### Интерстициальный нефрит в детском возрасте

Интерстициальный нефрит (ИН) – абактериальное неспецифическое воспаление межуточной ткани с поражением канальцев, кровеносных и лимфатических сосудов стромы почек. Может проявиться в любом возрастном периоде, в том числе и новорожденности.

Факторы риска ИН у детей: отягощенный анамнез, гиперкристаллурия, дисплазия почек, аллергический диатез, инфекционная и лекарственная интоксикация.

Причины возникновения заболевания:

1. Применение лекарственных препаратов: антибиотики (пенициллин, ампициллин, метициллин, карбенициллин, гентамицин, цефалоспорины), сульфаниламиды, нестероидные противовоспалительные средства (индометацин, бруфен), барбитураты, аналгетики (анальгин, амидопирин).

2. Введение сывороток, вакцин.

3. Влияние химических веществ.

4. Интоксикация солями тяжелых металлов, особенно свинца, кадмия.

Имеют значение не столько доза препарата, сколько длительность его приема и повышенная к нему чувствительность.

ИН у детей может развиваться на фоне дизэмбриогенеза почечной ткани, аномалий мочевых путей, нарушений оксалатного и уратного обмена.

Различают острый (ОИН) и хронический (ХИН) интерстициальные нефриты.

*Острый интерстициальный нефрит*

ОИН является иммунным тубуло-интерстициальным недеструктивным абактериальным воспалением. Большинство авторов рассматривают его как наиболее тяжелую почечную реакцию в цепи общих реакций организма на введение лекарств. Установлено, что почка, обладающая активными ферментным системами, способна подобно печени активировать метаболизм лекарств и других химических веществ, иногда во вред себе. ОИН может наблюдаться при таких инфекциях, как гепатит, лептоспироз, инфекционный мононуклеоз, а также при шоке, ожогах.

*Патогенез* недостаточно ясен. Развитие ОИН связывают с поступлением в кровь токсического продукта или бактериального токсина, которые, реабсорбируясь канальцами, повреждают их бальную мембрану. После реабсорбции антигенные вещества вызывают иммунологическую реакцию с фиксацией иммунных комплексов в интерстициальной ткани и стенке канальцев. Иммунный характер ОИН подтверждает наличие циркулирующих в крови антител, реагирующих с базальной мембраной канальцев и почечного интерстиция, а также обнаружение иммуноглобулинов классов М, G и Е вдоль стенки канальцев (Шишкин А.Н., 1985). Развивается иммунное воспаление, аллергический отек в интерстиции. Воспалительный процесс в интерстиции приводит приводит к сдавлению канальцев и сосудов. Повышается внутриканальцевое давление и, как следствие этого, падает эффективное фильтрационное давление в клубочках. Развиваются рефлекторный спазм сосудов и ишемия почечной ткани, снижение почечного кровотока. Клубочковый аппарат исходно относительно интактен. В результате снижения внутриклубочкового кровотока происходит падение скорости клубочковой фильтрации, что вызывает повышение концентрации сывороточного креатинина. Отек интерстиция и поражения канальцев, приводящие к уменьшению реабсорбции воды, обусловливают полиурию и гипостенурию. Нарушение функции канальцев способствует электролитным сдвигам, развитию канальцевого ацидоза, нарушению реабсорбции белка, проявляющемуся протеинурией. Клиника определяется постепенно прогрессирующими канальцевыми расстройствами.

Морфологические признаки – неспецифическая лимфогистиоцитарная инфильтрация межуточной ткнаи, дистрофия и атрофия эпителия проксимальных и дистальных канальцев, изменения сосудов стромы и умеренная мезангиальная пролиферация в клубочках. К особенностям морфологической картины у детей относят значительную частоту незрелости клубочков, их гиалиноз и недостаточную структурную дифференцировку канальцев почек. Обратное развитие морфологических изменений при ОИН происходит за 3–4 мес. Реже процесс переходит в хронический с выраженным отложением коллагена и фиброзом, интерстиций становится менее отечным, клеточная инфильтрация уменьшается, преобладают выраженная атрофия и дистрофия тубулярного эпителия (Клембовский А.И., 1989).

*Клиника* . ОИН свойственно четко очерченное начало и, как правило, циклическое развитие заболевания. На 2–3 дни после применения антибиотика или другого лекарственного препарата по поводу ОРВИ, ангины или других инфекционных заболеваний появляются первые признаки ОИН: боль в поясничной области, головная боль, сонливость, адинамия, тошнота, снижение аппетита. Затем выявляется умеренный мочевой синдром: протеинурия, гематурия, лейкоцитурия и цилиндрурия. Протеинурия у большинства больных не превышает 1,0 г/сут, количество лейкоцитов и эритроцитов в осадке мочи до 10–15 в п/зр. Изменения в моче преходящие, скудные. Отеков, как правило, не бывает. Артериальное давление иногда незначительно повышается. Рано нарушается азотовыделительная функция почек – повышается концентрация креатинина, мочевины в плазме крови. Олигурия, как правило, отсутствует, чаще с самого начала заболевания на фоне гиперазотемии выделяется много мочи. Полиурия сохраняется длительно (до нескольких месяцев) и сочетается с гипостенурией. В тяжелых случаях ОИН в течение нескольких дней может наблюдаться олигурия. Выраженность уремии варьирует в широких пределах – от незначительной до тяжелой, требующей проведения гемодиализа. Эти явления обратимы и симптомы острой почечной недостаточности в большинстве случаев исчезают через 2–3 нед. Как правило, почечная недостаточность не сопровождается гиперкалиемией. У всех больных нарушается концентрационная способность почек и реабсорбция b 2 -микроглобулина, повышается его уровень в моче и сыворотке крови, отмечается гипергаммаглобулинемия (Коровина Н.А. с соавт., 1990; Папаян А.В. совт., 1996).

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

ОИН свойственна повышенная экскреция натрия и калия. Функциональные нарушения характеризуются снижением секреторной и экскреторной функции канальцев, снижением удельной плотности мочи, титруемой кислотности и экскреции аммиака с мочой.

По данным большинства авторов, характерна цикличность развития ОИН: олигурия, если бывает, то наблюдается в течение 2–3 дней, нормализация концентрации креатинина в плазме крови происходит на 5–10 дни, мочевой синдром сохраняется на протяжении 2–4 нед., полиурия сохраняется в среднем до 2 мес. Значительно позже восстанавливается концентрационная способность почек – к 4–6 мес.

Необходимо отметить довольно редкую возможность прогрессирования ОИН и хронический интерстициальный нефрит у детей. На хронизацию процесса могут указывать длительное сохранение полиурии и изменений в анализах мочи, стойкое снижение концентрационной способности почек и развитие артериальной гипертензии.

*Диагностика* . Для диагностики ОИН имеют значение: острое развитие почечной недостаточности на фоне приема лекарственных препаратов и в связи с инфекцией; раннее развитие гипостенурии независимо от величины диуреза, отсутствие в большинстве случаев периода олигурии; креатининемия в начальном периоде заболевания (часто на фоне полиурии); азотемия до олигурии (если она присутствует) или на фоне полиурии. В отличие от острого гломерулонефрита при ОИН нет отеков, гипертензии, выраженной гематурии. Азотемия при ОИН нарастает до олигурии, а чаще на фоне полиурии.

Для ОИН характерна гипостенурия, тогда как при ОГН в начале заболевания удельная плотность мочи высокая.

В отличие от пиелонефрита, при ОИН не бывает бактериурии, посев мочи стерилен, нет характерных для пиелонефрита рентгенологических данных.

В отличие от обычной острой почечной недостаточности (ОПН) при ОИН нет привычных для ОПН периодов течения. При последней азотемия нарастает после наступления олигурии, тогда как при ОИН азотемия появляется до развития ОПН или чаще на фоне полиурии.

Лечение. В период выраженных клинических проявлений и ОПН режим постельный. Незамедлительно прекращается воздействие предполагаемого этиологического фактора, отменяется лекарственный препарат. Его отмена приводит к быстрому исчезновению всех симптомов. Необходимо назначить терапию, направленную на улучшение почечной гемодинамики (гепарин, эуфиллин, персантин, трентал, никотиновая кислота, рутин), уменьшение отека интерстиция (большие дозы лазикса – до 500 мг/сут и более при крайне низкой клубочковой фильтрации, преднизолон), а также антиоксидантные (витамин Е, унитиол, димефосфон, эссенциале), антигистаминные (тавегил, димедрол, диазолин и др.), улучшающие обменные процессы (АТФ, кокарбоксилаза), корригирующие электролитные нарушения препараты. В тяжелых случаях с высокой азотемией, олигурией и отсутствием эффекта от проводимой терапии показан гемодиализ.

*Хронический интерстициальный нефрит*

ХИН у детей встречается чаще, чем острый. До появления изменений в моче часто имеется длительный латентный период. В большинстве случаев диагностируется случайно при контрольном исследовании мочи после перенесенных заболеваний или при оформлении ребенка в детское учреждение. Формированию ХИН способствуют различные предрасполагающие факторы: дизэмбриогенез почечной ткани, аномалии органов мочевой системы, нарушения стабильности цитомембран, атопические реакции, гипоиммунные состояния, нарушение элиминирующей функции макрофагально-фагоцитарной системы, нарушения почечной гемодинамики и уродинамики (повышенная подвижность, аномалии сосудов почек). ХИН – полиэтиологическое заболевание, основным проявлением которого является абактериальное недеструктивное воспаление межуточной ткани мозгового слоя с исходом в склероз. К развитию ХИН у детей чаще приводят метаболические расстройства (любое нарушение обмена веществ, сопровождающееся повышенной экскрецией метаболитов с мочой), инфекции (туберкулезная интоксикация, лептоспироз, иерсиниоз, хронический активный гепатит и др.), длительный прием лекарственных препаратов (анальгин, ацетилсалициловая кислота, фенацетин, индометацин, противоэпилептические и противотуберкулезные средства). Действие лекарств связано с прямым токсическим действием на ткань почки (ацетилсалициловая кислота) или ингибирующим влиянием, например, на синтез простагландинов (индометацин).

Основную патогенетическую роль играют метаболические расстройства, токсические влияния по сравнению с иммунными нарушениями (Серов В.В. с соавт., 1985; Мухин Н.А., 1995; Шулутко Б.И., 1996).

В основе патологического процесса лежит прогрессирующий склероз интерстиция, сдавление и атрофия канальцев, вторичное поражение клубочков.

Верифицировать ХИН можно лишь морфологически. Прижизненное морфологическое исследование выявляет типичную картину. Обнаруживают выраженную дистрофию канальцевого эпителия и атрофию части канальцев. В строме мозгового и коркового слоев наблюдаются довольно распространенные рубцы, множественные лимфоидные инфильтраты. Клубочки светооптически не изменены (Команденко М.С., 1997).

*Клиника* . Клинические проявления дебюта ХИН скудны. По мере развития патологических процессов в почка появляются слабость, утомляемость, симптомы интоксикации, бледность, боли в животе или поясничной области. Характерна полиурия. При исследовании мочи определяются умеренная протеинурия (1–2 г/сут), микрогематурия, абактериальная лейкоцитурия. При дизметаболическом ХИН в моче выявляется кристаллурия. Заболевание прогрессирует медленно, постепенно развивается анемия и умеренная лабильная гипертензия. Происходит усугубление нарушений канальцевых функций почек, повышение уровня b 2 -микроглобулина, снижение удельной плотности мочи, нарушение концентрационной способности почек. Отмечаются функциональные канальцевые нарушения: снижение секреторной и экскреторной функций, понижение титруемой кислотности, экскреции аммиака с мочой. Нарушается осмотическое концентрирование. Дисфункция канальцев может проявиться снижением реабсорбции натрия и повышением экскреции натрия, калия и других солей, что вызывает их потерю. Клубочковая фильтрация сохранена. Заболевание протекает многие годы.

В дальнейшем клиника определяется постепенно прогрессирующими канальцевыми расстройствами. Усиливается неспособность почки нормально концентрировать мочу. Это состояние иногда называют нефрогенным диабетом, так как повышенное мочеотделение приводит к полидипсии. Нарастает почечный канальцевый ацидоз и связанная с ним потеря кальция. Клинически это приводит к развитию мышечной слабости, остеодистрофии. У детей задерживается рост. Может развиться синдром “сольтеряющей почки” – солевое истощение, гипотензия, возможность коллапса – напоминающий картину надпочечниковой недостаточности.

Прогрессирование заболевания приводит к постепенному снижению функции почек вплоть до развития почечной недостаточности с соответствующей клинической картиной.

Хроническая почечная недостаточность у детей появляется через десятки лет, однако при анальгетической почке она может развиться раньше – спустя 4–7 лет после первых признаков заболевания.

*Диагностика* . ХИН свойственны длительный латентный период до выявления мочевого синдрома, лимфоцитарный характер лейкоцитурии, полиурия, гипостенурия, повышенная экскреция b 2 -микроглобулина.

Для диагностики ХИН метаболического генеза имеют значение: наличие в анамнезе больного аллергического диатеза, нередко избыточной массы тела, дизурических растройств, не сопровождающихся вначале изменениями мочевого осадка, наличие в нем оксалатно-кальциевой кристаллурии за счет усиленной экскреции этих веществ, выявление в моче этаноламина, цилиатина.

ХИН у больных с HBs-антигенемией на фоне хронического гепатита или цирроза печени характеризуется продолжительностью заболевания печени до выявления признаков ХИН от 2 до 5 лет, скудным мочевым осадком, снижением удельной плотности мочи и умеренным падением клубочковой фильтрации – до 60 мл/мин, увеличением экскреции b 2 -микроглобулина, медленным, но прогрессирующим снижением функции почек. ХИН при дисплазии почек характеризуется более ранним развитием гипертензии и нарушением почечных функций. ХИН на фоне хронического гломерулонефрита чаще возникает при ОРВИ и приеме антибиотиков, для него характерны снижение удельной плотности мочи, значительное нарастание экскреции b 2 -микроглобулина, обратимость неолигурической почечной недостаточности, но с сохранением нарушений концентрационной способности почек и после ликвидации остроты процесса, снижение функции осмотического концентрирования. При пиелонефрите ХИН чаще проявляется на фоне ОРВИ и приема антибиотиков, протекает как неолигурическая почечная недостаточность. Важное диагностическое значение имеет экскреция почками этаноламина, которая при ИН значительно повышена.

Диагностическим критерием ХИН, обусловленного туберкулезной инфекцией, являются: развитие мочевого синдрома на фоне инфицированности туберкулезом (реакция Манту с 1 ТЕ 10–12 мм, показатель повреждаемости нейтрофилов при инкубации с туберкулином повышается до 0,15), абактериальный характер лейкоцитурии в сочетании со слабой протеинурией и/или микроэритроцитурией, нарушение концентрационной способности почек при нормальной клубочковой фильтрации, отсутствие микобактерий в моче при бактериоскопии и посеве на среду Левенштейна-Иенсена.

Детей тубинфицированных и больных туберкулезом, особенно в течение трех лет и более, необходимо обследовать с целью выявления возможного интерстициального поражения почек. В практическом отношении важно выявление мембранолитических процессов в почках по данным фосфолипидурии и оксалатурии еще до развития мочевого синдрома. Диагностике анальгетического ХИН помогает анамнез, свидетельствующий о длительном приеме анальгетиков. Характерны длительная полиурия, никтурия, гипостенурия, повторные эпизоды почечной колики с макрогематурией при отсутствии уролитиаза. Диагностическое значение имеют уменьшение размеров почек, гипохромная анемия, не соответствующая степени почечной недостаточности. Может развиться некротический папиллит с выраженной макрогематурией.

*Лечение* . Диета с коррекцией обменных нарушений. В этиологическом плане важно исключить полностью или уменьшить факторы, вызывающие и поддерживающие воспаление в строме почек. При любой этиологии ХИН из употребления исключаются продукты, раздражающие канальцевый аппарат почки: облигатные аллергены, пряности, маринады, копчености; травы, обладающие острым вкусом (чеснок, лук, кинза и др.). Жидкость назначается из расчета не менее 1 л/м 2 поверхности тела. При щелочной реакции мочи рекомендуется красильная марена (1–2 табл./сут до еды) или метиленовая синька (0,05–0,1 г 2 р/день) в течение месяца. Улучшению микроциркуляции способствуют трентал, курантил, эскузан, теоникол, стабилизация клеточных мембран – витамины Е и А, унитиол, эссенциале, витамин В 6 , димефосфон. С целью метаболической защиты клетки возможно использование коферментных препаратов (карнитина хлорид, липоевая кислота, фосфаден, липамид) в возрастных дозировках.

Антисклеротическая терапия – препараты 4-аминохинолинового ряда (делагил, хлорохин, плаквенил) в дозе 5–10 мг/кг/сут в течение 8–10 нед. Алоэ, ронидаза, лидаза используются при ионофорезе на област почек (6–10 сеансов) или в/м по 10–12 инъекций на курс.

В период ОРВИ рекомендуются: лизоцим 2–10 мг/кг/ 2 р/сут в течение 10 дней (способствует улучшению фагоцитирующей функции нейтрофилов), интерферон, реаферон. Выявляются и санируются хронические очаги инфекции, ребенок ограждается от переохлаждений и больших физических нагрузок.