

**Кафедра терапии общей практики с  
курсом семейной медицины**

**ТУБУЛОИНТЕРСТИЦИАЛЬНЫЕ  
НЕФРОПАТИИ**

к.м.н., доцент Юсупова Г.С.

## Определение

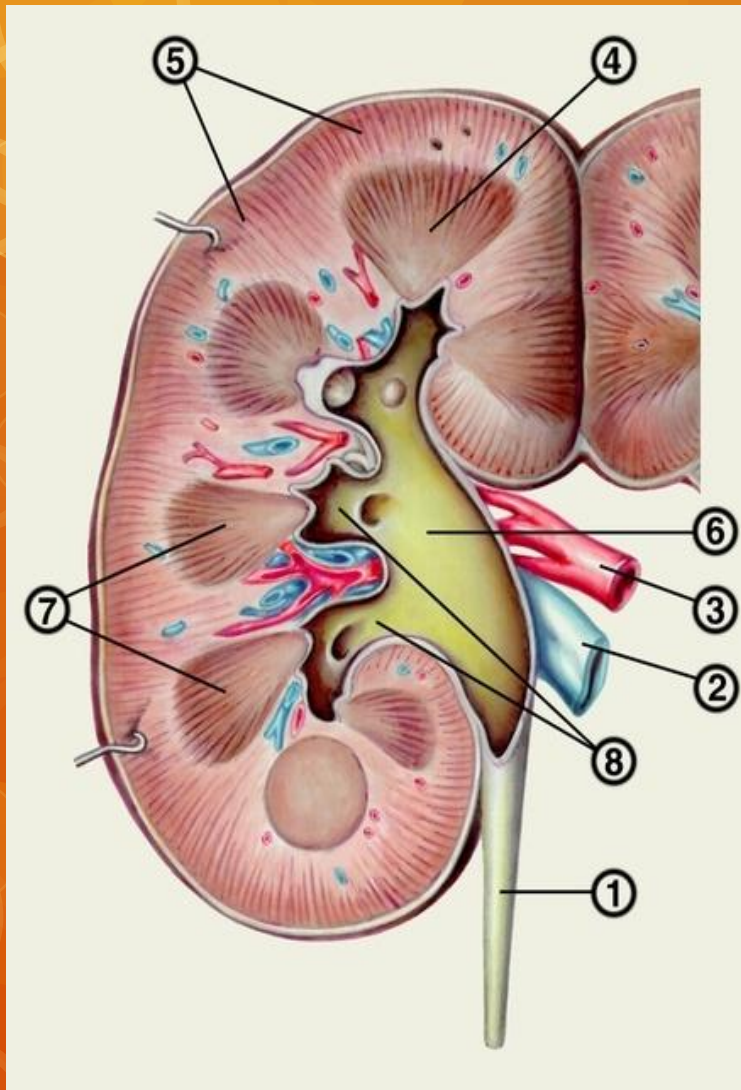
- Тубулоинтерстициальный нефрит (ТИН) - это мультифакторное, диффузное заболевание почек с преимущественным неспецифическим воспалительно-дистрофическим поражением структур канальцев и интерстиция, отличное от ГН и пиелонефрита.

# Определение

- тубулоинтерстициальные нефропатии включает в себя **воспалительные, метаболические или токсические заболевания почек**, протекающие в отличие от гломерулярных (клубочковых) болезней с первичным и преимущественным поражением канальцев и межуточной ткани почек.

□ В более узком смысле слова термин "тубулоинтерстициальные нефропатии" чаще используют для обозначения метаболических и токсических поражений без четкого воспалительного компонента, применяя к воспалительным, иммуновоспалительным поражениям канальцев и интерстиция термин "тубулоинтерстициальный нефрит" или, что равнозначно, "интерстициальный нефрит (ИН)". Помимо тубулоинтерстициальных нефропатий как самостоятельных нозологических форм может быть выделен тубулоинтерстициальный компонент при ряде клубочковых поражений почек, в том числе и при хроническом гломерулонефрите.

- Однако очень долго ИН отождествлялся исключительно с пиелонефритом.
- ИН остается плохо известным, что связано с неспецифичностью большинства симптомов.



1-мочеточник

2-почечная вена

3-почечная артерия

4-мозговое вещество почки

5-корковый слой

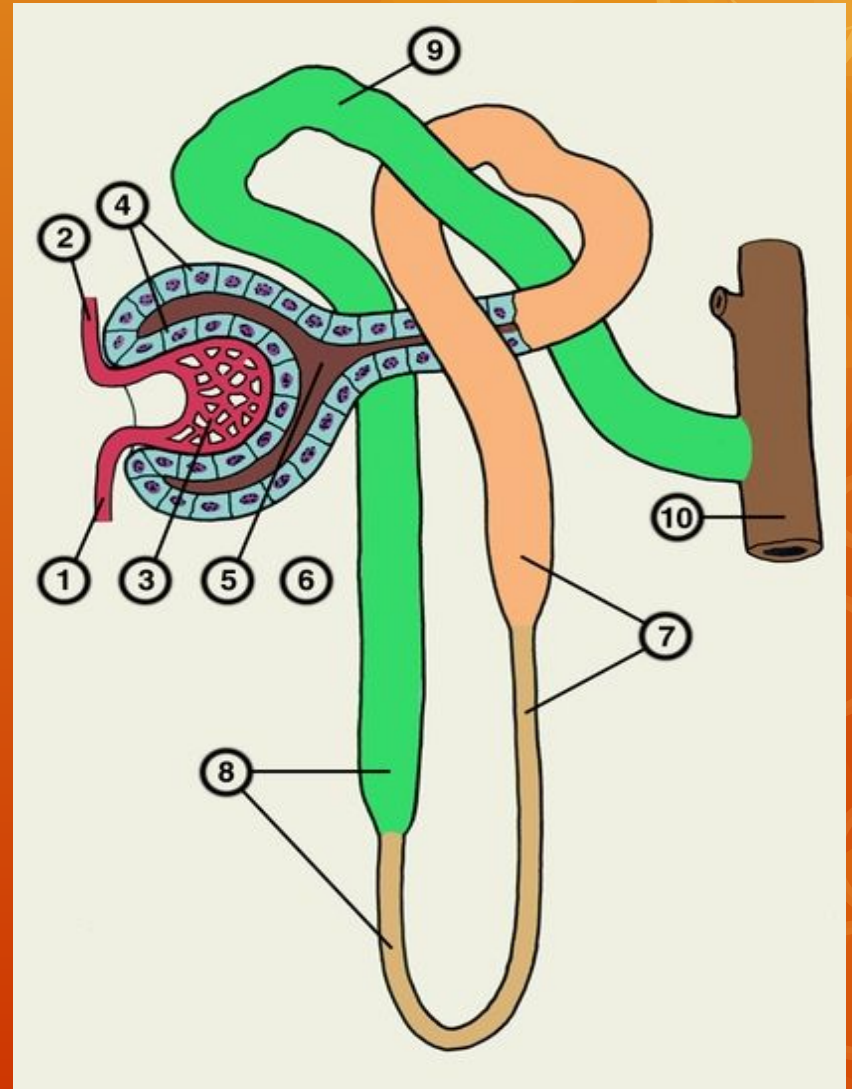
7-почечная пирамида

8-почечная лоханка

□ Основной функцией канальцевого аппарата, включающего в себя проксимальный каналец, петлю Генле, дистальный каналец и собирательные трубочки, является поддержание гомеостаза. В канальцах происходят процесс концентрирования мочи (всасывание воды и натрия), реабсорбция части профильтровавшихся в клубочке органических и неорганических веществ, а также секреция в просвет канальца веществ из крови или образующихся в клетках канальцев.

□ При поражении канальцев характерны следующие симптомы: полиурия, снижение относительной плотности мочи, почечная глюкозурия, почечный несахарный диабет, почечный канальцевый ацидоз, гипо- или гиперкалиемия, гипоурикемия, канальцевая протеинурия.

- 1-приносящая артериола
- 2-выносящая артериола
- 3-сосудистые клубочки
- 4-капсула Боумена-Шумлянского
- 5-мочевое пространство
- 6-дистальный извитой каналец
- 7-нисходящий отдел петли Генле
- 8-восходящий отдел петли Генле
- 9-дистальный извитой каналец
- 10-собирающая трубочка





# Классификация ИН

## □ Острые ТИН

- лекарственный острый ТИН
- инфекционный острый ТИН
- острый ТИН при системных заболеваниях
- идиопатический острый ТИН

## □ Хронический ТИН

- хронический лекарственный ТИН (анальгетическая нефропатия, другие формы)
- хронический ТИН, обусловленный экологическими факторами (литиевая, свинцовая, кадмиевая, радиационная)
- хронический ТИН при системных заболеваниях

# Классификация ИН

## ▣ Тубулоинтерстициальные ТИН 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
- медулярная губчатая почка.

# ЭТИОЛОГИЯ

<b>Лекарства</b>	<b>НПВП</b> <b>Химиотерапевтические агенты (препараты платины, арабинопиранозилметил нитрозомочевина)</b> <b>Иммунодепрессанты (циклоsporин, такролимус)</b> <b>Антибиотики</b> <b>Препараты аминосалициловой кислоты (сульфасалазин, месалазин)</b> <b>Препараты лития</b> <b>Средства нетрадиционной медицины (китайские травы)</b>
<b>Факторы окружающей среды</b>	<b>Свинец</b> <b>Кадмий</b> <b>Ионизирующее излучение</b>
<b>Метаболические нарушения</b>	<b>Гиперурикемия</b> <b>Гипероксалемиа, гипероксалурия</b> <b>Эмболия внутрипочечных артерий кристаллами холестерина</b>

# Этиология (продолжение)

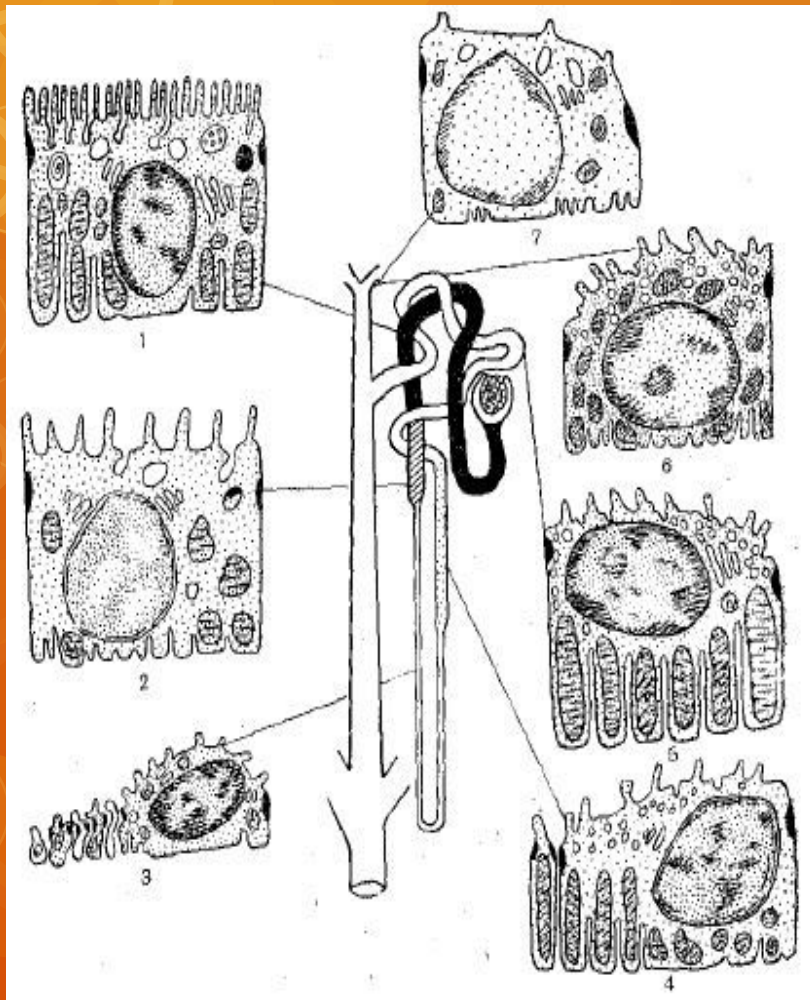
<b>Системные заболевания</b>	<b>Саркоидоз Синдром Шегрена СКВ HVV- и HCV-инфекция</b>
<b>Инфекции и инвазии</b>	<b>Бактериальные Вирусные Паразитарные</b>
<b>Опухоли, заболевания системы крови</b>	<b>Серповидноклеточная анемия Множественная миелома Болезнь легких цепей Лимфопролиферативные заболевания</b>
<b>Наследственные</b>	<b>Наследственный интерстициальный нефрит с кардиомегалией</b>
<b>Причина не установлена</b>	<b>ТИНУ-синдром Балканская нефропатия</b>

# Патогенез

- Патогенез и морфологические изменения при тубулоинтерстициальных нефропатиях во многом зависят от характера и длительности воздействия этиологического фактора. При всех формах обнаруживают **изменения эпителия канальцев разной степени выраженности** (атрофию, очаги некрозов, десквамацию эпителия) и инфильтративные процессы в интерстиции. Поврежденная *щеточная каемка эпителия проксимального канальца* (вследствие воздействия ЛС, легких цепей Ig, парапротеинов, кристаллов мочевой кислоты, оксалатов) в ряде случаев приобретает антигенные свойства, что приводит к возникновению иммунокомплексных реакций с развитием вторичного гломерулонефрита. В исходе тубулоинтерстициальных нефропатий развиваются склероз интерстиция и дегенеративные изменения эпителия канальцев.

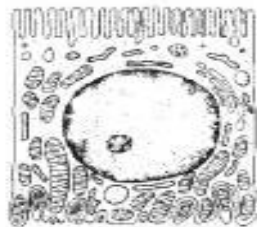
# Патогенез

- Наиболее признана иммунная концепция патогенеза лекарственного острого ИН, в пользу которой говорит обнаружение в 1/3 почечных биопсий мононуклеарно-клеточных инфильтратов с неказеозными гранулемами в интерстиции, возникновение реакции гиперчувствительности замедленного типа после внутрикожной пробы с повреждающим лекарством, преобладание Т-лимфоцитов среди клеток инфильтрата. Иммунофлюоресцентные исследования в некоторых случаях острого ИН выявляют депозиты иммуноглобулинов и комплемента в интерстиции и на тубулярной базальной мембране, реже - линейное отложение IgG.



- 1. проксимальный извитой каналец, переходящий в проксимальный прямой. Оба отдела нефрона состоят из высокого кубического каёмчатого эпителия, клетки которого имеют выраженную базальную исчерченность и много митохондрий.
- 5. Дистальные канальцы (прямой и извитой) образованы кубическими клетками с базальной исчерченностью и малым количеством микроворсинок.
- 2,3,4. Тонкий каналец имеет узкий просвет и состоит из уплощённых эпителиальных клеток. Канальцы нефрона оплетены капиллярами перитубулярной (вторичной) сети, которые дают начало венозному руслу.
- 7. Собирающие трубочки имеют широкий просвет и образованы кубическим эпителием

Проксимальный извитой, переходящий в проксимальный прямой каналец



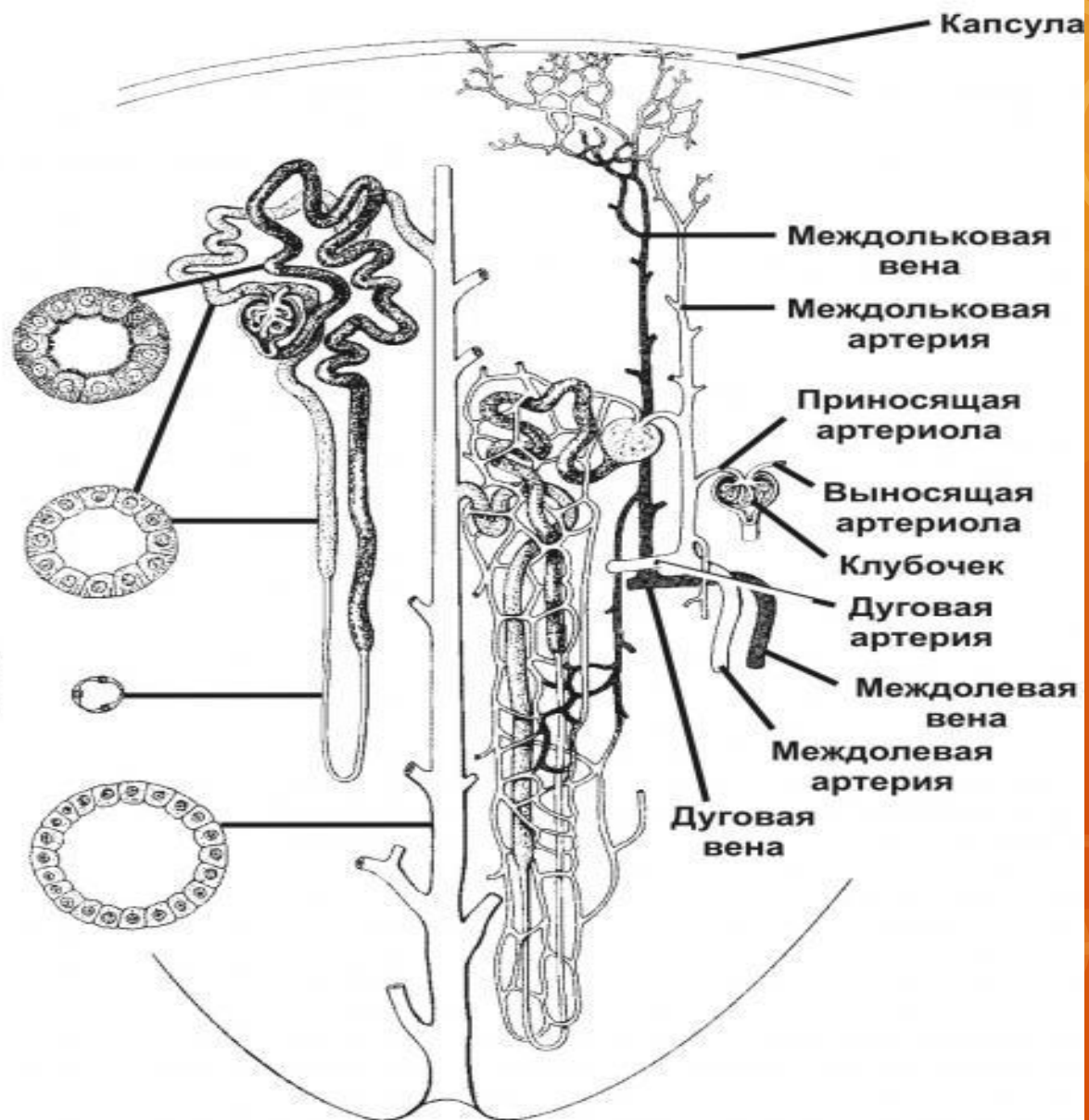
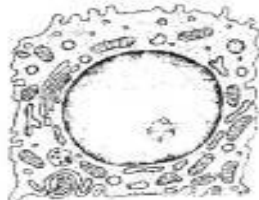
Дистальный извитой и дистальный прямой каналцы



Тонкий каналец (петля)



Собирающая трубочка





# Острый тубулоинтерстициальный нефрит

Характеризуется выраженными воспалительными изменениями структур почечного интерстиция с инфильтрацией преимущественно лимфоцитами (до 80%), а также полиморфно-ядерными лейкоцитами, реже обнаруживают гранулёмы.

## Причины:

- Более 60% случаев острых ТИН лекарственные препараты (чаще антибактериальные, НПВС)
- инфекционные агенты
- системные заболевания
- различные (идиопатический, ассоциированный с одно- или двусторонним увеитом)

# Острый ТИН

## □ Группы риска:

- ВИЧ-инфицированные пациенты
- Больные с сахарным диабетом
- Пациенты длительно получающие цитостатики или иммуносупрессоры
- Пожилые пациенты
- Пациенты с системными заболеваниями (юолезнь Шегрена, СКВ, саркаидоз)
- Пациенты с труднопрогнозируемой индивидуальной непереносимости
- Пациенты длительно применяющие НПВС (более 1 года)
- Пациенты с атеросклерозом брюшной аорты и почечной артерии ( при нестабильной атеросклеротической бляшке, повреждение бляшки при ангиографии, травмы, передозировка антикоагулянтами )

# Диагностика острых ТИН

- Клиника острого ТИН представлена признаками ОПН (олиго- и анурия редко, чаще полиурия) и неспецифическими симптомами-лихорадка.
- Анамнез больного: выяснить этиологические факторы болезни.
- Для диагностики лекарственной этиологии имеет значение обнаружение аллергической триады:
  - лихорадка,
  - макулопапулёзная сыпь
  - артралгия
- Протеинурия (1-2г/сут.), выраженное снижение относительной плотности мочи, гематурия (В-лактазные АБ), повышение уровня креатинина, калия, СРБ, СОЭ, эозинофилия.

# Критерии острой лекарственной ТИН:

- временная связь с приемом лекарств;
- умеренный мочево́й синдром с протеинурией, не превышающей 2 г/сут, преобладание эритроцитов в осадке мочи;
- неолигурическая ОПН разной степени выраженности, не сопровождающаяся гиперкалиемией и артериальной гипертонией;
- большая частота разнообразных канальцевых расстройств, среди которых в 100% случаев встречается концентрационный дефект;
- белковые сдвиги в виде увеличения СОЭ, гиперпротеинемии и гипергаммаглобулинемии;
- анемия;
- внепочечные проявления в виде лихорадки, кожного синдрома, а также поражения печени.

# Острые вирусные ТИН

- **Природные очаги** отмечены на Дальнем Востоке, в Башкирии, на Урале Северном Китае, Южной Корее, Японии, Венгрии, Скандинавских странах.
- наибольшее значение имеет геморрагическая (дальневосточная) лихорадка с почечным синдромом (ГЛПС)
- Заболевание чаще возникает весной и осенью.
- Болезнь начинается лихорадкой, недомоганием, затем появляются кровоизлияния в слизистые и подкожные, тромбоцитопения, с 5-7-го дня развивается мочевого синдром и олигурическая ОПН с выраженными электролитными сдвигами и гиперволемией. Могут наблюдаться поражение желудочно-кишечного тракта, органов дыхания, сердечно-сосудистой системы, тяжелая интоксикация. Однако, как правило, именно тяжесть почечной патологии определяет прогноз болезни.
- Морфологически характерны ИН и множественные кровоизлияния в почках, особенно в лоханках.

- ***Бактериальный острый ИН*** полностью соответствует острому пиелонефриту.
- ***Паразитарные острые ИН*** основное значение имеет поражение почек при лептоспирозе. Клиническая картина болезни характеризуется тяжелой интоксикацией, головной болью, лихорадкой, тахикардией. На 3-4-й день болезни, часто одновременно с желтухой и гепатолиенальным синдромом, появляются признаки поражения почек: протеинурия, эритроцит- и лейкоцитурия, олигурическая ОПН. Может наступить смерть от уремии.

# Хронический ТИН

Наиболее частые причины хронических ТИН – лекарственные средства и обменные нарушения, чаще наблюдается у пациентов пожилого и старческого возраста.

## Причины:

- Лекарственные препараты (НПВС, ненаркотические анальгетики, 5-аминосалициловая кислота, препараты лития, циклоспорин, фуросемид, китайские травы)
- Факторы окружающей среды (литий, свинец, кадмий)
- Обменные нарушения (нарушения мочевой кислоты, гиперкалиемия, гиперкальциемия, гипероксалурия)
- системные заболевания (болезнь Шегрена, саркаидоз и т.д.)

# Анальгетическая нефропатия

Патогенез:

НПВС или ненаркотические  
анальгетики > блокада  
анальгетиками синтеза  
почечных простагландинов +  
ишемия  
тубулоинтерстициальных  
структур >  
тубулоинтерстициальное  
воспаление > фиброз,  
кальцификация почечных  
сосочков





# Диагностика анальгетической нефропатии.

- ☐ Определить «большой анальгетический синдром»-это все клинические ориентиры позволяющие заподозрить хронический ТИН:
  - группы риска: пожилые пациенты
  - жажда, полиурия,
  - мышечная слабость, эпизодами судорог, нефролитиаз, кальцификация почечных сосочков и остео дистрофии (за счет почечного канальцевого ацидоза и нарушения закисления мочи)
  - ЖКТ: ЯБЖ, ЯБДПК
  - система крови: ЖДА
  - ССС: АГ чаще неконтролируемая, распространенный атеросклероз
  - ЦНС: мигрень, бессонница, злоупотребление алкоголем, снатовными, наркотиками
  - половая система: нарушение либидо, бесплодие
  - «общие» признаки: преждевременное старение, злостное курение, ипохондрический тип личности
  - Подвержены к инфекциям мочевыводящих путей (чаще со стертой клиникой)

# Диагностика хронических анальгетических ТИН

□ Критерии:

1. «Большие»:

- Ежедневный приём анальгетиков в течение более чем 1 года
- Уменьшение объёма почек, неровность их контуров, кальцинаты в мозговом веществе при УЗИ и КТ.

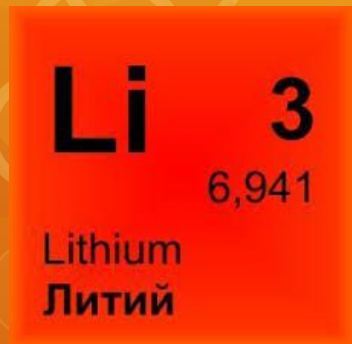
2. «Малые»:

- 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 у пациентов принимających китайские травы, сборы для лечения ожирения, и в качестве иммуномодуляторов**

- Хронический ТИН, связанный с употреблением китайских трав, содержащих аристохолиевую кислоту:
  1. Почечная недостаточность
  2. Значительная канальцевая дисфункция
  3. Протеинурия небольшая
  4. АД остается нормальным
  5. Выяснить анамнез.

# Литиевая нефропатия



- Литиевая нефропатия возникает при накоплении солей этого вещества в окружающей среде или при приеме препаратов лития при лечении маниакально-депрессивного психоза

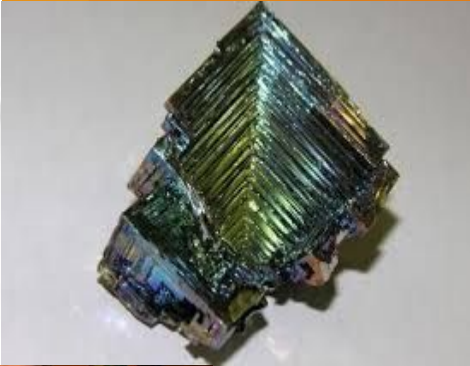
## □ Патогенез литиевой нефропатии

- канальцевый ацидоз вследствие нарушения секреции протонов
- непосредственное уменьшение образования цАМФ в эпителиоцитах дистальных канальцев, что приводит к снижению восприимчивости к стимуляции АДГ
- непосредственное токсическое действие на канальцы с их дегидротацией
- гиперкальциемия

# Диагностика литиевой нефропатии

- При литиевой нефропатии развивается нефротический синдром, при отмене препарата регрессирует.
- Варианты поражения почек, обусловленного литиевой интоксикацией:
  - Хронический ТИН
  - Почечный несахарный диабет
  - Почечный канальцевый ацидоз
  - Нефротический синдром
  - ОПН

# Свинцовая нефропатия



- Риск свинцовой интоксикации повышен при наличии предрасполагающих факторов : гипофосфатемии, железедефицитные состояния, избытка витамина Д, инсоляция.

# Диагностика свинцовой нефропатии:

- Выделяют два варианта поражения почечного тубулоинтерстиция:
  1. Синдром Фанкони: гиперурикемия+эозинофильные белковые комплексы в моче, содержащими свинец, аминоацидурия, глюкозурия, гиперфосфатурия.
  2. Хронический свинцовый ТИН: АГ и нарушение обмена мочевой кислоты («свинцовая» подагра по типу подагрического артрита)



# Кадмиевая нефропатия



Чаще проявляется  
трудноконтролируемой АГ

# Радиационная нефропатия



□ *Метаболических токсических ИН* наиболее часто встречаются гиперурикемическая и оксалатная нефропатии. В развитии ИН при гиперурикемии предполагается роль нескольких патогенетических механизмов - закупорки мочеточников, внутриканальцевого отложения кристаллов уратов, нефротоксического действия гиперурикемии как таковой. Оксалатная нефропатия (поражение почек при оксалурии) развивается обычно в детском возрасте как наследственный ИН или мочекаменная болезнь.

Менее часты и менее известны метаболические поражения почек, развивающиеся при гиперкальциемии и гипокалиемии.

□ **Гиперкальциемия** наблюдается при первичном и вторичном гиперпаратиреозе, саркоидозе, злокачественных новообразованиях и т.д. Отличительным морфологическим признаком является нефрокальциноз, мелкие отложения кальция часто обнаруживаются в почках при биопсии или на аутопсии, образование камней может вести к обструктивной нефропатии. Особенно характерны функциональные сдвиги, в первую очередь резкое снижение концентрационной функции почек, связанное не только со структурными нарушениями (интралюминальной обструкцией с асептическим интерстициальным воспалением), но и с влиянием кальция на регуляцию КФ и канальцевой реабсорбции, нарушением внутриклеточного транспорта кальция, снижением чувствительности канальцев к вазопрессину; обсуждается возможная роль повышенной секреции простагландинов. Клинически нефропатия характеризуется полиурией, азотемией, в половине случаев отмечается гипертония, могут наблюдаться изменения мочи.

□ **Гипокалиемии** (вернее, не столько при снижении уровня калия во внеклеточной жидкости, сколько при снижении содержания общего калия в организме). Морфологически наиболее характерно поражение эпителия проксимальных канальцев. Поражение интерстиция обычно не развивается, т.е. Это скорее тубулопатия, чем токсический ИН. Функциональные нарушения выражены в первую очередь снижением концентрационной функции, изменением кислотовыделительной функции почек и тенденцией к задержке натрия, вплоть до образования отеков.

Среди факторов, приводящих к развитию хронических токсических ИН, следует упомянуть тяжелые металлы: кадмий и свинец. Кадмий, широко применяющийся в современной промышленности, приводит к возникновению нефропатии, характеризующейся проксимальной дисфункцией, вплоть до полного синдрома фанкони.

□ **Токсический ИН** чаще встречается при миеломе, составляющий основу миеломной почки, связанный с избыточным образованием легких цепей иммуноглобулинов, которые в норме катаболизируются в почке - небольшое количество легких цепей, в норме фильтрующихся в клубочках, всасывается в проксимальных канальцах и разрушается там лизосомальными ферментами. При миеломной болезни гиперпродукция легких цепей приводит к тому, что они не могут полностью всосаться в проксимальных канальцах, перегружают их и накапливаются, не полностью катаболизируясь, с развитием проксимальной дисфункции, вплоть до синдрома Фанкони (миелома - самая частая причина синдрома Фанкони у взрослых). Часть легких цепей, не реабсорбированных в проксимальных канальцах, проходит в дистальные, где осаждаются с образованием цилиндров, закупоркой канальцев, развитием воспалительных инфильтратов с гигантскими многоядерными клетками. Обсуждается и возможность прямого токсического действия легких цепей на канальцы. К тубулоинтерстициальному поражению почек при миеломе могут привести также гиперкальциемия и гиперурикемия. Клиническая картина определяется прогрессирующей нефропатией, приводящей довольно быстро к развитию ХПН.

Поражение почек, похожее на миеломную почку, иногда встречается при других опухолях, при которых наблюдается гиперпродукция моноклональных иммуноглобулинов (при злокачественных лимфомах, лимфолейкозе, опухоли поджелудочной железы).

# Лечение острых ТИН

- Отмена лекарственного препарата
- Глюкокортикостероиды назначаются тогда, когда почечная недостаточность сохраняется более 7 дней с момента отмены препарата.

# Лечение хронических ТИН

- При лечении хронических ТИН учитываются сопутствующие заболевания, усиливающие поражение почек ( ХСН, СД 2-го типа, подагра)
- Прекратить воздействие причинного фактора (отменить НПВС, препараты лития и т.д.)
- Мониторинг уровня креатинина до начало лечения и во время лечения
- Замена препарата лития на карбамазепин,
- При ОПН вводят р-р нартия хлорида (до бл) или гемодиализ
- Свинцовая интоксикация- назначение хелата-натрия кальция эдетата.
- Лечение АГ-иАПФ.

**Спасибо за  
внимание!!!**