИН рекомендуется проводить оценку суточной экскреции мочевой кислоты с целью выявления гиперурикозурии с целью диагностики патогенетической формы нарушения пуринового обмена (ретенционная, гиперпродукционная). Гиперурикозурия диагностируется, если суточная экскреция мочевой кислоты превышает 800 мг/сут (4,8 ммоль/сут). В ряде случаев также можно определять фракционную экскрецию мочевой кислоты, определяемую как процентное отношение клиренса мочевой кислоты к клиренсу креатинина; сниженной считается фракционная экскреция <6%.

Ультразвуковое исследование проводится с целью исключения других причин патологии мочевого осадка и почечной дисфункции (в частности, острого простатита, мочекаменной болезни, гидронефроза и т.д.), а также с целью оценки анатомических особенностей органов мочевой системы (нефросклероз, удвоение почки, цистоцеле и т.д.), способных дополнить представление о развитии болезни и тактику ведения больного. Ультразвуковое исследование также призвано исключить гнойные формы пиелонефрита (карбункул, абсцесс почки, апостематозный нефрит, паранефрит), требующих экстренного урологического (хирургического) лечения. В ряде случаев рекомендуется выполнять исследование других внутренних органов (сердца, брюшной полости и т.д.) при подозрении на их вовлечение в патологический процесс наряду с почками.

Не рекомендуется выполнять пункционную нефробиопсию с гистологическим исследованием биоптата в качестве основного метода диагностики ТИН. Помимо перечисленных методов диагностики может возникать потребность в дополнительных лабораторных и инструментальных исследованиях, которая требует обоснования их выполнения. К примеру, пункционная нефробиопсия редко используется для диагностики ХТИН и может применяться в случае необходимости дифференциации ХТИН, например,

от хронического гломерулонефрита, протекающего с изолированным мочевым синдромом. Морфологические изменения, характерные для ХТИН, как правило, не имеют этиологической метки и в большинстве случаев не способствуют установлению причины их развития. Исключение могут составить интерстициальные изменения при подагре, миеломе, парвовирусной инфекции в случае ее идентификации в ткани биоптата и ряде других состояний.

Развитие ТИН при синдроме или болезни Шегрена относится к числу внежелезистых системных проявлений. Клиническая картина представлена клиникой основного заболевания (рецидивирующий паренхиматозный сиаладенит, сухой конъюнктивит/кератоконъюнктивит, хейлит, рецидивирующий стоматит), а также поражением почек, которое чаще всего представлено ТИН, реже – гломерулонефритом. Проявления ТИН могут быть представлены как изолированным мочевым синдромом в виде гематурии или невыраженной протеинурии, так и снижением СКФ, развитием почечного канальцевого ацидоза.

При ТИН на фоне опухолевой болезни клиническая картина может сильно варьировать от минимальных проявлений основного заболевания до ярких клинических признаков неопластического и паранеопластического синдромов. В связи с этим обнаружение ТИН требует определенного диагностического поиска, в том числе с целью исключения солидной опухоли или гемобластоза.

Диагностические критерии IgG4-ТИН: ТИН при IgG4-ассоциированной болезни может быть подтвержден при обнаружении >10 IgG4+ плазматических клеток в поле зрения в зоне и наибольшим скоплением клеток и при наличии, по меньшей мере, еще одного критерия: гистологического (депозиты иммунных комплексов на канальцевой базальной мембране при иммунофлюоресценции, иммуногистохимии и/или электронной микроскопии), визуализационного (небольшие периферические кортикальные узелки гипозохенные, круглые или клиновидные поражения или диффузное пятнистое поражение), серологического (повышение уровня IgG4 или общего IgG в сыворотке), а также вовлечением других органов в процесс (аутоиммунный панкреатит, склерозирующий холангит, воспалительная инфильтрация любого происхождения, сиаладенит, аневризма аорты воспалительного генеза, поражение легких, забрюшинный фиброз).

Диагностическими критериями аристолохиевой нефропатии являются следующие: наличие ХБП в сочетании, по крайней мере, с двумя из следующих трех критериев:

- (1) гистологическое исследование почек, демонстрирующее интерстициальный фиброз с кортикомедуллярным градиентом;
- (2) анамнез потребления растительных продуктов, содержащих аристолохиевую кислоту;
- (3) наличие аддуктов ДНК аристолохиевой кислоты (или специфической трансверсии А:Т $\rightarrow$ Т:А в гене p53) в образце ткани почки или уротелиальной опухоли. Однако, если только один из этих критериев может быть продемонстрирован, диагноз аристолохиевой нефропатии остается весьма вероятным и должен быть исследован глубже.

Консервативное лечение

Важной задачей лечения больных с ТИН является ограничение или прекращение действия причинного повреждающего фактора и максимальное восстановление функции почек (при острых ТИН), или замедление прогрессирования ХБП (при хронических формах ТИН). В случае ОТИН несмотря на проводимое лечение, достичь восстановления исходной почечной функции удастся только в 30-70% случаев.

При лечении больных с ТИН рекомендуется немедленное прекращение воздействия этиологического фактора, если это возможно (отмена лекарственного препарата, биодобавки, фитопрепарата, вызвавшего ТИН, прекращение действия токсических факторов) или ослабление его влияния на организм с целью положительного влияния на течение ТИН.

У больных с острой формой ТИН рекомендуется в процессе лечения обратить особое внимание на поддержание водно-электролитного гомеостаза, кислотно-щелочного равновесия крови, артериального давления (АД). Метаболический ацидоз не требует специальной терапии, если рН крови не ниже 7,2, а концентрация стандартного бикарбоната составляет >15 ммоль/л. С целью коррекции используется 4% раствор натрия гидрокарбоната. Для экстренной коррекции гиперкалиемии необходимо ввести раствор кальция хлорида (3–5 мл 10% в течение 2 мин) или кальция глюконата (10 мл 10% в течение 2 мин). Более продолжительный антигиперкалиемический эффект достигается инфузией раствора декстрозы (глюкозы) с инсулином, которую следует начинать после введения кальция глюконата. Обычно с этой целью используется 40% раствор декстрозы (глюкозы) в количестве до 300 мл, добавляя 8–12 ЕД инсулина на каждые 100 мл 40% раствора декстрозы (глюкозы). Действие кальция глюконата начинается через 1–2 мин после введения и продолжается в течение 30–60 мин. Введение декстрозы (глюкозы) с инсулином обеспечивает переход калия из плазмы крови в клетку, ее антигиперкалиемический эффект начинается через 5–10 мин после начала инфузии и продолжается до 4–6 ч. Также возможно применение препаратов, связывающих калий в кишечнике.

Умеренная и/или бессимптомная гипонатриемия специальной коррекции не требует. Тяжелая острая, т.е. продолжающаяся менее 48 ч, гипонатриемия, особенно при появлении неврологической симптоматики, является показанием к немедленной коррекции введением 0,9% раствора или 3% раствора натрия хлорида. Применение петлевых диуретиков (фуросемид) показано при явлениях гипергидратации.

У больных с острой формой ТИН и развившейся ОПП рекомендуется ограничить применение блокаторов РААС до периода разрешения ОПП.

У больных с острой уратной нефропатией (гиперурикемическим ОТИН) рекомендуется применение инфузий кристаллоидов (0,9% раствор хлорида натрия), декстрозы (глюкозы), ощелачивающего питья (с добавлением цитратных смесей – цитрата калия или бикарбоната калия в средних дозах 40-80 мэкв/день под контролем уровня калия крови), отмена уратснижающих препаратов из категории урикозуриков.

В лечении подагры следует руководствоваться национальными рекомендациями по данному профилю. При этом следует помнить, что колхицин противопоказан при клиренсе креатинина менее 30 мл/мин, а НПВС относительно противопоказаны при клиренсе креатинина менее 60 мл/мин, поэтому их традиционное применение коротким курсом при купировании обострения подагры в данном случае следует проводить с осторожностью. Аллопуринол, применяемый при лечении подагры, имеет ограничение в применении, соответствующее ХБП 4-5 стадий (СКФ < 30 мл/мин). При ХБП всех стадий возможно применение фебуксостата, при СКФ < 30 мл/мин – с осторожностью.

Больным с ТИН рекомендуется назначение патогенетической терапии, направленной на прекращение или ослабление воздействия эндогенных факторов с учетом известной этиологии заболевания. В качестве примера также может служить проведение антибактериальной терапии при сепсисе, введение антидотов при токсическом воздействии, проведение иммунодепрессивной терапии при ОТИН иммунного генеза, например, при системной красной волчанке, синдроме Шегрена или системном васкулите, плазмотерапии (введение свежзамороженной плазмы или плазмообмен) или терапии экулизумабом при тромботической микроангиотпатии.

Больным с ОТИН лекарственного генеза в случае отсутствия улучшения почечной функции после прекращения воздействия этиологических факторов рекомендуется применение глюкокортикоидов (преднизолон, метилпреднизолон, дексаметазон).

Больным с ТИНУ-синдромом рекомендуется применение пероральных глюкокортикоидов за исключением случаев легкого течения болезни.

У нормотензивных пациентов с ХТИН применение ингибиторов АПФ или блокаторов рецепторов к ангиотензину II в небольших дозах, не приводящих к снижению артериального давления с целью ренопротекции может рассматриваться как потенциально полезная мера преимущественно в случаях наличия протеинурии.

Для всех больных с ОТИН и ОПП проводится заместительная почечная терапия.

Список литературы

1. Тубулоинтерстициальные болезни почек: клинические рекомендации./ Ассоциация нефрологов / 2021. - 59с.
2. Шилов Е.М., Смирнов А.В., Козловская Н.Л. Нефрология. Клинические рекомендации / под ред. Е.М. Шилова, А.В. Смирнова, Н.Л. Козловской. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2020. – 865 с.
3. Нефрология. Национальное руководство. Краткое издание / гл. ред. Н.А. Мухин. – Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2020. – 608 с.