**Тубулоинтерстициальные нефропатии**

**тубулоинтерстициальный нефропатия болезнь**

**Тубулоинтерстициальные нефропатии**

К тубулоинтерстициальным нефропатиям относят разнообразные заболевания почек, протекающие с первичным поражением преимущественно структур канальцев и интерстиция. Основными вариантами тубулоинтерстициальных нефропатий считают острый и хронический ТИН различного происхождения, поражение почек вследствие воздействия экологических факторов (свинца, лития), а также некоторые генетически обусловленные состояния (медуллярную кистозную болезнь). Некоторые варианты тубулоинтерстициальных нефропатий (например, анальгетическую, уратную) рассматривают отдельно в связи с их значительной распространённостью в популяции и возможностью эффективной профилактики.

Тубулоинтерстициальные воспаление и фиброз, как правило, обнаруживают и при хронических заболеваниях почек с первичным поражением клубочков, их интенсивность - один из основных факторов, определяющих темп ухудшения функций почек. Торможение процессов ремоделирования почечного тубулоинтерстиция рассматривают как один из наиболее эффективных методов замедления прогрессирования почечной недостаточности.

**Этиология и патогенез**

Причины хронических тубулоинтерстициальных нефропатий разнообразны (табл.1). Большинство из них вызывает развитие хронического или, значительно реже, острого интерстициального нефрита.

Таблица 1. Этиология тубулоинтерстициальных нефропатий

|  |
| --- |
| Наиболее распространенные причины |
| Лекарства Факторы окружающей среды НПВС Химиотерапевтические препараты (препараты платины, нитрозомочевины) Иммунодепрессанты (циклоспорин, такролимус) Антибиотики Средства традиционной медицины (китайские травы) Литий Свинец Ионизирующее излучение |

Таблица2

|  |  |
| --- | --- |
| Обменные нарушения | Нарушения обмена мочевой кислоты Эмболия кристаллами холестерина внут. артерий Гиперкальциемия Гипокалиемия Оксалурия |
| Системные заболевания | Болезнь и синдром Шегрена Криоглобулинемия Системные васкулиты Саркоидоз СКВ HBV- и HCV-инфекции |
| Инфекции и инвазии | Бактериальные Вирусные Паразитарные |
| Опухоли/заболевания | Серповидно-клеточная анемия |
| Лимфоп. заболевания системы крови | Множественная миелома Болезнь лёгких цепей |
| Наследственные | Наследственный интерстиц. нефрит с кариомегалией Медуллярная губчатая почка |
| Различные | Балканская нефропатия Идиопатический ТИН |

**Классификация тин**

■ Острый ТИН.

□ Лекарственный острый ТИН.

□ Инфекционный острый ТИН.

□ Острый ТИН при системных заболеваниях.

□ Идиопатический острый ТИН.

■ Хронический ТИН.

□ Хронический лекарственный ТИН:

- аналитическая нефропатия;

- другие формы хронического лекарственного ТИН.

□ Хронический ТИН, обусловленный экологическими факторами:

- литиевая нефропатия;

- свинцовая нефропатия;

- кадмиевая нефропатия;

- радиационная нефропатия.

□ Хронический ТИН при системных заболеваниях. Тубулоинтерстициальные нефропатии при обменных заболеваниях:

■ Поражение почек при гиперкальциемии.

■ Поражение почек при гипероксалурии.

■ Поражение почек при нарушениях обмена мочевой кислоты.

Тубулоинтерстициальные нефропатии неустановленного происхождения:

■ Эндемическая балканская нефропатия.

■ Медуллярная губчатая почка.

**Тубулоинтерстициальный нефрит**

ТИН - самая частая форма тубулоинтерстициальных нефропатий. По течению его подразделяют на острый и хронический.

Распространённость острого ТИН невелика, однако это заболевание не­редко остаётся недиагностированным в связи с относительной неспеци­фичностью клинических симптомов (ОПН).

**Острый тубулоинтерстициальный нефрит**

Острый ТИН характеризуется выраженными воспалительными изменениями структур почечного интерстиция с инфильтрацией преимущественно лимфоцитами (до 80% всех клеток), а также полиморфноядерными лейкоцитами, реже обнаруживают гранулёмы. В эпителии канальцев определяют отёк, дистрофию клеток, очаги их некроза. При иммуногистохимическом исследовании депозитов иммуноглобулинов в интерстиции, как правило, не находят.

Детальное знакомство с анамнезом позволяет установить причину острого ТИН (табл. 2). Более чем у 60% пациентов развитие заболевания обусловлено приёмом лекарственных препаратов. Вклад инфекционных агентов в развитие острого тубулоинтерстициального нефрита в настоящее время уменьшается.

Таблица 2. Причины острого тубулоинтерстициального нефрита

|  |  |
| --- | --- |
| Группа | Наиболее распространенные причины |
| Лекарственные средства | Антибактериальные препараты: производные пенициллина, цефалоспорины, сульфаниламиды, рифампицин, ципрофлоксацин, эритромицин, ванкомицин. Нестероидные противовоспалительные препараты. Диуретики: тиазиды, фуросемид, триамтерен. Другие: ацикловир, аллопуринол, каптоприл, клофибрат, фенобарбитал, Н2-гистаминоблокаторы, омепразол, ИФ-α, производные фенотиазина, варфарин. |
| Инфекции | Бактериальные: стрептококковые, бруцеллез, легионелез, микоплазменные, сифилис, туберкулез, риккетсиозы; Вирусные: ЦМВ, Эпштейна-Барр, хантавирусами, парвовирусом В19, ВИЧ. |
| Паразитарные инвазии | Токсоплазмоз, лейшманиоз |
| Системные заболевания | Саркоидоз, СКВ, болезнь и синдром Шегрена |

Острый ТИН развивается в ответ на большинство применяемых в настоящее время лекарственных препаратов, однако многие случаи можно отнести к трудно прогнозируемой индивидуальной непереносимости. Некоторые классы лекарственных веществ (антибактериальные препараты, НПВС) вызывают острый ТИН особенно часто. Острый ТИН, обусловленный приёмом НПВС, как правило, развивается спустя годы после постоянного приёма этих препаратов. Группу риска составляют прежде всего пожилые пациенты. Механизмы развития про­теинурии, часто достигающей нефротического уровня, изучены не полностью; среди наиболее вероятных называют прямое поражение структур клубочка.

Инфекции и паразитарные инвазии, выступающие главной причиной острого ТИН в детском возрасте, у взрослых играют существенно меньшую роль. Развитие инфекционного острого ТИН происходит при септических состояниях, иногда в интерстиции образуются микроабсцессы. Группа риска развития острого инфекционного ТИН - ВИЧ-инфицированные, пожилые, больные СД, а также получающие цитостатики или иммуносупрессоры.

Острый ТИН наблюдают при системных заболеваниях: болезни и синдроме Шегрена, СКВ, особенно часто - при саркоидозе.

Особый вариант острого ТИН, иногда с крайне быстрым ухудшением функций почек, характерен для эмболии внутрипочечных артерий кристаллами холестерина, отделившихся от детрита липидной сердцевины атеросклеротической бляшки, локализующейся в брюшной аорте или почечных артериях. Высвобождение холестериновых кристаллов в кровоток происходит при нарушении целостности фиброзной покрышки атеросклеротической бляшки при проведении эндоваскулярных вмешательств, в том числе ангиографических, а также при травмах и передозировке антикоагулянтов.

В тех случаях, когда причина острого ТИН не установлена, говорят об идиопатической форме заболевания. Особый вариант идиопатического ТИН описан в сочетании с острым увеитом (одно- или двусторонним). Заболевание чаще развивается у девочек-подростков, а также молодых женщин.

**Хронический тубулоинтерстициальный нефрит**

Хронический ТИН вызван разнообразными причинами, из которых наибольшее значение придают JIC и обменным нарушениям. Как и острый ТИН, хронический нефрит существенно чаще наблюдают у пациентов пожилого и старческого возраста.

Причины хронического ТИН

■ Лекарственные препараты:

□ НПВС и ненаркотические анальгетики;

□ 5-аминосалициловая кислота;

□ препараты лития;

□ иммунодепрессанты (циклоспорин, такролимус);

□ цитостатики (цисплатин);

□ диуретики (фуросемид, этакриновая кислота, тиазиды);

□ средства традиционной медицины (китайские травы).

■ Факторы окружающей среды:

□ литий;

□ свинец;

□ кадмий.

■ Обменные нарушения:

□ нарушения обмена мочевой кислоты;

□ гиперкальциемия;

□ гипокалиемия;

□ гипероксалурия.

■ Системные заболевания:

□ саркоидоз;

□ болезнь и синдром Шегрена.

■ Другие:

□ балканская эндемическая нефропатия.

Хронический лекарственный тубулоинтерстициальный нефрит, в отличие от многих других вариантов хронических нефропатий, потенциально предотвратим. Большая часть его случаев связана с длительным приёмом НПВС и ненаркотических анальгетиков; для обозначения их используют термин анальгетическая нефропатия.

Развитие анальгетической нефропатии обусловлено хронической блокадой синтеза почечных простагландинов под действием НПВС и ненаркотических анальгетиков, сопровождающейся существенным ухудшением почечной гемодинамики с ишемией преимущественно тубулоинтерстициальных структур. Прогрессирующие тубулоинтерстициальные воспаление и фиброз приводят к необратимому ухудшению функций почек. Кроме того, характерная черта анальгетической нефропатии - кальцификация почечных сосочков. Выраженное канцерогенное действие приписывают N-гидроксилированным метаболитам фенацетина.

Риск анальгетической нефропатии повышен при длительном приёме препаратов в больших дозах. Большинство НПВС и ненаркотических анальгетиков отпускают без рецепта, что предрасполагает к их неконтролируемому приёму больными. Сочетание НПВС и ненаркотических анальгетиков с кофеином и кодеином вызывает развитие психической зависимости. Кроме того, пациенты с хроническими болевыми синдромами (остеоартрозом, синдромом болей в нижней части спины, мигренью) часто принимают препараты с профилактической целью, что приводит к существенному увеличению их дозировок.

Эпизод ухудшения функции почек при приёме антибиотиков пенициллинового ряда в анамнезе - относительное противопоказание к назначению цефалоспоринов в связи с определённой общностью их антигенной структуры. У больных, перенёсших острый ТИН, обусловленный НПВП, назначение этих препаратов в дальнейшем возможно, но дозы и продолжительность их приёма следует тщательно контролировать.

Длительный неконтролируемый приём тиазидоподобных и петлевых диуретиков, особенно в больших дозах (например, женщинами для уменьшения массы тела) приводит к развитию гиперкалиемии, сопровождающейся калийпенической нефропатией. Для хронического калийпенического ТИН характерно уменьшение почечного кровотока и СКФ, при длительном течении образуются кисты.

Развитие хронического лекарственного ТИН возможно также при назначении аминосалициловой кислоты и её производных, используемых для лечения хронических воспалительных заболеваний кишечника, в том числе болезни Крона. Чаще болеют мужчины.

Хронический лекарственный ТИН возникает при приёме цитостатиков (препаратов платины), циклоспорина и такролимуса.

При употреблении некоторых китайских трав развивается поражение тубулоинтерстиция. Экскретируемый с мочой пул белков состоит как из альбумина, так и из низкомолекулярных белков, в норме реабсорбируемых эпителиоцитами канальцев; развивается глюкозурия. Аристолохиевая кислота, содержащаяся в этих травах, предрасполагает к развитию злокачественных опухолей мочевыводящих путей.

Хронический тубулоинтерстициальный нефрит, обусловленный экологическими факторами

Факторы окружающей среды, в том числе тяжёлые металлы, вызывают развитие хронического ТИН; наиболее распространены литиевая и свин­цовая нефропатии.

Литиевая нефропатия

Развитие интоксикации литием происходит при накоплении солей этого вещества в окружающей среде, однако большинство случаев поражения почек связывают с длительным приёмом литийсодержащих лекарственных препаратов при лечении маниакально-депрессивного психоза.

Более чем у 50% больных, принимающих литийсодержащие препараты, развивается дистальный почечный канальциевый ацидоз вследствие нарушения секреции протонов в дистальных канальцах под действием лития. Литий непосредственно уменьшает образование циклического АМФ в эпителиоцитах дистальных канальцев, что ведёт к значительному снижению восприимчивости этих клеток к стимуляции антидиуретическим гормоном. Литий обладает прямым токсическим эффектом на клетки канальцев, способствуя их дегидратации. Дополнительный фактор, способствующий повреждению тубулоинтерстиция у пациентов, принимающих препараты лития, - гиперкальциемия.

**Свинцовая нефропатия**

Развитие тубулоинтерстициальных нефропатий характерно для хронической интоксикации свинцом. В настоящее время опасны преимущественно бытовые источники свинца. Поражение почечного тубулоинтерстиция обусловлено воздействием как свинца, так и уратов. Риск свинцовой интоксикации повышен при наличии предрасполагающих факторов, преимущественно метаболических:

■ гипофосфатемии;

■ железодефицитных состояний;

■ избытка витамина D;

■ инсоляции.

Кадмиевая нефропатия

Поступление в организм избыточного количества кадмия приводит к развитию хронического ТИН. Увеличение частоты кадмиевого поражения почек наблюдают при попадании избыточного количества этого элемента в окружающую среду: наиболее крупные вспышки наблюдали в Бельгии и Японии. В настоящее время случаи хронического ТИН, связанного с интоксикацией кадмием, редки.

Радиационная нефропатия

Ионизирующее излучение в дозах, превышающих 2000 рад, вызывает развитие радиационного ТИН. Его наблюдают у больных, страдающих злокачественными опухолями и получающих лучевую терапию, а также у реципиентов трансплантата костного мозга. У последних нефротоксические эффекты ионизирующего излучения развиваются при меньших дозах (1000-1400 рад).

Ионизирующее излучение поражает преимущественно эндотелиальные клетки почечных клубочков. Гибель эндотелиоцитов в сочетании с внутрикапиллярным тромбозом приводит к выраженной ишемии структур почечного тубулоинтерстиция, сопровождающейся их атрофией. Воспалительные инфильтраты часто отсутствуют, поэтому для обозначения радиационного поражения тубулоинтерстиция почек рекомендуют использовать термин «нефропатия», а не «нефрит». Как правило, развивается тубулоинтерстициальный фиброз.

К развитию радиационной нефропатии предрасполагает сочетание воздействия ионизирующего излучения с другими факторами, способными вызвать повреждение почечной ткани (некоторые цитостатики, вторичная гиперурикемия у больных со злокачественными опухолями). Уменьшение продолжительности сеансов лучевой терапии и увеличение продолжительности перерывов между ними снижают риск поражения почек.

Хронический тубулоинтерстициальный нефрит при системных заболеваниях

Хронический ТИН часто развивается при системных заболеваниях (особенно при саркоидозе). Дополнительный фактор, предрасполагающий к развитию поражения почечного тубулоинтерстиция при саркоидозе, - патология кальциевого обмена, обусловленная нарушением трансформации витамина D в активную форму вследствие того, что макрофаги саркоидных гранулём содержат фермент 1а-гидроксилазу, а не 24-гидроксилазу. Вследствие этого развиваются гиперкальциурия и гиперкальциемия.

**Острый тубулоинтерстициальный нефрит**

Клиническая картина острого ТИН представлена признаками ОПН (прежде всего, олиго- и анурии) и неспецифическими симптомами - лихорадкой.

Лекарственный острый тубулоинтерстициальный нефрит

Для диагностики лекарственной этиологии острого ТИН большое значение имеет обнаружение так называемой аллергической триады:

■ лихорадки;

■ макулопапулёзной сыпи;

■ артралгий.

Клиническая картина острого ТИН, индуцированного лекарствами, зависит от препарата, вызвавшего поражение почек.

Острый ТИН, связанный с приёмом р-лактамных антибиотиков (особенно метициллина, в настоящее время практически не применяющегося), характеризуется сочетанием лекарственной аллергической триады с признаками быстро нарастающего ухудшения функций почек. Около 1/3 больных необходимо проведение гемодиализа.

Лекарственную этиологию острого ТИН, особенно при уже развившейся ОПН, подтверждает факт приёма лекарственных препаратов, часто длительного, непосредственно перед началом заболевания и исключение дру­гих причин поражения почек. Острый тубулоинтерстициальный нефрит при системных заболеваниях У больных саркоидозом описано развитие ОПН при наличии в почеч­ном тубулоинтерстиции большого количества саркоидных гранулём. Этот вариант поражения почек, как правило, наблюдают при выраженной кли­нической активности заболевания.

Холестериновую эмболию внутрипочечных артерий рассматривают в качестве особого варианта ИБП. Помимо выраженных нарушений внутрипочечной гемодинамики, холестериновые эмболы вызывают развитие острого ТИН, особенность которого - преобладание эозинофилов в воспалительном инфильтрате. Характерны олиго- и анурия, выраженный подъём АД, боли в поясничной области. Одновременно с почечными артериями мишенью холестериновых эмболов часто выступают артерии нижних конечностей (характерны типичные ишемические боли), артерии кишечника и поджелудочной железы (возникают симптомы «брюшной жабы» и острого панкреатита соответственно), а также кожи. Холестериновая эмболия артерий кожи сопровождается сетчатым ливедо и образованием трофических язв. Почечная недостаточность, возникшая при массивной эмболии кристаллами холестерина, в большинстве случаев практически необратима.

Наиболее характерный клинический признак поражения почечного тубулоинтерстиция, связанного с употреблением китайских трав, содержащих аристолохиевую кислоту, - почечная недостаточность различной степени выраженности. Идиопатический острый тубулоинтерстициальный нефрит Клиническая картина представлена жаждой, полиурией, постепенно присоединяющимися признаками ухудшения функций почек, а также лихорадкой, потерей массы тела. Передний увеит предшествует возникновению признаков поражения почек или возникает одновременно.

Хронический тубулоинтерстициальный нефрит Хронический лекарственный тубулоинтерстициальный нефрит *Анальгетическая нефропатия*. Внепочечные симптомы, в том числе лекарственная аллергическая триада, не характерны для НПВС. Целенаправленное обнаружение зависимости от НПВС и ненаркотических анальгетиков позволяет рано распознать анальгетическую нефропатию или даже предупредить её. Группу особо высокого риска составляют пожилые пациенты. Все клинические ориентиры, позволяющие заподозрить хронический анальгетический ТИН, объединяются термином «большой анальгетический синдром» (табл. 3). Относительно ранними клиническими признаками анальгетической нефропатии считают жажду и полиурию. У больных часто наблюдают нарушения закисления мочи, у части из них формируется почечный канальцевый ацидоз, проявляющийся мышечной слабостью, эпизодами судорог, а также нефролитиазом, кальцификацией почечных сосочков и остеодистрофией.

Таблица 3. Большой анальгетический синдром

|  |  |
| --- | --- |
| **Система органов** | **Признаки** |
| ЖКТ | Язвенная болезнь желудка и 12-перстной кишки (особенно с повторными желудочно-кишечными кровотечениями) |
| Система крови | Железодефицитная и макроцитарная анемия Лейкопения |
| Сердечно-сосудистая система | Артериальная гипертензия Распространённый атеросклероз |
| ЦНС | Мигрени Нарушения сна (бессонница) Злоупотребление алкоголем, снотворными, наркотиками |
| Половая система | Нарушение либидо Бесплодие |
| «Общие» признаки | Преждевременное старение Злостное курение Особенности личности (ипохондрический тип) |

Больные хроническим анальгетическим тубулоинтерстициальным нефритом подвержены инфекциям мочевых путей, чаше протекающим со стёртой клинической картиной.

Типичный признак анальгетической нефропатии - артериальная гипертензия, иногда трудно контролируемая. Развиваются вторичные метаболические нарушения: наиболее типична гиперурикемия, также способствующая повышению АД.

Критерии диагноза анальгетической нефропатии:

■ «Большие».

□ Ежедневный приём анальгетиков в течение более чем 1 года.

□ Уменьшение объёма почек, неровность их контуров, кальцинаты в мозговом веществе при УЗИ или КТ.

■ «Малые».

□ Наличие любого хронического болевого синдрома.

□ Язвенная болезнь желудка и 12-перстной кишки в анамнезе.

□ Особенности личности - депрессия, склонность к ипохондрии.

□ Клинические признаки хронического ТИН.

□ «Стерильная» лейкоцитурия.

Хронический ТИН - один из вариантов нефротоксического действия циклоспорина и такролимуса. Характерны артериальная гипертензия и медленно прогрессирующая почечная недостаточность. Риск поражения почечного тубулоинтерстиция при назначении такролимуса меньше, чем циклоспорина.

Хронический ТИН наблюдают у пациентов, принимавших китайские травы, в частности сборы, предназначенные для лечения ожирения, а так­же использующиеся в качестве иммуномодуляторов. У некоторых больных отмечено быстрое развитие ТПН. Нарушения функций почек различной тяжести наблюдали у всех пациентов. В диагностике большое значение придают детальному знакомству с анамнезом. Хронический ТИН, связанный с употреблением китайских трав, содержащих аристолохиевую кислоту, - относительно новая форма тубулоинтерстициальных нефропатий, характеризующаяся определёнными клиническими особенностями:

■ первым симптомом часто является почечная недостаточность, в том числе выраженная;

■ характерна значительная канальцевая дисфункция;

■ протеинурия, как правило, невелика;

■ АД часто остаётся нормальным;

■ аристолохиевая кислота обладает канцерогенным действием на моче­вые пути.

Хронический тубулоинтерстициальный нефрит, обусловленный экологи­ческими факторами

Хронический ТИН наблюдают у 3-20% больных, длительно принимающих препараты лития. Не менее чем у 20% из них развивается нефрогенный несахарный диабет с характерными полидипсией и полиурией.

При приёме препаратов лития возможно развитие НС, в большинстве случаев регрессирующего при их отмене. ОПН наблюдают при выраженной интоксикации литием. Течение заболевания относительно доброкачественное: развитие ТПН не описано.

Варианты поражения почек, обусловленного литиевой интоксикацией:

■ хронический ТИН;

■ почечный несахарный диабет;

■ почечный канальцевый ацидоз;

■ НС;

■ ОПН.

Выделяют два варианта поражений почечного тубулоинтерстиция, обусловленных свинцовой интоксикацией (табл. 4). Синдром Фанкони, сочетающийся с гиперурикемией и эозинофильными белковыми комплексами в моче, содержащими свинец, чаще наблюдают у детей, в течение короткого времени получивших большие дозы свинца. Признаки поражения почек, как правило, обратимы при устранении контакта со свинцом. Длительно существующая интоксикация малыми дозами свинца сопровождается развитием хронического ТИН. Прогрессирование почечной недостаточности медленное, тубулоинтерстициальный фиброз обычно выражен незначительно.

Таблица 4. Варианты тубулоинтерстициальных нефропатий при свинцовой интоксикации

|  |  |
| --- | --- |
| **Непродолжительная интоксикация относительно большими дозами** | **Длительная интоксикация малыми дозами** |
| Чаще у детей Синдром Фанкони (аминоацидурия, глюкозурия, гиперфосфатурия) Гиперурикемия (как правило) Возм. норм. уровень АД Полностью обратима | Чаще у взрослых Минимальный мочевой синдром (канальцевая протеинурия) Выраженная гиперурикемия АГ (как правило). Прогрессирующая почечная недостаточность, особенно при присоединении уратного поражения почек. |

Типичные признаки хронического свинцового ТИН - артериальная гипертензия и нарушения обмена мочевой кислоты. Гиперурикемия часто весьма выражена и сопровождается атаками типичного подагрического артрита («свинцовая» подагра). Увеличена частота рака почек у рабочих, длительно контактировавших со свинцом.

Для кадмиевого поражения почек характерны признаки выраженной дисфункции канальцев, полиурия. У части больных наблюдают артериальную гипертензию. Нарушения функции почек, как правило, выражены минимально, однако известны случаи ТПН.

Выделяют несколько вариантов радиационной нефропатии. Характерные клинические особенности - возможность возникновения признаков поражения почек спустя длительное время (иногда годы) после воздействия ионизирующего излучения и прогрессирование даже после устранения контакта с ним. Типичный симптом радиационной нефропатии - АГ, как правило, трудно контролируемая, нередко злокачественного течения.

Хронический тубулоинтерстициальный нефрит при системных заболеваниях

Хронический саркоидный ТИН обнаруживают у больных саркоидозом хронического течения с другими внелёгочными симптомами этого заболевания. Признаки неспецифичны, АГ - не обязательный симптомом. Почечная недостаточность при хроническом саркоидном ТИН, как правило, выражена умеренно или чаще отсутствует, случаи необратимого ухудшения функции почек крайне редки. Описаны единичные наблюдения рецидива заболевания в почечном трансплантате. У большинства пациентов нарушения кальциевого обмена протекают бессимптомно, однако не менее чем у 5% развиваются нефролитиаз и нефрокальциноз.

**Лабораторные исследования. Острый тубулоинтерстициальный нефрит**

Отмечают протеинурию; её величина, как правило, не превышает 1- 2 г/сут. Протеинурия нефротического уровня свидетельствует о связи острого ТИН с приёмом НПВС. Для острого ТИН характерны гиперкреатининемия, гиперкалиемии, увеличение концентрации С-реактивного белка, иногда - увеличение СОЭ.

Для лекарственного ТИН, а также при эмболии внутрипочечных артерий кристаллами холестерина характерны эозинофилия крови и эозинофилурия. В моче часто обнаруживают лейкоцитарные цилиндры. При эмболии также отмечают увеличение СОЭ и концентрации С-реактивного белка в крови.

Типичный признак острого лекарственного ТИН, индуцированного (J- лактамными антибиотиками, - гематурия, крайне редкая для этой формы поражения почек другой этиологии. Кроме того, обнаруживают повышение сывороточной активности печёночных ферментов; часто - выраженную эозинофилию.

Для идиопатического острого ТИН характерны увеличение СОЭ, гипергаммаглобулинемия и эозинофилия крови.

**Хронический тубулоинтерстициальный нефрит**

При анальгетической нефропатии ещё на доклинической стадии у большинства больных при выполнении пробы Зимницкого обнаруживают депрессию относительной плотности мочи. Характерен умеренный мочевой синдром (микрогематурия, умеренная протеинурия). Значительное увеличение экскреции белков с мочой указывает на развитие тяжёлого поражения клубочков (чаще - ФСГС), предвещая развитие ТПН. Присоединение макрогематурии - признак развивающегося некроза почечных сосочков; при её сохранении необходимо исключить уроэпителиальную карциному, риск которой при анальгетической нефропатии весьма велик, особенно у курильщиков. Для анальгетической нефропатии характерна асептическая («стерильная») лейкоцитурия.

При хроническом ТИН, вызванном препаратами лития, наблюдают увеличение сывороточных концентраций креатинина, чаще умеренное. Мочевой синдром и артериальная гипертензия редки.

При нефропатиях, вызванных китайскими травами, обнаруживают протеинурию, как правило, не превышающую 1,5 г/сут.

Больные хроническим тубулоинтерстициальным нефритом, обусловленным действием лития, склонны к развитию ацидоза при наличии предрасполагающих факторов (сепсиса, гиперкатаболических синдромов), несмотря на нормальный рН крови.

При свинцовой нефропатии значения протеинурии не превышают 1 г/сут, характерно увеличение содержания канальцевых белков - Р2-микроглобулина и ретинолсвязывающего белка. Определяют концентрацию в крови свинца, а также протопорфирина (маркёра нарушения синтеза гема) в эритроцитах. Для подтверждения диагноза хронической интоксикации малыми дозами свинца используют тест мобилизации свинца с этиленди- аминтетраацетиловой кислотой (ЭДТА): 1 г ЭДТА вводят внутримышечно дважды с интервалом 8-12 ч, затем определяют содержание свинца в суточной порции мочи. Если суточная экскреция свинца превышает 600 мкг, диагностируют хроническую интоксикацию малыми дозами.

Признаки хронического кадмиевого ТИН:

■ канальцевая протеинурия (увеличение экскреции Р2-микроглобулина);

■ глюкозурия;

■ аминоацидурия;

■ гиперкальциурия;

■ гиперфосфатурия.

При радиационной нефропатии протеинурию диагностируют редко, однако описаны случаи значительного увеличения экскреции белков с мочой спустя десятилетия после контакта с ионизирующим излучением.

Для саркоидоза характерны гиперкальциемия, гиперкальциурия, «стерильная» лейкоцитурия, незначительная протеинурия.

**Инструментальные исследования. Острый тубулоинтерстициальный нефрит**

При ультразвуковом исследовании размеры почек нормальные или увеличены. Повышение интенсивности ультразвукового сигнала от коркового вещества почек указывает на выраженность интерстициального воспаления. Компьютерная томография брюшной полости малоинформатйвна. Биопсия кожи позволяет подтвердить диагноз эмболии кристаллами холестерина.

**Хронический тубулоинтерстициальный нефрит**

Хронический лекарственный тубулоинтерстициальный нефрит

Гистологическое исследование ткани почки при НПВС-нефропатии обнаруживает признаки, схожие с нефропатией минимальных изменений; в подоцитах наблюдают утрату большинства ножек.

При ультразвуковом исследовании выявляют уменьшение размеров почек, неровность их контуров. Кальцификацию почечных сосочков обнаруживают с большей достоверностью при КТ, не требующей введения контраста и рассматриваемой в настоящее время как эталонный визуализирующий метод диагностики анальгетического поражения почек. Биопсия почек нецелесообразна.

Дополнительные аргументы в пользу диагноза анальгетической нефропатии получают при цистоскопии: наблюдают характерную пигментацию треугольника мочевого пузыря. При биопсии этого участка слизистой мочевого пузыря обнаруживают микроангиопатию.

Диагноз ТИН при приёме китайских трав подтверждают при биопсии: отличительная черта морфологической картины - выраженность фиброза тубулоинтерстиция и атрофии канальцев, развившихся в относительно короткие сроки от начала приёма китайских трав. При биопсии почек и слизистой оболочки уретры часто наблюдают клеточную атипию.

Хронический тубулоинтерстициальный нефрит, обусловленный экологическими факторами

При морфологическом исследовании почечной ткани обнаруживают от­носительно специфичный признаки - отёк и вакуолизацию эпителиоцитов дистальных канальцев и собирательных трубочек, при PAS-реакции в них отмечают накопление гликогена. Гранулы гликогена в этих клетках возникают в течение короткого времени с начала приёма литийсодержащих препаратов и, как правило, исчезают при их отмене. Также наблю­дают тубулоинтерстициальный фиброз различной степени выраженности. По мере прогрессирования заболевания характерно формирование канальцевых микрокист. При биопсии чаще обнаруживают нефропатию с минимальными изменениями, реже - ФСГС.

При хронической интоксикации свинцом почки симметрично уменьшены в размерах, каких-либо специфических морфологических признаков поражения их не описано.

Хронический тубулоинтерстициальный нефрит при системных заболеваниях

Морфологические признаки при саркоидозе - макрофагальная инфильтрация почечного тубулоинтерстиция с образованием-типичных саркоидных гранулём. Вовлечение клубочков не характерно.

**Острый тубулоинтерстициальный нефрит**

Терапия острого ТИН заключается прежде всего в воздействии на причину, его вызвавшую, - отмену лекарственного препарата или в лечении инфекции. Целесообразности назначения глюкокортикостероидов при остром лекарственном ТИН не доказана. Их назначение считают оправданным в тех случаях, когда точечная недостаточность сохраняется более 7 дней с момента отмены препарата. Предпочтительны короткие курсы преднизолона в высоких дозах.

Профилактика острого ТИН возможна в отношении его лекарственного варианта. Назначать препараты, способные вызвать его развитие, в группах риска (особенно у пожилых) следует с осторожностью. Длительный приём этих J1C, особенно в высоких дозах, пациентами пожилого и старческого возраста нежелателен.

**Хронический тубулоинтерстициальный нефрит**

При определении тактики ведения больного с анальгетической нефропатией следует учитывать наличие сопутствующих факторов, способных усиливать выраженность поражения почек:

■ хронической сердечной недостаточности;

■ СД 2-го типа;

■ нарушений обмена мочевой кислоты.

У пожилых возможно сочетание нескольких форм поражения почек («мультиморбидность»), например анальгетической и уратной, диабетической нефропатий, а также ИБП и хронического пиелонефрита.

Лечение хронического анальгетического ТИН основано на полном отказе от приёма ненаркотических анальгетиков и НПВС. При развитии ТПН начинают заместительную почечную терапию, однако выживаемость больных с анальгетической нефропатией несколько ниже, чем при других хронических болезнях почек, что частично объясняется пожилым возрастом и наличием сопутствующих хронических заболеваний.

Профилактика анальгетического поражения почек возможна при жёстком врачебном контроле приёма соответствующих препаратов пациентом, при назначении их строго по показаниям, по возможности в виде коротких курсов и в невысоких дозах. Селективные ингибиторы циклооксигеназы-2 также способствуют развитию поражения почек.

При длительном приёме аминосалициловой кислоты необходим регулярный мониторинг величин сывороточного креатинина (не менее чем 1 раз в 3 мес), при развитии признаков поражения почек целесообразна отмена препарата.

Профилактика циклоспориновой нефропатии заключается в использовании малых и средних доз препарата, регулярном мониторировании его концентрации в крови и использовании блокаторов кальциевых каналов (верапамил, дилтиазем, длительно действующие дигидропиридиновые - амлодипин, фелодипин, лацидипин).

Необходимо исключить потребление населением средств традиционной медицины, не прошедших установленных процедур лицензирования.

Больным, получающим литийсодержащие препараты, рекомендуют определять сывороточную концентрацию креатинина до начала лечения, в дальнейшем - мониторирование не менее одного раза в год. При ухудшении функции почек целесообразна замена препаратов лития на карбамазепин или вальпроевую кислоту. При развитии ОПН вводят раствор натрия хлорида в больших количествах (до 6 л), при необходимости используют гемодиализ.

Лечение свинцовой интоксикации заключается в назначении хелата - натрия кальция эдетата. Показаны антигипертензивная терапия и коррекция нарушений обмена мочевой кислоты.

Основной подход к лечению радиационной нефропатии - антигипертензивная терапия и нефропротекция в целом. В качестве препаратов выбора рассматривают ингибиторы АПФ.

При лечении хронического саркоидного ТИН эффективны глюкокортикостероиды. Начальная дозировка составляет 1-1,5 мг/кг, продолжительность лечения определяют индивидуально, исходя из динамики маркёров активности заболевания. При синдроме гиперкальциурии/гиперкальциемии без признаков ТИН преднизолон назначают в меньших дозах (35 мг/сут), также используют хлорохин.

**Тубулоинтерстициальные нефропатии при обменных заболеваниях. Этиология и патогенез. Поражение почек при гиперкальциемии**

При стойком повышении сывороточной концентрации кальция происходит его отложение в ткани почек. Основная мишень кальция - структуры мозгового вещества почек. В тубулоинтерстиции наблюдают атрофические изменения, фиброз и очаговые инфильтраты, состоящие преимущественно из мононуклеарных клеток. Гиперкальциемия обусловлена различными причинами (табл. 5).

Таблица 5. Причины гиперкальциемии

|  |  |
| --- | --- |
| **Класс** | **Наиболее частые причины** |
| Идиопатическая Обусловленная повышением реабсорбции кальция в кишечнике Обусловленная повышенной резорбцией кальция из костной ткани | Идиопатическая гиперкальциемия детского возраста Интоксикация витамином D и кальцийсодержа щими препаратами Саркоидоз Гиперпаратиреоз Метастазы и первичные опухоли костной ткани Множественная миелома |

Нефрокальциноз различной выраженности наблюдают при многих хронических прогрессирующих заболеваниях почек, особенно при анальгетической нефропатии.

Факторы, предрасполагающие к развитию нефрокальциноза:

■ гиперкальциемия;

■ увеличение реабсорбции кальция в кишечнике (гиперпаратиреоз, интоксикация витамином D);

■ гиперкальциурия, обусловленная нарушенной реабсорбцией кальция в канальцах;

■ недостаток в моче факторов, поддерживающих соли кальция в растворимой форме (цитрата).

Поражение почек, при гипероксалурии

Гипероксалурия -4 одна из самых частых причин нефролитиаза. Выделяют первичную (табл. 6) и вторичную гипероксалурию (табл. 7).

Отложение оксалатов происходит главным образом в почечном тубулоинтерстиции. При выраженной гипероксалурии (особенно при I типе первичной) иногда развивается терминальная почечная недостаточность.

Таблица 6. Варианты первичной гипероксалурии

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Вариант | Причина | Течение | Лечение |
| Тип I | Недостаточность | Интенсивный нефро | Пиридоксин |
|  | пероксисомальной | литиаз | Обильное потребление |
|  | аланин-гликолат | Дебют в возрасте до | жидкости |
|  | аминотрансферазы | 20 лет | (3-6 л/сут) |
|  | (АЩ | Возможно развитие | Фосфаты |
|  |  | выраженной почечной | Цитрат натрия |
|  |  | недостаточности |  |
| Тип II | Недостаточность пе | Дебют в возрасте до | Обильное потребле |
|  | чёночной глицерат | 20 лет | ние жидкости |
|  | дегидрогеназы | Гипероксалурия менее | (3-6 л/сут) |
|  |  | выражена, чем при | Ортофосфатр |
|  |  | I типе |  |
|  |  | Нефролитиаз менее |  |
|  |  | интенсивный, чем при |  |
|  |  | I типе |  |

Таблица 7. Варианты вторичной гипероксалурии

|  |  |
| --- | --- |
| Класс | Наиболее частые причины |
| Обусловленная лекарствами и токсинами | Этиленгликоль |
|  | Ксилитол" |
|  | Метоксифлуран |
| Обусловленная увеличением всасывания оксалатов | Состояние после резекции участков тонкой кишки (в том числе при хирургическом лечении ожирения) |
|  | Синдром мальабсорбции |
|  | Цирроз печени |
|  | Употребление животного белка в большом количестве |

Поражение почек при нарушениях обмена мочевой кислоты Нарушения обмена мочевой кислоты широко распространены в популяции. Большую часть из них относят к первичным - генетически детерминированным (например, мутацию гена уриказы), однако клиническое значение они приобретают только при действии экзогенных факторов, связанных с образом жизни, в том числе употреблением лекарств (диуретиков).

Вторичную гиперурикемию (табл. 8) часто наблюдают у больных с миело- и лимфопролиферативными заболеваниями, а также при системных" заболеваниях. Выраженность вторичной гиперурикемии также в определённой степени зависит от наследственной предрасположенности.

Склонность к нарушениям обмена мочевой кислоты чаще наблюдают у пациентов с другими признаками метаболического синдрома (ожирение, инсулинрезистентность/СД 2-го типа, дислипопротеинемии). Семейный анамнез отягощён по обменным и сердечно-сосудистым заболеваниям, а также по хроническим нефропатиям.

Таблица 8. Вторичная гиперурикемия



Выделяют несколько вариантов уратной нефропатии.

■ Острая мочекислая нефропатия с олигурической ОПН обычно обусловлена одновременной массивной кристаллизацией уратов в просвете канальцев. Этот вариант поражения почек наблюдают у больных с гемобластозами, распадающимися злокачественными опухолями, реже - первичными нарушениями обмена мочевой кислоты, при которых кристаллизацию уратов в тубулоинтерстиции провоцируют употребление большого количества алкоголя и мясных продуктов и, особенно, выраженная гипогидратация (в том числе после посещения сауны, интенсивной физической нагрузки).

■ Хронический уратный ТИН: характерно раннее развитие АГ. Повышение АД, как правило, регистрируют ещё в стадии гиперурикозурии, при формировании стойкой гиперурикемии АГ принимает постоянный характер. Хронический уратный ТИН выступает причиной ТПН.

■ Уратный нефролитиаз, как правило, сочетается с хроническим уратным тубулоинтерстициальным нефритом.

■ Иммунокомплексный ГН наблюдают не часто, а подтверждение роли мочевой кислоты как этиологического фактора в этих случаях, как правило, затруднительно.

Повреждение тубулоинтерстиция почек при гиперурикозурии происходит не только за счёт образования кристаллов солей. Не меньшее значение отводят способности мочевой кислоты непосредственно вызывать процессы тубулоинтерстициального воспаления и фиброза путём индукции экспрессии провоспалительных хемокинов и эндотелина-1 резидентными макрофагами и активацию миграции этих клеток в почечный тубулоинтерстиций. Мочевая кислота непосредственно приводит к дисфункции эндотелия, тем самым способствуя прогрессированию поражения почек и развитию артериальной гипертензии.

Диагностика. Лабораторные исследования

При хроническом уратном ТИН обнаруживают незначительную эритроцитурию; характерно снижение относительной плотности мочи при проведении пробы Зимницкого.

Лечение

Лечение гипероксалурии заключается в назначении пиридоксина и ортофосфата, а также натрия цитрата. Необходимо употребление большого количества жидкости (не менее 3 л/сут). Основу лечения уратной нефропатии составляет коррекция нарушений обмена мочевой кислоты за счёт немедикаментозных (низкопуриновой диеты) и медикаментозных (назначения аллопуринола) мер. Препараты с урикозурическим действием в настоящее время не применяют. Больным с нарушениями обмена мочевой кислоты также проводят антигипертензивную терапию (диуретики нежелательны), осуществляют лечение сопутствующих обменных нарушений (дислипопротеинемия, инсулинрезистентность/СД 2-го типа).

**Тубулоинтерстициальные нефропатии неустановленного происхождения**

Эндемическая балканская нефропатия представляет собой хроническое невоспалительное поражение почечного тубулоинтерстиция. Это заболевание наблюдают только в бассейне реки Дунай на территории Сербии, Румынии, Боснии и Герцеговины, Хорватии и Болгарии. Эндемическая балканская нефропатия носит семейный характер.

Медуллярную губчатую почку относят к группе так называемых кистозных болезней почек; она характеризуется эктазией и формированием кист в сегментах собирательных трубочек, локализующихся внутри почечных пирамид и сосочков. Размеры кист достигают 7,5 мм. Возможен ассиметричный тип поражения почек.

**Этиология и патогенез. Эндемическая балканская нефропатия**

Этиология и факторы риска эндемической балканской нефропатии не установлены. Все заболевшие, как правило, работают в сфере сельского хозяйства. Заболевание чаще наблюдают у проживающих в дождливых местностях с высокой влажностью.

Несмотря на то что все случаи заболевания носят семейный характер, наследственная обусловленность его сомнительна. У членов семей, покинувших место проживания в раннем возрасте, эндемическая балканская нефропатия развивается гораздо реже. У лиц, родственники которых страдали этим заболеванием, родившихся за пределами бассейна Дуная, при перемещении на постоянное место жительства в этот регион, напротив, эндемическая балканская нефропатия возникает очень часто. В связи с этим неоднократно пытались искать факторы внешней среды (интоксикации свинцом, кремнием, кадмием, селеном, вирусов, токсинов грибов или растений), ответственный за развитие этой тубулоинтерстициальной нефропатии, однако результаты их пока малоубедительны.

**Медуллярная губчатая почка**

Медуллярную губчатую почку относят к врождённым заболеваниям. Ано­малия формируется на относительно ранних этапах онтогенеза, поскольку при гистологическом исследовании обнаруживают участки эмбриональной почечной ткани.

Значение наследственных факторов в развитии медуллярной губчатой почки не установлено. Описаны случаи сочетания медуллярной губчатой почки с аномалиями развития других органов, в том числе наследствен­ными синдромами (Элерса-Данлоса, Марфана) а также с врождёнными пороками сердца и болезнью Кароли.

**Диагностика. Клиническая картина**

Эндемическая балканская нефропатия дебютирует в возрасте 30-50 лет с преимущественно канальцевых нарушений. В дальнейшем присоединя­ются нарушение концентрационной функции почек и прогрессирующая почечная недостаточность. Артериальная гипертензия не характерна.

Средний срок прогрессирования эндемической балканской нефропатии составляет 20 лет. Заболевание предрасполагает к развитию карцином мочевых путей. Для диагностики эндемической балканской нефропатии предложены клинические ориентировочные критерии:

■ симметрично уменьшенные почки без кальцинатов;

■ больной проживает в сельской местности и эндемичном регионе;

■ случаи заболевания в семейном анамнезе.

Медуллярная губчатая почка длительно остаётся бессимптомной. Частые осложнения её - нефролитиаз и ИМП.

**Лабораторные исследования**

Лабораторные ориентировочные критерии эндемической балканской нефропатии:

небольшая канальцевая протеинурия;

гипостенурия;

нормохромная нормоцитарная анемия (часто наблюдают уже в дебюте заболевания).

В ранних стадиях эндемической балканской нефропатии обнаруживают канальцевую протеинурию (увеличение экскреции 32-микроглобулина), а также глкжозурию и аминоацидурию.

У большинства больных с медуллярной губчатой почкой обнаруживают микрогематурию; возможны эпизоды макрогематурии.

**Инструментальные исследования**

Морфологические признаки эндемической балканской нефропатии - канальцевая атрофия, отёк интерстиция, единичные макрофаги. Также обнаруживают отёк эндотелия интерстициальных капилляров. По мере прогрессироваиия заболевания нарастает тубулоинтерстициальный фиброз. Размеры почек при этом симметрично уменьшаются.

Метод выбора для диагностики медуллярной губчатой почки - внутривенная пиелография. При контрастировании дилатированные участки собирательных трубочек приобретают характерный вид «грозди винограда» или «букета цветов».

Лечение

Лечение эндемической балканской нефропатии не разработано. При необратимом ухудшении функции почек используют методы заместительной почечной терапии.

Прогноз

Прогноз больных с медуллярной губчатой почкой зависит от частоты эпизодов макрогематурии, ИМП и выраженности нефролитиаза. При адекватной профилактике и лечении нефролитиаза и ИМП медуллярная губчатая почка представляет собой относительно доброкачественное состояние.

Проходил практику в педиатрическом отделении детей старшего возраста по профилю - нефрология и гастроэторология - ***с 17.09 по 05.10***. Был ознакомлен со структурой отделения (отделение рассчитано на 48 коек), процедурным кабинетом, режимом и распорядком дня в отделении. Курировал пациентов. Оформлял и вел истории болезней (дневники наблюдения, этапные и выписные эпикризы). Участвовал в процессе определения группы крови, осуществлял чтение рентгенограмм, назначал внутривенную инфузионную терапию.

Осуществлял наблюдение детей со следующими наиболее интересными случаями диагнозов:

- основной: отравление неизвестным психотропным веществом (белена?). Реактивный гепатит, ДЖВП. Деформация желчного пузыря. Сопутствующий: множественные ушибы, ссадины, гематомы головы, лица, конечностей, туловища. Резаная рана области левого локтевого сустава.

- Хронический поверхностный гастродуоденит, обострение, Нр (+). Кандидомикоз желудка.

- Хронический пиелонефрит, активность 2 степени, фильтрационная функция почек сохранена, обострение.

- Хронический гастрит не уточненный, обострение.

- и др.

Исходя из проведенных мною наблюдений за данный период, отмечается преобладание хронических заболеваний над острыми, что, в свою очередь, может говорить либо о не своевременном выявлении той или иной патологии, либо не своевременностью обращения пациентов (что в большей степени вероятно) за квалифицированной медицинской помощь.

**Использованная литература**

1.Нефрология. Учебно-методическое пособие. - В.И.Демченко, И.С.Коржов - ОмГМА - 2008 год

.Детские болезни. Под редакцией А.А.Баранова - изд. ГЭОТАР-Мед. - 2002 год

.Детские болезни. Под редакцией Л.А.Исаевой - изд. Москва «Медицина» - 1987 год

.Детские болезни, том 2. Н.П.Шабалов - Питер - 2002 год

.Педиатрия. В.Г.Майданник - Харьков «Фолио» - 2002 год

.Нефрология детского возраста. Под редакцией В.А.Таболина, С.В.Бельмера, И.М.Османова. том 6. - изд.

.Национальное руководство по педиатрии. В двух томах. - изд. ГЭОТАР-Медиа. Москва - 2009 год

.Нефрология. Под редакцией Е.М.Шилова - изд. ГЭОТАР-Медиа. Москва - 2007 год