1. Тубулоинтерстициальный нефрит

Тубулоинтерстициальный нефрит (ТИН) - это острое или хроническое абактериальное неспецифическое воспаление межуточной ткани почек, сопровождающееся вовлечением в патологический процесс канальцев, кровеносных и лимфатических сосудов, почечной стромы.

В детской практике чаще наблюдается хроническое (латентное, волнообразное) течение ТИН, причем с длительным латентным периодом.

Впервые описания абактериального интврстициального нефрита у детей появились в 1898 г. (Соипсйтап). Смотри у детей ран возраста

ТИН с этиологической точки зрения является заболеванием, развитие которого обусловлено многочисленными факторами химического, физического, токсико-аллергического, аутоиммунного, бактериального и вирусного характера. Ряд из них является экзогенными (лекарства, бактерии, вирусы), другие эндогенными (аминокислоты, продукты распада белка, оксалаты, ураты).

Среди причин, вызывающих острое абактериальное повреждение межуточной ткани почек, определенное место занимают отравления, ожоги, гемолиз и травмы, при которых ведущим в патологическом процессе является токсико-резорптивный процесс. Велика роль сосудистого фактора (шок, коллапс) в возникновении остро развивающегося процесса.

Прием лекарств часто приводит к развитию ТИН. Наиболее часто этому способствует применение ампициллина, метициллнна, гентамицина, сульфаниламидов, аналгетиков. При этом для развития ТИН важна не столько доза препарата, сколько длительность его применения и повышенная к нему чувствительность больного.

Развитие абактериального ТИН возможно при туберкулезной интоксикации и дизентерии. Важным фактором при развитии ТИН может быть наличие предшествующей функциональной неполноценности почки или наличие элементов дискинезии в почечной ткани.

На воспалительные изменения в интерстициальной ткани почек влияют аномалии развития их, дисплазия почечной ткани (неф-ронофтиз), канальцевые энзимопатии и метаболические нарушения (изменение обмена мочевой и щавелевой кислот, триптофина и др.).

Значительную роль в развитии ТИН играют респираторные вирусные инфекции.

По данным Г.А.Маковецкой с соавт.(1991) структура ТИН по вариантам заболевания выглядит следующим образом:

• поствирусный - 46%

• токсико-аллергический-28,2%

• дисметаболический -13,8%

• циркуляторный-8,7%

• на фоне дизэмбриогенеза - 0,9%

• смешанный - 2,4%

Формированию хронически текущего ТИН способствуют различные (табл. 1} предрасполагающие факторы: гипоиммунные состояния, атопические реакции, нарушение стабильности цитомембран, дисплазия почечной ткани, аномалии мочевых путей. Длительное время эти состояния могут существовать без видимых признаков повреждения почек.

Патогенез ТИН

Патогенез ТИН не является однозначным при различных этиологических факторах. Работы последних лет подтверждают иммунный генез ТИН. При остром развитии ТИН выявляется эозинофилия и наличие эозинофилов в клеточных инфильтратах почечной ткани. Значительно повышается содержание иммуноглобулина е. При этом установлена прямая зависимость величины содержания IgE и клеточных проявлений ТИН. Цитологическое исследование указывает на повреждение интерстициальной ткани и почечных канальцев в результате действия аутоантител против базальных мембран канальцев, иммунных комплексов, а также клеточных медиаторов.

Формирование ТИН чаще происходит у детей с генетической предрасположенностью, в силу изменения иммунологической толерантности или нарушения функций макрофагально-фагоцитирующей системы, играющей ведущую роль в элиминации антигенов. При различных вариантах ТИН снижается фагоцитирующая функция нейтрофилов и активность внутрилейкоцитарной бактерицидной системы. Особенно выражено снижение фагоцитоза у больных с ТИН, развившемся при респираторной вирусной инфекции, гистологической и анатомической аномалиях почечной ткани.

При ТИН отмечено нарушение захватывающей и переваривающей способности нейтрофилов. Снижение элиминационной функции нейтрофилов в отношении различных антигенов, токсинов, иммунных комплексов приводит к их персистенции в организме больного, что способствует повреждению цитомембран циркулирующими иммунными комплексами и сенсибилизации клеток в организме в целом.

Участие лимфоидной системыв развитии ТИН подтверждается нарушением функциональной активности Т-лимфоцитов и снижением количества B-лимфоцитов. Выявляется дисфункция B-лимфоцитов, характеризующаяся снижением в сыворотке крови содержания иммуноглобулинов А и повышением .IgМ при отсутствии характерных изменений в содержании IgG, т.е. у этих больных обеспечение первичного ответа берут на себя IgМ вместо IgG. Наряду с нарушением функциональной активности Т-лимфоцитов выявлена их сенсибилизация к почечному антигену, что является свидетельством развития гиперчувствительности замедленного типа, что определяет развитие хронизации ТИН.

О токсико-аллергическом характере ТИН (табл. 2) можно думать при развитии заболевания в результате приема различных лекарственных препаратов, отравления солями тяжелых металлов (ртуть, свинец), при остром гемолизе и повышении распада белков (при травме и т.д.).

Дисметаболический вариант ТИН определяется вследствие нарушения метаболизма оксалатов, уратов, цистина, метаболическом ацидозе, дефиците калия, магния, нарушения обмена кальция.

Поствирусный вариант ТИН выявляется в результате воздействия вирусов (особенно гриппа, парагриппа, аденовирусов, энтеровирусов, некоторых бактерий (стрептококк).

У детей с гипопластической дисплазией почечной ткани ТИН обуславливается персистирование незрелых структур в условиях парциальных иммунных нарушений.

Таблица 1

Классификация -тубулоинтерстициального нефрита

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Основные вариантызаболевания | Стадиязаболевания | Характертечения | Функция почек |
| Токсико-аллергенный | Активная. | Острое | Сохранена |
| Дизметаболически и | 1 степень | Латентное | Снижение тубу-лярных функций |
| Поствирусный | 2 степень | Волнообразное | Парциальное снижение тубулярных и гломерулярных функций |
|
|
|
| Лептоспирозный | 3 степень |
| На фоне почечногодизэмбриогенеза | Неактивная: |
|
| Циркуляторный  | Клинико-лабораторнаяремиссия | ХПН  |
| Аутоиммунный | ОПН |

Состояния гипоксии почечной ткани, венозный и лимфатический стаз, который наблюдается при некоторых аномалиях мочевой системы (патологическая активность почек, добавочные внутрипочечные сосуды, неправильное отхождение мочеточников, дистония, удвоение почек и др.), может вести к развитию ТИН циркуляторного характера.

Отложение иммунных комплексов на базальных мембранах канальцев определяет иммунокомплексный характер ТИН.

Для характеристики выраженности воспалительного процесса в почечной ткани необходимо определять активность ТИН. О минимальной (I ст.) активности ТИН можно судить при наличии симптомов интоксикации и изменений только мочевого синдрома. Для II ст. активности, кроме мочевого синдрома, характерным является обнаружение обменных нарушений. Максимальная активность (Ш ст.) процесса сопровождается выраженными экстраренальными признаками заболевания развитием нефротического синдрома, повышением макрогематурии. Отсутствие клинических и лабораторных признаков заболевания, восстановление тубулярных функций почек позволяет судить о наступлении клинико-лабораторной ремиссии.

Различныеварианты ТИН могут иметь острое, латентное или волнообразное течение. Латентное течение, которое обычно наблюдается при развитии ТИН на фоне дисметаболических, циркуляторных, гистологических нарушений, характеризуется случайным обнаружением изменений мочевого синдрома при диспансеризации, эпидемиологических исследованиях, при обследовании в связи с заболеваниями какого-либо из членов семьи. Волнообразное течение болезни может наблюдаться при всех вариантах ТИН. Оно характеризуется периодическим появлением экстраренальных симтомов, ухудшением мочевого синдрома и тубулярных функций почек.

Приводим эталон постановки диагноза в соответствии с классификацией:

тубулоинтерстициальньшнефрит, токсико-аллергический, активность II степени, острое течение, снижение тубулярных функций.

Клиника ТИН

Первые симптомы ТИН выявляются чаще случайно в 3-4 - летнем возрасте. Иногда заболевание выявляется уже на первом году жизни. Клинически ТИН маломанифестен. Его развитие сопровождается появлением симптомов интоксикации, артериальной гипотонии, болей в животе или пояснице, а также мочевого синдрома, характеризующегося сочетанием гематурии с протеинурией и (или) абактериальной, преимущественно мононуклеарной лейкоцитурией. При заболевании в моче чаще обнаруживаются микропротеинурия (0,033-0,99 %о) и различной степени выраженности гематурия. На определенных этапах развития болезни мочевой синдром может быть представлен изолированной протеинурией, гематурией или их сочетанием с лейкоцитурией (табл.3),

Таблица 2

Клинико-лабораторные признаки интерстициального нефрита

|  |  |
| --- | --- |
| Признак | Абактериальный нефрит при: |
| аномалияхмочевыхпутей | гипер-оксалурии | дисплазиипочечнойткани | вируснойинфекции | первичномпиелонефрите |
| 1. Возраст | 1-3 | 1-5 | 2-3 | 2-7 | 3-6 |
| 2. Наличие |  |  |  |  |  |
| нефропатий в семье  | + | +— | +- | +- | - |
| 3. Масса тела | N | повышена | снижена | снижена | N |
| 4. Наличие малых аномалий | + | + | + | - | - |
| 5. Характервыявленийзаболеваний | случайный | чащеслучайный | случайный | в связи сОРВИ |  |
| 6. Наиболеечастыеклинические признаки | боли вживоте,дизурическисимптомымы | оизуричес-кие,аллергенныесимптомы | признакиинтоксикации | интоксикация,дизурическиеявления | лихорадка,боли в пояснице |
| 7. Гематурия | +— | + | +- | + | - |
|  |  |  |  |  |
| 8.Морфология осадкамочи | нейтрофи-лы, моноциты, лимфоциты | лимфоцита, нейтро-филы, эози-нофилы | лимфоциты,моноциты | лимфоциты,нейтрофилы,моноциты | нешрофилы |
| 9. Фагоцитоз | снижен | N | снижен | снижен | N |

Критерии диагностики ТИН

1.Анамнестические:

- обнаруживается значительная частота разнородных нефропатай в родословной больного; своеобразие "спектра" соматических заболеваний в семье, свидетельствующих об обменных нарушениях патологии желудочно-кишечного тракта, сердечно-сосудистой системы; наличие аллергических заболеваний и др. Важное значение имеют данные о частых ОРВИ в анамнезе и появление симптомов заболевания на фоне ОРВИ, стрептококковой инфекции или непосредственно вслед за ней.

2. Клинические:

-синдром клинических проявлений 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, отставание физического развития, искривлениеконечностей 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.

3. Параклинические:

а) общий анализ мочи - преимущественно гломерулярная эритроцитурия, реже - небольшая протеинурия, при прогрессировании заболевания появляется стойкая, значительная протеинурия, лейкоцитурия абактериальная чаще отсутствует, появляется вследствие интерстициальных абактериальных изменений в почках. Оценку бактериурии проводят с учетом возбудителя, его патогенности, формы и периода болезни и возраста больного, лейкоцитарных цилиндров в свежевыпущенной моче; эритроцитурия встречается при пиелонефрите, наслаивающемся на дисметаболическую нефропатию; протеинурия - нехарактерный симптом. Протеинурия, обычно умеренная (до 1г/л), может наблюдаться при рецидивирующем течении пиелонефрита в сочетании с признаками почечного дизэмбриогенеза;

б) повышение (1:160 и выше) титра антител к аутоштаммам бактерий, выявленных у больного;

в) проба Зимницкого - понижение канальцевых функций (по осмотическому концентрированию, компенсация ацидоза);

г) исследование тубулярных функций почек - снижение функции проксимального и дистального отдела нефрона; изменения концентрационной способности, понижение показателей аммониои ацидогенеза, гипераминоацидурия;

д) биохимические исследования крови - протеинограмма без особенностей, возможны гипокальциемия, гипонатриемия, гипофосфатемия, гипокалиемия;

е) рентгеноконтрастное исследование (экскреторная урография) - ассиметрия почек, спазм или деформация чашечно-лоханочной системы, неравномерное выделение контрастного вещества, гипотония мочеточников, аномалии развития и

ж) микционная цистоуретрография - наличие рефлюксов, анатомические и функциональные особенности мочевого пузыря;

з) ультразвуковое исследование - нарушение структуры, величины почек;

и) изотопная ренография - асимметрия функции почек;

к) анализ крови - лейкоцитоз, нейтрофилез с левосторонним сдвигом, повышенная СОЭ, нередко анемия.

ТИН обычно диагностируется из-за ошибочной интерпретации его клинико-лабораторных признаков (табл.4), рассматриваемых часто в качестве либо симптомов других заболеваний (пиелонефрит, гломерулонефрит, наследственный нефрит), либо признаков заболевания, на фоне которого развивается вторичное повреждение почечной ткани.

Таблица 4

Клиническая симптоматика при ТИН у детей и наиболее частая их ошибочная интепппетания

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Диагноз | Наиболее характерныеклинические проявления | Ошибочные диагнозы |
| ТИН при аномалиях почек | Боли в животе, спине, дизу-рические синдромы | Холецистит, глистная инвазия, пиелонефрит |
| Дисплазия почечной ткани | Интоксикация, артериальная гипотония | Вегето-сосудистая дисто-ния, хронический тонзилит, пиелонефрит, гломерулонефрит |
| Проявление дизме-таболических нарушений в виде: гипероксалурииуратурии | Боли в животе, аллергические реакции, гематурия, дизурические симптомыартралгия, боли в животе, транзиторная олигурия | Глистная инвазия, кишечные колики, крапивница, гломерулонефрит, острый аппендицит, пиелонефригревматизм, холецистит |
| Почечный тубулярный синдром | Отставание физического развития, рвота, искривление конечностей | Гипотрофия, эндокрино-патия, рахит |
| Поствирусный | Лихорадка, боли в животе, дизурические симптомы | Грипп, ОРЗ, цистит, пиелонефрит |

Тубулоинтерстициальный нефрит

Диагностический протокол

1. Анализ анамнестических данных:

• наличие нефропатий у родственников

• наличие обменных нарушений

• наличие патологии желудочно-кишечного тракта

• наличиетуберкулезной интоксикации

• наличиелимфатического, аллергического, нервно-артрического типов конституции

• аллергические заболевания

• заболевания сердечно-сосудистой системы

• наличие стигм дизэмбриогенеза

• дизурические проявления с раннего возраста

• боли в пояснице и животе

• высокая плотность мочи

• уменьшение объема мочи

• высокая экскреция окскалатов

2 При поступлении в стационар:

• общий анализ мочи из 2-х порций

• кал на я/глистов и соскоб на острицы

• проба по Зимницкому

• у чет диуреза

• общий анализ крови

• биохимический анализ крови (креатинин, мочевина, холестерин, билирубин, К, Ма, Са, АСТ, АЛТ)

3. Для постановки окончательного клинического диагноза:

• общий анализ крови + тромбоциты

• коагулограмма

• анализ мочи по Нечипоренко

• анализ мочи на РН, Nа, К, Са

• морфология мочевого осадка

• посев мочи на флору, ВК

• суточная моча на соли, сахар, Р,Са

 содержание иммуноглобулинов (особенно Е, А)

• проба Реберга

• экскреторнаяурография

• изотопная ренография

• УЗИ почек

• уретроцистография

• консультации: окулиста, ЛОР-врача, стоматолога, сурдолога, гинеколога

Таблица5

Клинико-лабораторные признаки пиелонефрита и интерстициального нефрита

|  |  |
| --- | --- |
|  | Абактериальный тубулоинтерстициальный нефрит при: |
| Признак | Первичный пиелонефрит | аномалиях мочевых путей | Гипер-оксалурии | дисплазии почечной ткани | вирусной инфекции |
| Возраст | 3-6 лет | 1-3 | 1-5 | 2-9 | 2-7 |
| Наличие нефропатии в семье | - | + | + | +- | +- |
| Масса тела | норма | норма | повышен а | снижена | снижена |
| Наличие малых аномалий |  | + | + | + |  |
| Характер выявления заболеваний | острое | случайно | чаще случайно | случайно | в связи с ОРВИ |
| Наиболее частый клинический признак | лихорадка, боли в пояснице | боли в животе, диз-урические симптомы | дизуричес-кие, аллергические симптомы | признаки интоксикации | интоксикация, дизури-ческие симптомы |
| Абдомидаль-ньшсиндром | — | + | + | +- | — |
| Бактериурия | + | - | - | - | — |
| Гематурия | — | +- | + | +- | + |
| Морфология осадка мочи | нейтрофилы | нейтрофилы, моноциты, лимфоциты | лимфоциты, нейтрофилы, эозино-филы | лимфоциты, моноциты | лимфоциты, нейтрофилы, моноциты |
| Фагоцитоз | нормальный | снижен | нормальньт | снижен | снижен или нормальный |

Характер выявления заболеваний острое случайно чаще случайно в связи с ОРВИ

Наиболее частый клинический признак лихорадка, боли в пояснице боли в животе, дизурические симптомы дизурические, аллергические симптомы признаки интоксикации интоксикация, дизурические симптомы

Абдомидаль-ньшсиндром — + + +- —

Бактериурия + - - - —

Гематурия — +- + +- +

Морфология осадка мочи нейтрофилы, моноциты, лимфоциты, нейтрофилы, эозинофилы лимфоциты, моноциты лимфоциты, нейтрофилы, моноциты

Фагоцитоз нормальный снижен нормальньт снижен или нормальный

Лечение ТИН

Общие принципы терапии при ТИН предусматривают:

- воздействие на этиологический фактор, с целью прекращения его влияния на почечную ткань;

- уменьшение бактериального воспалительного процесса;

- предотвращение снижения почечных функций в связи со склерозированием почечной ткани;

Режим назначается в зависимости от варианта течения и активности процесса. В острый период постельный, с последующим переходом на щадящий и тренирующий.

Диета является одним из основных терапевтических приемов при почечной патологии вообще и при ТИН, в частности. Особенности питания у больного с патологией почек связаны с тремя причинами:

1) развитие почечной недостаточности в конечном результате является катаболическим процессом и не только ослабляет больного, но и ухудшает течение азотемии;

2) азотемия является, главным образом, следствием задержки невыведенньк шлаков, возникающих в результате метаболизма пищевых белков;

3) нерационально подобранная диета может свести на нет проводимую терапевтическую программу.

При аутоиммунном, поствирусном и токсико-аллергенном вариантах ТИН рекомендуется применение стола N7. Примерное меню для ребенка 11-14 лет приведено в таблице 6. Основная цель данной диеты направлена на коррекцию обменных нарушений, уменьшение воспаления и восстановление функции почек.

Больные с дизметаболическим вариантом ТИН должны получать антиоксалурийную диету с широким применением картофеля, капусты, кабачков, тыквы и других овощей. Из рациона питания исключаются мясные бульоны, лиственные овощи, крепкий чай, какао. Ограничивается потребление продуктов, содержащих большое количество натрия и кальция (творог, молоко, рыба). Мясо рекомендуется употреблять в отварном виде.

Таблица 6 Примерное меню для больного с ТИН (11-14 лет)

|  |  |
| --- | --- |
| Стол щадящий |  Стол тренирующий |
| 7 *завтрак* | *1 завтрак* |
| Кефир с сахарным сиропом | Кефир с сахарным сиропом |
| 2 *завтрак* | 2 *завтрак* |
| Тушеный картофель Кофе злаковый, хлеб с маслом и сыром | Творожная запеканка с подливой Кофе злаковый, хлеб с маслом и сыром |
| *Обед* | *Обед* |
| Салат из свежих овощей Щи вегетарианские Гуляш из отварного мяса, каша гречневая Лимонник, хлеб белый | Щи на мясном бульоне Гуляш из обжаренного мяса с картофельным пюре и томатамиЛимонник, хлеб белый |
| *Полдник* | *Полдник* |
| Печеный картофель Сок томатный | Печеный картофель Сок томатный |
| *Ужин* | *Ужин* |
| Овощное рагу со сметаной | Капустные котлеты |
| Морс, оладьи с вареньем, хлеб белый Чай сладкий, хлеб, вафли |

В рацион питания необходимо вводить фрукты, овощи и фруктовые соки.

Примерное меню для детей с дисметаболическим вариантом ТИН приведено в таблице 7.

Подобную диету сочетают с назначением повторных курсов приема пиридоксина (2-3 недели - ежемесячно). В этот же период - витамин А, окись магния, витамин Е.

При нарушении пуринового обмена показано применение аллопуринола, урофана, оротовой кислоты в возрастных дозах под контролем реакции мочи. Комбинированное или последовательное применение этих препаратов способствует уменьшению содержания в крови и моче метаболитов пуринового обмена, уменьшению проявления мочевого синдрома.

При поствирусном ТИН используют лейкоцитарный интерферон в виде ингаляций или капель в нос в течение 2-4 недель в квартал, что способствует элиминации вирусных антигенов из организма и уменьшению их цитопатического действия

Таблица 7

Примерное меню для больных ТИН с дисметаболическим вариантом

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
|  | 1день | 2 день | Здень |
| Завтрак  | Биточки мясные паровые Каша пшеннаяАбрикосовое питье | Суфле мясное из вареного мясаКаша геркулесовая | Тефтели мясныеКаша гречневаяАбрикосовое питье |
| Обед  | Щи свежие вегета­рианские на отваре из пшеничных отрубей Бефстроганов с отварным картофелемКисель из клюквы | Щи перловые с ово­щами и сметанойГуляш из отвар­ного мяса с туше­ной свежей капус­тойКомпот из фруктов | Борщ вегетарианский на отваре из пшенич­ных отрубейКурица отварная с картофельным пюреКисель из фруктов |
| Полдник | Дрожжевой напи-гок с отваром из пшеничных отрубей Печеный картофель | Дрожжевой напи­ток с отваром из пшеничных отрубей Печеный картофель | Дрожжевой напи­ток с отваром из пшеничных отрубей Печеный картофель |
|  | Яблоко | Яблоко | Яблоко |
| Ужин | ВинегретОладьи со сметаной | Салат из моркови и яблок со сметаной Картофельная запеканка | Омлет Овощное рагу |
| На ночь | Кефир | Кефир | Кефир |

С целью иммунокоррекции может быть использован лизоцим, способствующий улучшению фагоцитирующей функции нейтрофилов. Стабилизации функционального состояния лимфоцитов способствует левамизол в дозе 1 -1,5 мг/кг сутки прерывистым курсом под контролем содержания лейкоцитов, лимфоцитов и тромбоцитов в периферической крови.

Наличие иммунологических нарушений при ТИН оправдывает применяемую в некоторых случаях глюкокортикоидную терапию, особенно в остром периоде заболевания для уменьшения воспалительного процесса и предупреждения склероза.

В качестве антисклеротических средств используются препараты 4-аминохинолинового ряда (плаквенил, делагил -5-10 мг/кг сутки, 3-6 месяцев). В активной стадии заболевания применяют средства, улучшающие микроциркуляцию (гепарин, эуфиллин, курантил).

Одним из средств, уменьшающих абактериальное воспаление в почечной ткани, является электромагнитное поле сверхвысокой частоты (СВЧ) сантиметрового диапазона. СВЧ-терапия на область почек проводится в течение 10 дней 1 раз в 6-12 месяцев. Продолжительность процедуры 8-10 минут ежедневно, что способствует улучшению кровообращения в почечной ткани и улучшению тубулярных функций почек.

С данной целью полезны ванны (термальные, радоновые, хлоридно-натриевые) в течение 10-12 дней.

Фитотерапия при ТИН: использование растительных препаратов в течение 2-3 недель каждого месяца уменьшает асептическое воспаление, улучшает уро- и лимфодинамику, улучшает регенераторные процессы в канальцах; восстанавливаются тубулярные функции, снижается экскрекция оксалатов и уратов.

Основные свойства лечебных трав при заболеваниях почек представлены в таблице 9.

При ТИН рекомендуется использование сбора трав-зверобой, мать-и-мачеха, ячмень обыкновенный, клевер пашенный, толокнянка.

Предлагается и использование лекарственного сбора N 5, состав которого представлен в таблице 8

В связи с длительным, часто прогрессирующим течением заболевания, снижением тубулярных функций почек; больные с ТИН требуют систематической диспансеризации (табл 10, II) в условиях этапного наблюдения.

Лекарственный сбор

1 . Лаванда колосовая, трава 10 гр.

2.Смородина черная, лист 10 гр.

3.Береза белая, лист 10 гр.

4.Бурда плющевидная, трава 10 гр.

5. Можжевельник обыкновенный (плоды) 10 гр.

6.Хмель обыкновенный (шишки) 1 0 г р.

7.Розы крымские (лепестки) 10 г р

8.Буквица лекарственная, трава 20 гр.

9. Толокнянка обыкновенная 20 гр.

10.Брусника, листья 20 гр.

11. Подорожник большой, листья 2 0 г р.

12. Крапива двуустная 30 гр.

1 3. Шиповник коричневый, плоды 4 0 г р.

14. Земляника лесная, плоды 6 0 г р.

15. Хвощ полевой, побеги 60 гр.

Приготовление: 5-6 гр. набора залить 500мл кипятка, томить 30 мин., не кипятить. Принимать по 80-100 мл 3

Таблица 9

Основные свойства лечебных трав при заболеваниях почек

|  |  |
| --- | --- |
| Названиерастения | действие |
| противовос­палительное | мочегонное | кровооста­навливающее | вяжущее |
| Зверобой | +++ | + | + | ++ |
| Толокнянка обыкновенная | ++ | +++ | — | + |
| Шалфей | ++ | — | - | +++ |
| Ромашка | ++ | - | - |  |
| Алтей лекарственный | ++ | — | — | — |
| Крапива | ++ | - | +++ | + |
| Шиповник | ++ | - | ++ | + |
| Брусника | ++ | ++ | - | - |
| Тысячелистник | — | — | +++ | - |
| Горец птичий | + | + | +++ | +++ |
| Хвои полевой | + | +++ | ++ | + |
| Почечный чай |  | +++ | - |  |
| Ягоды можжевельника | ++ | +++ | + | + |
| Девясил высокий | + | ++ | + | — |
| Цветы василька | — | ++ | — | — |
| Корень дягиля | — | ++ | - | — |
| Листья березы | - | ++ | - | — |
| Трава грыжника | — | ++ | — | ++ |
| Бузина черная | + | *++* | - | + |
| плодоножки вишни | ++ | +++ |  |  |
| тыква, огурцы  |  | ++ |  |  |

2. Современные представления о тубулоинтерстициальном нефрите у детей

Тубулоинтерстициальные нефропатии объединяют гетерогенную группу заболеваний с различной этиологией, часто с выраженной системностью поражения. Важной особенностью этих нефропатии является возможность, в ряде случаев, обратного развития при устранении этиологического фактора [15]. Тубулоинтерстициальный нефрит (ТИН) встречается в практике любого специалиста — ревматолога, эндокринолога, онколога, инфекциониста и др. [2]. В развитии ТИН у детей имеет значимость влияние таких неблагоприятных факторов, как внутриутробная гипоксия, способная оказать токсическое или тератогенное воздействие на организм и предрасположить к развитию мембранопатологического про-цесса. В настоящее время ТИН относят к заболеваниям с генетической предрасположенностью [9,10], для уточнения которой в последние годы все большее значение придается исследованию частоты встречаемости антигенов гистосовместимости HLA системы. В. И. Вербицкий с соавт. [4] установили, что в группе больных дисметаболической нефропатией (ДН) высока встречаемость антигенов А9, В35, а у детей с мочекаменной болезнью чаще присутствуют антигены В16, В27, В35, А9. Типирование по системе HLA у больных ДН обнаружило также более частую встречаемость антигенов A3 и В18. И. М. Османов [12] и У. Б. Балтаев [3] считают, что присутствие в фенотипе антигена В7 ассоциировано с формированием оксалатной нефропатии, которая рассматривается, как стадия, предшествующая ТИН метаболического генеза. Важным фактором развития ТИН является генетическая предрасположенность к обменным нарушениям [б], а также недостаточности пиридоксина. Подтверждением генетической предрасположенности к развитию ТИН являются описания случаев развития ТИН у однояйцевых близнецов с интервалом в один год, с идентичной клинической и гистологической картиной [23].

Вопросам этиологии ТИН посвящены в последние годы многочисленные работы. Ряд зарубежных исследователей до сих пор выделяют бактериальный ТИН, то есть пиелонефрит в понимании отечественных нефрологов [28].

В настоящее время различают острый и хронический ТИН.

Острый ТИН

— острое иммунное тубулоинтерстициальное недеструктивное воспаление, морфологически характеризующееся отеком и плазмацитарной инфильтрацией преимущественно мозгового вещества с вторичным вовлечением в патологический процесс клубочков, кровеносных и лимфатических сосудов почек.

Острый ТИН может развиться при различных инфекциях, применении лекарственных препаратов. Существует также идиопатический острый ТИН. По данным большинства авторов, острый ТИН встречается от 1,5% до 11% случаев. Многие исследователи развитие острого ТИН связывают с приемом лекарственных препаратов. В детской практике наиболее часто острый ТИН вызывают антибиотики, чаще аминогликозиды, в частности, гентамицин, токсическое действие которого обусловлено фиксацией препарата на ворсинках эпителиальных клеток с последующим проникновением внутрь тубулярного эпителия, выходом лизосомальных ферментов, повреждающих вторично нефротелий и интерстиций. Отдельные авторы связывают развитие острого ТИН с приемом пенициллина, пиперациллина [31], рифампицина[21], метициллина. Немаловажную роль в развитии острого ТИН играют нестероидные противовоспалительные препараты, такие, как аспирин, парацетамол, налфон, напроксен, индометацин, тиапрофеновая кислота [32]. Клинические проявления ТИН, вызванные нестероидными противовоспалительными препаратами, проявляются в виде нефротического синдрома, характеризуются микроэритроцитурией, лейкоцитурией, эозинофилией и, значительно реже, признаками гиперчувствительности замедленного типа. Отдельные авторы связывают развитие острого ТИН с введением рентгеноконтрастных препаратов. Причиной развития острого ТИН может быть применение барбитуратов [16], карбамазепина, сульпирина [26], циметидина [25]. Возможно развитие острого ТИН на фоне внутрипузырного введения вакцины БЦЖ по поводу карциномы мочевого пузыря [12]. Описаны случаи острого ТИН, связанного с приемом аллопуринола, однако при этом нельзя исключить и воздействия гиперурикемии аллопуринола. Есть описания острого ТИН на фоне 12-месячного приема месалазина по поводу неспецифического язвенного колита. Некоторые авторы связывают развитие острого ТИН с применением гипотензивных препаратов, в частности, каптоприла [8]. При этом S. Islam с соавт. [24] считают, что, кроме гемодинамических нарушений, каптоприл вызывает иммуноаллергические интерстициальные изменения, иногда сочетающиеся с кожными высыпаниями, эозинофилией и образованием эпителиоидных гранулем в интерстиции. Имеются данные о развитии острого ТИН у ребенка на фоне приема антагониста лейкотриеновых рецепторов — пранлукаста — по поводу бронхиальной астмы. Клинически при этом отмечалась микрогематурия, протеинурия, глюкозурия, анемия и почечная недостаточность. Почечная биопсия, проведенная этому ребенку, продемонстрировала изменения, характерные для острого аллергического ТИН: интерстициальное воспаление с инфильтрацией с характерной эозинофилией. Через 6 месяцев после отмены пранлукаста функциональное состояние почек полностью нормализовалось. Тяжесть клинических проявлений при остром ТИН колеблется в очень широких пределах — от субклинических форм до развития ОПН. Эволюция и исход ТИН определяется не столько характером нефроток-сического препарата и его дозой, сколько тяжестью ОПН, длительностью введения нефротоксического препарата. Чаще всего прекращение воздействия нефротоксического препарата сопровождается ликвидацией абактериального воспаления в межуточной ткани почек. Однако у части больных возможно формирование хронического ТИН. Существует гипотеза, что в генезе эозинофильного воспаления в интерстиции решающую роль играет повышенная экспрессия в тканях эотаксина. На фоне терапии глюкокортикостероидами экскреция с мочой эотаксина уменьшается [33].

Лекарственный острый ТИН у взрослых характеризуется умеренным мочевым синдромом с преобладанием в осадке эритроцитов, в отдельных случаях до степени макрогематурии; неолигурической почечной недостаточностью разной степени выраженности (не сопровождающейся гиперкалиемией и артериальной гипертонией), высокой частотой канальцевых расстройств, среди которых с наибольшим постоянством выявляются концентрационный дефект и на-рушение реабсорбции б2-микроглобулина, белковыми сдвигами, внепочечными проявлениями в виде лихорадки, кожного синдрома, а также поражения печени.

Острый ТИН токсического генеза может развиться, как реакция на различные химические вещества, в частности, при отравлении солями металлов [28], таких, как хром, стронций, свинец, кадмий, серебро, золото, ртуть [14], мышьяк [27].

Возможны различные механизмы элиминации токсинов почками: мембранный транспорт, секреция, пиноцитоз, связывание с белками, метаболическая инактивация. Основным же механизмом воздействия нефротоксинов является прямое их воздействие на эндотелий клубочков, мезангиум, тубулярный эпителий, либо отложение в виде депозитов в мезангии клубочков. Наиболее уязвимыми являются. почечные канальцы ввиду их естественной функции. Токсиканты и их метаболиты, аккумулируясь в канальцах и интерстициальной ткани, способствуют развитию там воспаления. В зависимости от доз и длительности воздействия токсических веществ развивается острый или хронический ТИН [13]. Ряд авторов описывают при воздействии токсикантов сочетание острого ТИН и токсического гепатита. Получены экспериментальные данные о развитии острого ТИН у неполовозрелых крыс на фоне воздействия малых доз инкорпорированного цезия-137.

Развитие острого ТИН возможно на фоне вирусных инфекций, среди которых важное значение имеет геморрагическая лихорадка с почечным синдромом [11] с последующим медленным прогрессирующим снижением тубулярных функций. В литературе имеется сообщение о 76 случаях острого ТИН, обусловленного hanta-вирусной инфекцией. У больных внезапно появляются лихорадка, боли в животе, поясничной области, повторная рвота, миалгии, насморк. Изредка остро развивается миопия и конъюнктивит. В течение недели заболевания у больных развивается острый ТИН, проявляющийся ОПН. Существует описание 22 случаев ТИН, ассоциированного с вирусом бессимптомной полиомы [27]. Все они подтверждены гистологически (световая и электронная микроскопия), иммунологически и с помощью реакции полимеразной гибридизации.

В последние годы появились сообщения о том, что причиной отторжения почечного трансплантата является развитие острого ТИН вирусной этиологии, подтверждением чего является обнаружение вируса герпеса при гистологическом исследовании почечной ткани. При нефропатии отторжения морфологические изменения могут быть обусловлены массивной инфильтрацией интерстиция цитотоксическими клетками [I]. A. H. Cohen с соавт. [20] сообщают о возможности развития острого ТИН при синдроме приобретенного иммунодефицита.

Выявлены случаи развития острого ТИН при различных бактериальных инфекциях, при гнойных хирургических заболеваниях. Отдельные авторы связывают развитие острого ТИН с септической инфекцией, вызванной Enterobacter. Возможно развитие острого ТИН на фоне псевдотуберкулеза, брюшного тифа, менингококковой инфекции, инфекционного мононуклеоза. Описаны случаи ТИН на фоне бруцеллеза, холеры, инфекции, вызванной Mycoplasma pneumoniae, при болезни легионеров. Есть сообщения о развитии ТИН при остром гемолизе, массивных травмах, сопровождающихся повышенным распадом белка, в частности, при миоглобинурии [5].

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 чаще остается невы-ясненной. Сообщается о возможной этиологической роли хламидийной инфекции, обсуждается роль токсоплазмоза. N. Yamaguchi с соавт. [37] придают большое значение в патогенезе ТИН-увеит-синдрома роли иммунной системы, особенно клеточно-опосредованным реакциям. Simon A. N. с соавт. [36] обнаружили у больных с ТИН-увеит-синдромом в цитоплазме антитела к нейтрофилам, другими исследователями выявлен повышенный уровень цитотоксических Т-клеток, макрофагов и гранулоцитов в крови. 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 [30, 35]. Некоторые авторы используют для лечения ТИН-увеит синдрома нестероидные противовоспалительные препараты [29]. У пациентов с ТИН-увеит-синдромом чаще встречается антиген гистосовместимости DR6.

Хронический ТИН

В последние годы проблема хронического ТИН привлекает все большее внимание отечественных и зарубежных ученых [9, 14—16]. Хронический ТИН — гетерогенная полиэтиологическая группа заболеваний, имеющих в своей основе абактериальное, недеструктивное воспаление преимущественно мозгового слоя с исходом в склероз и вовлечением в патологический процесс всех структур нефрона [14]. Н. А. Коровиной [9] установлено, что в детском возрасте немаловажное значение в развитии хронического ТИН приобретают эндогенные (врожденные и наследственные) факторы, к которым относятся следующие:

1) метаболические нарушения;

2) нарушения почечной уро- и гемодинамики (повышенная подвижность почек, аномалии сосудов, наличие конкрементов);

3) нарушение дифференцировки почечной ткани и дизэмбриогенез почечной ткани;

4) нарушение стабильности цитомембран;

5) гипоиммунные состояния.

Среди эндогенных причин хронического ТИН наибольшее значение имеют генетически детерминированные или вторичные метаболические нарушения, которые на ранних этапах вызывают развитие ДН. Вопросам изучения роли метаболических нарушений в генезе тубулоинтерстициальных заболеваний почек посвящено много работ [3, 9]. В детском возрасте хронический ТИН метаболического генеза чаще является следствием нарушения обмена веществ и выявляется, в основном, при нарушении обмена щавелевой кислоты [17, 18]. Для хронического ТИН характерно наличие кристаллов оксалатов кальция в моче и в эпителиальных клетках, чаще проксимальных канальцев. Последствия нарушений обмена оксалатов определяются способностью щавелевой кислоты образовывать нерастворимые соли с кальцием. Повышенная экскреция оксалатов сопровождается выделением большого количества агрегированных кристаллов, которые в 80% случаев оказывают повреждающее действие на мочевые пути [17,18]. Основной причиной избыточной экскреции оксалатов является нарушение стабильности цитомембран почечного эпителия, при этом образуется щавелевая кислота в связи с разрушением фосфолипидов клеточных мембран в почках и выделением предшественников оксалатов — серина и этаноламина. У детей с ТИН на фоне гипероксалурии постоянно обнаруживается повышенная экскреция этаноламина, аминоэтилфосфоната, а также целых молекул фосфолипидов [17]. Иногда может наблюдаться оксалатно-кальциевая оксалурия без повышения суточной экскреции оксалатов, что может быть следствием снижения стабилизирующих свойств мочи. Важным условием нестабильности цитомембран является нарушение процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ) с образованием свободных радикалов, токсических форм кислорода, которые при разрушении ненасыщенных желчных кислот приводят к появлению токсических продуктов типа малонового диальдегида, избыточное накопление которого приводит к гибели клеток. Показано патогенетическое и клинико-диагностическое значение процессов ПОЛ при хроническом ТИН. В активную фазу заболевания выявлена активизация процессов ПОЛ наряду с резким снижением общей антиокислительной активности плазмы, что определяет необходимость использования антиоксидантов при ТИН. Аналогичные результаты получены другими авторами, выявившими у больных ТИН повышение продуктов пероксидации в 1,5—2 раза по сравнению с контролем. Высказывается предположение, что у больных ТИН латентный воспалительный процесс, сопровождающийся оксалатно-и фосфатно-кальциевой кристаллурией за счет разрушения фосфолипидов щеточных каемок канальцевого эпителия, в значительной мере связан с наследственно обусловленной нестабильностью цитомембран нефротелия.

Другой, наиболее частой, причиной развития хронического ТИН является гиперурикемия [б]. ТИН является одним из вариантов поражения почек при подагре, при этом в основе интерстициальных изменений лежит появление кристаллических и аморфных отложений мочевой кислоты и уратов в области собирательных трубочек, скопление в интерстиции моноцитов и фибробластов. Н. J. Rumpelt [28] считает, что для гиперурикемии, а также для гиперкальциемии, оксалатной нефропатии, цистин-нефропатии характерен ТИН с интраренальными депозитами. Гиперурикемия у больных ТИН может быть первичного характера и обусловлена нарушением пуринового обмена с гиперпродукцией мочевой кислоты. Большинство авторов связывают гиперурикемию у взрослых с так называемым почечным фактором, обусловленным врожденными метаболическими дефектами в тубулярном эпителии. Показано, что гиперурикемия может быть вызвана нарушением транспорта уратов в нефроне — нарушение их экскреции за счет снижения секреции мочевой кислоты в канальцах. Д. И. Ишкабулов с соавт. [6] считают, что гиперурикозурия, вероятнее всего, обусловлена нарушением реабсорбции мочевой кислоты в проксимальном отделе канальцевого аппарата. Показано, что при гиперурикемии происходит нарушение гемодинамики в почечной ткани в связи с артериальной гипоксией коры и флебостазом в медуллярном веществе, что приводит к развитию асептического воспаления по типу ТИН. Автор отмечает раннее развитие перивазального склероза, что ведет к срыву эндокринного аппарата, поддерживающего почечное кровообращение с последующей гиперпродукцией киников, вазодилатацией и отеком, а с течением времени и преципитации кристаллов мочевой кислоты в интерстиции. Имеются данные об отложении урата натрия при экспериментальной гиперурикемии с последующим разрушением тубулярной базальной мембраны и развитием интерстициальных изменений. В эксперименте показано, что воспалительная реакция в интерстиции представлена мононуклеарными клетками и поэтому ее можно отнести к иммунопатологической. И. Е. Тареева с соавт. [15] выделяют 2 типа морфологических нарушений при ТИН, связанном с нарушением пуринового обмена: 1) в виде круглоклеточной инфильтрации интерстиция, фиброза, атрофии канальцев и склероза; 2) в форме кристаллов уратов в интерстиции, просвете дистальных канальцев и собирательных трубочках.

Авторы выделяют несколько патогенетических механизмов: обструкция мочеточника, камни; внутриканальцевое отложение кристаллов уратов; нефротоксическое действие мочевой кислоты.

Одним из вариантов хронического ТИН токсико-аллергического генеза может быть лекарственный. Чаще всего в развитии хронического, как и острого, лекарственного ТИН «повинны» нестероидные противовоспалительные препараты, наиболее часто фенацетин, аспирин, анальгин, амидопирин, парацетамол [16]. Эта форма ТИН протекает латентно, манифестирует часто при развитии ХПН. Показано, что 4% больных, получающих гемодиализ, составляют больные с «анальгетической нефропатией», в индустриально развитых странах их число достигает 30—40%. Описываются клинические проявления хронического ТИН при использовании противосудорожной терапии (дифенин, гексамидин, циклодол) обычно на 5—7-м году приема препаратов. Сообщают о случаях хронического ТИН на фоне длительной терапии солями лития. Есть описание развития хронического ТИН при длительной терапии цитостатическими иммуносупрессантами. Другие авторы [8] связывают возникновение хронического ТИН с длительным приемом сульфаниламидных препаратов. Патофизиологические механизмы повреждения почки при хроническом ТИН лекарственного генеза неизвестны. Однако автор предполагает, что повреждение почек может быть связано с токсичес-ким воздействием лекарственных препаратов, таких как антибиотики, нестероидные противовоспалительные препараты, либо с возникновением аллергических реакций. Фактором риска развития хронического ТИН лекарственной этиологии является аллергическая предрасположенность организма, а также, по мнению И. Е. Тареевой [15], длительная гипогидратация. Предполагаются три возможных пути развития хронического ТИН лекарственного генеза. Первый механизм связан с развитием аллергической реакции немедленного типа, связью комплекса «лекарство — белок» с иммуноглобулином Е, активацией медиаторов анафилаксии, возникновением прогрессирующих гемодинамических нарушений, повышением проницаемости сосудов и формированием отека. Второй механизм предусматривает возникновение лекарственной аллергии клеточного типа с освобождением факторов гиперчувствительности замедленного типа. Третий путь развития лекарственного ТИН протекает по типу псевдоаллергической реакции без повышения уровня иммуноглобулина Е, а прием лекарственных препаратов оказывает при этом прямой эффект на почечный интерстиции. И. Е. Тареева [15] считает, что большое значение в развитии ТИН лекарственного генеза имеет повышение процессов ПОЛ. Немаловажное значение отводится ингибированию синтеза простагландинов — регуля-торов медуллярного кровотока в почках и подавлению компенсаторной вазодилатации.

Существуют сообщения о развитии хронического ТИН, вызванного воздействием радиации [28]. Так, в структуре хронического ТИН у детей из районов радионуклидной контаминации наиболее часто встречается ТИН метаболического генеза. Особенностью мочевого синдрома у детей с ТИН, проживающих в районах радионуклидной контаминации, является более выраженная протеинурия.

Показано, что у детей, проживающих в экологически неблагоприятных районах, загрязненных солями тяжелых металлов, постепенно развивается нефропатия, характеризующаяся постепенным снижением тубулярных функций. Клинически данная эконефропатология протекает, как ДН с оксалатно-кальциевой кристаллурией, а гистологически проявляется в виде тубулоинтерстициальных изменений. У детей с экодетерминированными нефропатиями, протекающими со снижением тубулярных функций, морфологически характеризующимися фибропластическими изменениями в почечной ткани, преобладают быстрый тип ацетилирования и склонность к склерозированию при изучении асептической воспалительной реакции в «кожном окне».

Сообщается о возможности развития хронического ТИН у больных с альдостеронпродуцирующей аденомой и кортикостеромой надпочечников. При морфобиоптическом исследовании у больных с гиперальдостеронизмом выявляется распространенный перитубулярный и перигломерулярный склероз с множественными круглоклеточными инфильтратами, состоящими из макрофагов, Т-лимфоцитов и плазматических клеток. В патогенезе развития хронического ТИН у больных с гиперкортицизмом важная роль отводится клеточноопосредованным реакциям.

Этиологию хронического ТИН связывают с вирусной инфекцией. Еще в 1980 г. Н. А. Коровиной [9], на основании клинико-экспериментальных исследований, показана возможность формирования хронического ТИН в результате длительной персистенции респираторных вирусов. В литературе высказано предположение, что развитие клинических проявлений абактериального ТИН связано, главным образом, с активацией врожденной Коксаки-вирусной инфекции. Грипп, аденовирусная и другие респираторные вирусы могут способствовать активации эндогенной Коксаки-вирусной инфекции, персистирующей в тканях мочевой системы. Показано, что влияние энтеровирусной инфекции на формирование хронического ТИН у детей подтверждается высокой частотой обнаружения в эпителиоцитах мочи анти-генов энтеровирусов, преимущественно Коксаки А. Другие авторы подтвердили предположение о роли вирусной инфекции в этиологической структуре ТИН у детей (до 46%), причем у 1/3 больных отмечается хроническое течение болезни. По данным авторов, среди заболевших ТИН поствирусного генеза преобладают дети дошкольного и младшего школьного возраста.

В литературе есть описания случаев хронического ТИН при хронических заболеваниях печени вирусной этиологии. Клинически ТИН проявлялся у них в виде нарушений концентрационной способности почек, почечного тубулярного ацидоза, несахарного диабета.

Немаловажное значение в развитии ТИН играет иммунная депрессия с преобладанием нарушения Т-клеточного звена иммунитета, на фоне которого имеет место персистенция герпетической, цитомегаловирусной, аденовирусной инфекции у детей раннего возраста [7]. Есть описания хронического ТИН у детей, связанного с хронической персистирующей вирусной инфекцией, вызванной вирусом Эпштейн— Барра. Клинически ТИН протекал у них с гематурией и протеинурией, но без почечной недостаточности, а морфологически, помимо гломерулярных изменений, выявлен ТИН с поражением тубулярного эпителия и выраженной клеточной инфильтрацией. В ядрах некоторых клеток с помощью метода гибридизации находят ген (EBER-1), который может быть патогенетически связан с ТИН. Нередко активизация этих вирусов происходит на фоне иммуносупресивной терапии после трансплантации почек.

Показана возможность при бактериальном воспалении межуточной ткани присоединения бактериального процесса. Этому способствует угнетение противоинфекционной защиты, персистенция вирусно-бактериальной инфекции. Хроническое бактериальное воспаление межуточной ткани является основой для наслоения бактериальной инфекции, а прогрессированию тубулоинтерстициального процесса способствуют эндогенные и экзогенные факторы.

Одним из факторов развития ТИН является почечный дизэмбриогенез, роль которого возрастает в связи с ухудшением экологической обстановки, имеющей значение для возникновения почечных пороков и развития интерстициальных изменений. Наиболее часто интерстициальные изменения развиваются на фоне кистозной и гипопластической дисплазии, реже при других вариантах пороков (бескистозная дисплазия, олигонефрония). У детей с гипопластической дисплазией почечной ткани развитие ТИН обусловлено, видимо, персистенцией незрелых структур в условиях парциальных иммунных нарушений. При этом к особенностям морфологической картины хронического ТИН у детей следует отнести и значительную частоту признаков незрелости клубочков, их гиалиноз, а также недостаточную структурную дифференцировку канальцев. Хроническое воспаление интерстиция протекает с формированием рыхловолокнистого склероза и гиалиноза гломерул [9]. Важное значение у больных с гипопластической дисплазией почек имеет низкая активность эндогенных фосфолипаз и процессов ПОЛ на фоне пролонгированного мембранолиза. Клембовский А. И. с соавт. [7] подчеркивают возможную роль внутриутробной инфекции, воздействующей в позднем фетальном периоде, в формировании дисплазии почечной ткани. Описаны случаи развития хронического ТИН у пациентов с наследственным синдромом — краниоэктодермальной дисплазией, характерным для этих пациентов является высокий риск развития ХПН.

Нередко у детей с прогрессирующим течением хронического ТИН при изучении биоптатов обнаруживают нарушения в митохондриях, при этом характерными являются мутации в позиции 5656 [36]. Есть сообщения о ТИН, протекающем с почечным тубулярным ацидозом в сочетании с бессимптомным первичным билиарным циррозом печени. Авторам удалось при биопсии с иммунофлюоресценцией обнаружить антитела к 52^ВА-митохондриальному протеину, вызывающие повреждение почки. Обнаруживают делеции митохондриальной ДНК, которые являются причиной идиопатического ТИН, протекающего с неврологическими и миопатическими проявлениями. Развитие хронического ТИН возможно и при некоторых аномалиях мочевой системы (повышенная подвижность, дистопия, удвоение почек, неправильное отхождение сосудов, мочеточников и др.), на фоне которых возникает гипоксия почечной ткани, венозный и лимфатический внутрипочечный стаз и развитие ТИН циркуляторного генеза [10]. Нередко обструкция мочевыводящих путей, везико-ренальный рефлюкс приводят к развитию склерозирования почечной ткани (рефлюкс-нефропатия), хронического ТИН. Многие авторы относят рефлюксную нефропатию к ТИН.

Вопросам изучения хронического ТИН при туберкулезе у детей посвящены работы отечественных и зарубежных авторов.

В последние годы появилось много работ, посвященных развитию так называемого вторичного ТИН при системных заболеваниях (системная красная волчанка, болезнь Шегрена, хронические заболевания печени). Так, при саркоидозе [28] развивается ТИН гранулематозный и без саркоидных гранулем. Описаны случаи развития ТИН при амилоидозе, ревматоидном артрите, синдроме Шегрена [28]. Классический ТИН при системной красной волчанке развивается достаточно редко, в зарубежной литературе описано всего 9 случаев; при морфобиоптическом исследовании гломерулы оказываются минимально изменены, характерной является мононуклеарная инфильтрация в интерстиции. Считается, что вторичный ТИН может предшествовать развернутой клинической картине системного заболевания, оставаясь порой единственным его проявлением в течение длительного периода, либо становится ведущим в клинической картине заболевания, определяя его прогноз. ТИН при хронических заболеваниях печени у взрослых характеризовался выраженными канальцевыми нарушениями — почечным несахарным диабетом, синдромом Фанкони, почечным канальцевым ацидозом и сохранной азотовыделительной функцией почек. По данным автора, при болезни Шегрена наиболее часто страдает функция осмотического концентрирования, при системной красной волчанке — реабсорбция б2-микроглобулина, при хронических заболеваниях печени — кислотовыделительная функция почек.

Развитие хронического ТИН возможно при псориазе, при котором особую роль играют нарушения пуринового обмена. Н. J. Rumpelt [28] выделяет ТИН с интраренальными депозитами, характерными для болезни легких цепей, миеломной почки. Есть описание случая ТИН в сочетании с эритропоэтической протопорфирией и дилатационной кардиомиопатией.

В. В. Серов с соавт. [14] выделили особую форму заболевания, представляющего сочетание гломерулонефрита и ТИН, при котором обнаружили перекрестно-реагирующие антитела к базальным мембранам гломерул и тубулярных капилляров или ЦИК, что приводит, в конечном итоге, к повреждению всех морфологических структур почек. В таком случае речь идет о системном иммунокомплексном заболевании.

Исследованиями Н. А. Коровиной [9] доказано, что хронический ТИН с иммунологической точки зрения является заболеванием, в основе которого лежит гиперчувствительность замедленного типа, проявляющаяся у исследуемых больных сенсибилизацией Т-лимфоцитов к почечному антигену, повышенной активностью макрофагальной системы и лимфогистиоцитарной инфильтрацией почечного интерстиция. Автором установлено, что ТИН различного генеза протекает на фоне снижения функционального состояния Т- и В-лимфоцитов.

В настоящее время обсуждается роль фиброгенных цитокинов и фибробластов в генезе интерстициального воспаления, подчеркивается, что свободные радикалы кислорода способствуют продукции коллагена фибробластами и развитию фиброза [34].

Предполагается, что иммунокомплексный механизм развития ТИН носит вторичный характер и наблюдается при системной красной волчанке, хроническом активном гепатите, синдроме Шегрена, реакции отторжения почечного трансплантата. Антительный механизм развития ТИН может наблюдаться при лекарственной болезни, туберкулезе, тифе, токсоплазмозе, синдроме Гудпасчера. Примером иммунного воспаления может служить ТИН, вызываемый первичным токсоплазмозом. У человека и в эксперименте у кроликов показано, что при ТИН иммунного генеза поражение почек носит диффузный характер.

Концепцию иммунного воспаления при ТИН В. В. Серов [14] документировал тем, что компоненты иммунных комплексов, СЗ комплемента обнаруживаются в тубулярной базальной мембране. Развитие ТИН связано с определенным типом реакции гиперчувствительности, при котором в инфильтратах интерстиция преобладают лимфоциты, макрофаги, моноциты.

Показано, что при ТИН иммунное воспаление в строме почек сопровождается деструкцией канальцев в ответ на первичное повреждение тубулярной базальной мембраны (ТБМ), обусловленное антителами против ТБМ или эффекторными клетками иммунной реакции. В настоящее время не вызывает сомнений, что острый и хронический ТИН имеют морфологические различия [14, 16]. В литературе рассматриваются следующие морфологические варианты острого ТИН:

1) сывороточный (отечный тип — у 72% больных), для которого характерно благоприятное течение заболевания; 2) клеточный тип (у 23%) чаще всего клинически представляет собой отторжение трансплантата; 3) тубулонекротический тип (у 3,8%) представляет наиболее тяжелую клиническую форму острого ТИН.

Морфологически картина острого ТИН характеризуется сменой фаз — отечной, клеточной и тубулонекротической. При иммунокомплексном остром и хроническом ТИН отмечаются гранулярные отложения IgG и СЗ комплемента, при антительном - линейное отложение IgG и СЗ комплемента. Клинически острый ТИН проявляется ОПН, как правило, обратимой [15]. При остром ТИН у взрослых воспалительный процесс начинается в межуточной ткани мозгового вещества, а затем распространяется на корковое, тем самым способствуя повышению давления в интерстиции со сдавлением канальцев, сосудов и возникновением рефлекторного спазма сосудов. Вследствие этого повышается внутриканальцевое давление, снижается эффективное фильтрационное давление в клубочках. В патогенезе острого ТИН придается первостепенное значение медуллярным повреждениям.

Исследованиями отечественных авторов [9] показано, что в детской практике чаще наблюдается хроническое латентное, волнообразное течение ТИН, характеризующееся длительным скрытым периодом до выявления изменений мочи. При данном варианте заболевания обычно не удается обнаружить острого периода.

Для ТИН характерным является обнаружение тубулярных дисфункций. Одним из наиболее чувствительных методов исследования, позволяющих подтвердить нарушения тубулярного транспорта, является, по мнению [22], определение экскреции магния.

Весьма перспективным у больных ТИН является определение активности ферментов в моче. В настоящее время считается доказанным, что основным источником энзимурии являются клетки тубулярного эпителия. Показано, что выраженность ферментурии прямо пропорциональна степени дистрофии тубулярного эпителия, что подтверждает приоритетную роль нарушений тубулярного эпителия в генезе ферментурии.

Известно, что при минимальных повреждениях тубулярного эпителия в первую очередь повышается активность мембраносвязанных ферментов (у-глютамилтрансфераза, щелочная фосфатаза), которые преимущественно связаны с щеточной каемкой эпителия канальцев. Активность лактатдегидрогеназы, находящейся в цитоплазме, повышается при более глубоких повреждениях тубулярного эпителия. При тяжелых поражениях нефротелия в моче повышается активность ферментов, находящихся в органеллах — в лизосомах (арилсульфатаза-А (АС-А), б-глюкоронидаза (б-Гл), N-ацетил-б-глюкозаминидаза, б-галактозидаза и др. — ив митохондриях (малатдегидрогеназа, сукцинатдегидрогеназа и др.). Появление в моче и митохондриальных ферментов обычно наблюдается при тяжелом повреждении клетки, ее некрозе. Лизосомальные ферменты (АС-А; б-Гл и др.) появляются при обширных и глубоких повреждениях почечной ткани и являются маркерами повреждения эпителия проксимальных канальцев при различных нефропатиях. Известно, что нарушение кровообращения в почечной ткани отражается на функции нефрона, следовательно, и на функции ферментных систем. Все ферментные системы чувствительны к гипоксии и реакция тубулярного эпителия на гипоксию довольно ранняя, при этом наибольшее диагностическое значение имеют лизосомальные ферменты (б-Гл, АС-А, р-галактозидаза и др.). Исследованиями Захаровой И. Н. (1994), показано, что в активную фазу ТИН наблюдается повышение активности лизосомальных ферментов при нормальном содержании холинэстеразы, являющейся маркером нарушения гломерулярного фильтра. Выявлено, что при нарастании степени дистрофических изменений тубулярного этителия, выявленных при морфобиоптическом исследовании, у части больных содержание в моче лизосомальных ферментов — АС-А и б-глюкуронидазы нормализуется, что может свидетельствовать об истощении выработки ферментов при длительной гипоксии.

Для оценки выраженности тубулоинтерстициальных изменений почечной ткани также может использоваться допплеровское картирование. Обнаружена прямая взаимосвязь между индексом резистентности и местом преимущественной локализации поражения почек. Показано, что при ТИН отмечаются существенные нарушения почечной гемодинамики, заключающиеся в достоверном повышении максимальной систолической скорости кровотока и индексов сосудистого сопротивления, степень выраженности этих нарушений зависела от активности, давности заболевания и особенностей клинического течения. Показано, что состояние почечного кровотока у больных ТИН, по данным импульсной допплерометрии, нарушается на различных уровнях почечной артерии (в стволе почечной артерии, сегментарной, междолевой, дуговой), причем наиболее выраженные нарушения гемодинамики наблюдаются в мелких артериях — междолевой, особенно, дуговой. При этом кровоток в крупных артериях может сохраняться нормальным.

Таким образом, при всем многообразии основных вариантов ТИН, обусловленных полиэтиологичностью заболевания, возможно сочетание одновременно нескольких причин формирования ТИН сложного генеза. Однако общими гистологическими признаками заболевания, независимо от их природы, является лимфоидная и макрофагальная инфильтрация интерстиция, локализующаяся вокруг сосудов или перигломерулярно. Тубулярные изменения проявляются в виде дистрофии и атрофии эпителия проксимальных и дистальных канальцев. Для ТИН харак-терны пролиферация эндотелия почечных сосудов, утолщение их стенки. Клубочковые изменения характеризуются минимальными или умеренными мезангиопролиферативными изменениями. Вне очагов склероза крупные сосуды и клубочки интактны, однако возможны явления гиалиноза клубочков [9]. В зоне рубцов клубочки сморщены. В то же время имеются некоторые особенности для отдельных вариантов ТИН. По мнению Н. А. Коровиной (1991), изменения в интерстиции зависят не столько от характера повреждающего фактора, сколько от индивидуальных особенностей почечной ткани и реактивности ребенка в данный возрастной период. Следует, видимо, согласиться с суждением Б. И. Шулутко [16], считавшим, что, «несмотря на всю очевидность существования интерстициального нефрита, единого подхода к трактовке этого заболевания нет». Правомерной, по-видимому, следует считать точку зрения В. В. Серова [14], что «выделение интерстициальных болезней, подчиненных только морфологическому признаку, уводит это групповое понятие от нозологии, нивелирует этиологические и патогенетические особенности ТИН». Объединение пиелонефрита и абактериального ТИН не является правомерным, несмотря на то, что общим для них является поражение интерстиция. К интерстициальному нефриту, по определению Н. U. Zollinger (1972), следует относить первичный абактериальный процесс в межуточной ткани почек, при котором опосредованно поражается паренхима почек. При этом повреждение носит недеструктивный и неочаговый характер. В этом, по мнению Н. U. Zollinger (1972), принципиальное отличие абактериального ТИН от пиелонефрита. Эту же точку зрения поддерживают другие авторы, относящие к тубулоинтерстициальным заболеваниям почек только абактериальный интерстициальный нефрит, возникающий при воздействии медикаментозных препаратов, токсинов, солей тяжелых металлов. Особо эти исследователи выделяют метаболические нефропатии (гиперкальциурия, гиперурикемия, подагра, нефрокальциноз), а также аутоиммунные повреждения канальцев. Таким образом, этиологические факторы развития ТИН многообразны, многие из них играют не только этиологическую, но и патогенетическую роль. С учетом того, что в ряде случаев удается расшифровать этиологию ТИН, появились перспективы этиотропной терапии. Особенно перспективно изучение ТИН поствирусного генеза, потому что современная противовирусная терапия открывает новые возможности улучшения прогноза заболевания.

Литература

1. Абдуллаходжаева М.С. // Тубулоинтерстициальные расстройства. — Иркутск, 1990. — С. 3.

2.АрьевАЛ. II Нефрологический семинар. — Санкт-Петербург, 1996. — С. 34—40.

3. Балтаев У.Б. Роль мембранопатологических процессов и наследственного предрасположения при вторичной оксалатной нефропатии у детей: Автореф. дисс. ... докт. мед. наук. — М., 1990.

4. Вербицкий В.И., Барышева Е.А., и др. // IV межд. симпозиум нефрологов социалистических стран. — М., 1986. — С. 16.

5. Голев Г.Д. II Клин. мед. — 1990. — № 9. — С. 92—95.

6. ИшкабуловД. И., Т у хвату длина Р. Р.,АхматовА., Абурахманова С. К. / / Педиатрия. — 1991. — № 10. — С. 64—67.

7. Клембовский А.И., Куницкий Ю.Б., Брыдун А.В. / / XI Междунар. Конгресс «Тубулоинтерстициальные расстройства». — Иркутск, 1990. — С. 41.

8. Команденко НС., Зусь Б.А., Николаева А.А. // Тубулоинтерстициальные расстройства. — Иркутск, 1990. - С. 46.

9. Коровина Н.А. Семиотика и патогенез хронического интерстициального нефрита у детей: Дисс. ... докт. мед. наук. — М., 1980. — С. 398.

10. Коровина Н.А., Ржевская О.Н. / / Педиатрия. — 1986. - № 12. — С. 38—41.

11. Ожгихин С.Н„ Гермаш Е.И„ Загидуллин И.М., Валеева В.Ф. // Нефрологический семинар. — Санкт-Петербург, 1996. — С. 194—196.

12. Османов И.М. Факторы риска и принципы диспансеризации при оксалатных нефропатиях у детей в эндемичных районах: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук.— М.,1988. — 24 с.

13. Османов И.М. II Рос. вестн. перин, и педиатр. — № 1. — 1996. — С. 36—40.

14. Серов В.В., Варшавский В.А., Куприянова Л.А., Проскурнева Е.П. // Тер. архив. — 1985. — № 6. — С. 15—16.

15.Тареева И.Е„ЛазовскийИ.Р.//Т'ер. арх.. — 1985. — № 6. — С. 20—25.

16. Шулутко Б.И. Патология почек (клинико-мор-фологическое исследование) — Л., 1983.

17. Юрьева Э.А., Казанская И.В., Баландина Е.К. и др. II Проблемы детской нефрологии. — 1986. — С. 91—92.

18. Юрьева Э.А., Воздвиженская Е.С., Алексеева Н.В. и др. II Педиатрия. — 1989. — № 1. — С. 42—47.

19. Binaut R., Bridoux F„ Provot F. / / Nephrologie. — 1997. — Vol. 18, № 5. — P. 187—191.

20. CohenA. Н., Nast С.С. // Mod. Pathol. — 1988. — Vol. 1. — P. 87—97.

21. Feinfeld D. A., Ansari N.. Nuovo М. et al. / / Am. J. Kidney Dis. — 1999. — Vol. 33, № 5. — P. 3.

22. Futrakul P., Yenrudi S., Futrakul N. et al. // Am. 3. Kidney. Dis. — 1999. — Vol. 33, № 5. — P. 886—891.

23. Gianviti A„ Greco М., Barsotti P., Rizzoni G. // Pediatr. Nephrol. — 1994. — Vol. 8, № 4. — P. 427—430.

24. Islam S., Dubegion М. P.. Guenel J. // Rev. Med. Interne. — 1990. — Vol. 11, № 3. — P. 231—233.

25. Kitahara Т., Hiromura К., Sugawara М. et al. / / Am. J. Kidney. Dis. — 1999. — Vol. 33, № 2. — P. 7.

26. Kitazawa К., Sugisaki Т. // Clin-Nephrol. — 1999. — Vol. 51, № 4. — P. 255—256.

27. Prasad G. V., Randhawa P. S., Finkristein S. et al. II Transplantation. — 1999. — Vol. 67, № 1. — P. 103— 109.

28. Rumpelt Н. J. // Nieren-Hochdruckh. — 1990. — Bd. 19, № 1. — S. 2—17.

29. Sherman М. D.. Own К. N. // Am. J. Ophthalmol. — 1999. — Vol. 127, № 5. — P. 609—610.

30. Simon A. Н., Alues-Filho G., Ribeiro-Alves М. А II Am. J. Kidney. Dis. — 1996. — Vol. 28, № 1. — P. 124—127.

31. Tanaka H„ Waga S., Kakizaki Y. et al. // Acta Paediatr. Jpn. — 1997. — Vol. 39, № 6. —P. 698—700.

32. Ten-Tije A.J., Hart W.. Kruitof I. G., Stricker В. Н. II Ned. Tijdschr. Geneesckd. — 1995. — Vol. 139, № 10. -P. 518—520.

33. Wada Т., Furuichi К., Sakai N. et al. // Nephrol. Dial. Transplant. — 1999. — Vol. 14, № 1. — P. 76—80.

34. Wardle Е. N. // Pen. Fail. — 1999. — Vol. 21, № 2. — P. 121—123.

35. Weber Т., Beckers С., Кауе О. et al. //Acta Clin. Belg. — 1996. — Vol. 51, № 1. — P. 53—56.

36. Zsurka G., Ormos J„ Ivanyl B. et al. // Hum. Gen. — 1997. — Vol. 99, № 4. — P. 484—487.

37. Yamaguchi N.. Koyama A., Ishii K. et al. / / Nippon. Jinzo. Gakkai. Shi. — 1990. — Vol. 32, № 1. — P. 87—97.