

Тубулоінтерстиціальний нефрит

Бездітна Ю.І.

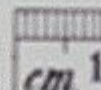
- **Гострий тубуло-інтерстиціальний нефрит (ГІН)** — дифузна нефропатія, яка проявляється гострим зниженням функції нирок у зв'язку із запаленням і набряком ниркового інтерстицію.
- **Епідеміологія ГІН:** вірогідну частоту ГІН встановити важко з огляду на відсутність розгорнутої клінічної симптоматики та одужання після припинення контакту з агентом, що викликав захворювання. За даними прижиттєвих нефробиопсій, які проводились у хворих на гостру ниркову недостатність (ГНН), ГІН зустрічався у 5–15 % хворих.
- **Етіологія ГІН:**
 - а) ідіопатичний;
 - б) викликаний застосуванням ліків (прийом сульфаніламідів, пеніцилінів, цефалоспоринов, фторхінолонів, протитуберкульозних засобів, діуретиків, блокаторів H_2 -гістамінових рецепторів, інгібіторів Na^+/K^+ -АТФази, нестероїдних протизапальних препаратів);
 - в) асоційований з інфекціями (геморагічна (далекосхідна) лихоманка з нирковим синдромом, лептоспіроз);
 - г) асоційований з імуноопосередкованими хворобами (найчастіше — системний червоний вовчак (СЧВ), хвороба Шегрена, АНЦА-пов'язаний васкуліт, саркоїдоз; увеїт та іриїт);
 - д) асоційований з неопластичними процесами.



Морфологічні зміни Судин Клінічні прояви гіпо/гіпертензія, гіперкоагуляція

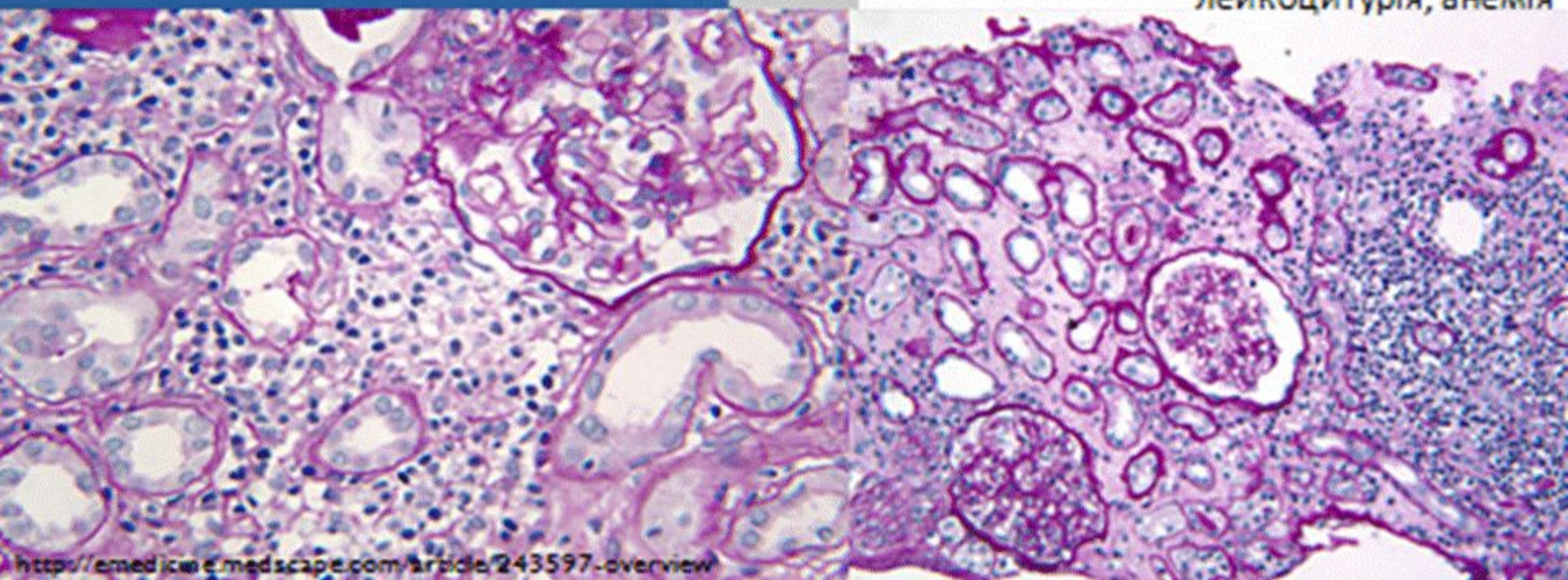
Канальців

↓ питомої ваги (↓ ШКФ вторинно), протеїнурія, еритроцитурія, циліндрурія



Інтерстицію

абактеріальна лейкоцитурія, анемія



Таблиця 1. Клінічні особливості окремих варіантів медикаментозного ГН

Лікарські засоби (клас)	Клінічні особливості
Нестероїдні протизапальні препарати	Чоловіки/жінки — 1 : 2; найчастіший та найважчий варіант ГН; ГНН розвивається у пацієнтів старшого віку; гематурія рідко, некроз ниркових канальців — частіше; протеїнурія нефротичного рівня; потреба в замісній нирковій терапії (ЗНТ) — 30–40 %
Сульфаніламідни, діуретики	Спостерігається перехресна реакція між сульфаніламідними антимікробними засобами та діуретиками (крім етакринової кислоти)
Цефалоспорини, бета-лактами	Чоловіки/жінки — 3 : 1; алергічні реакції та реакції гіперчутливості; лихоманка, артралгії та шкірні висипання; ГН виникає у разі алергії до пеніциліну на тлі призначення цефалоспорину; потреба в ЗНТ — 15–20 %
Протитуберкульозні засоби	ГН виникає на тлі інтермітуючого прийому ліків або їх відміни

- **Патогенетичні ланки розвитку ГІН.** Вірогідний механізм розвитку захворювання невідомий, але є багаточисленні дані про його імунний генез:
- — спостерігається латентний період від дії етіологічного чинника до розвитку синдрому гіперчутливості (еозинофілія, шкірні висипання);
- — відсутність залежності від дози лікарського засобу, наявність перехресної чутливості до медикаментів, «вибух» хвороби після повторного прийому лікарського засобу;
- — ознаки участі Т-клітинних реакцій гіперчутливості і Т-клітинних цитотоксичних реакцій (у клітинних інфільтратах присутні Т-хелпери / індуктори та Т-супресори /кілери);
- — іноді в інтерстиції знаходять плазматичні клітини, що несуть IgE та базофіли;
- — позитивні шкірні тести на деякі ліки, наявність мононуклеарів і гранульом.

Таблиця 2. Клінічні варіанти ГН іншої етіології

Причини ГН	Клінічні особливості
Інфекційні	
Геморагічна лихоманка з нирковим синдромом	— висока лихоманка з ознобом та важкою інтоксикацією; — інтенсивні болі в попереку та м'язах живота; — олігурія та червоний колір сечі (макрогематурія в 10 % випадків); — ознаки ниркової недостатності з'являються з 3—4-ї доби хвороби, олігурія триває 3—5 діб; переходить в поліурію; при важкому перебігу — ГН (<i>без гіперволемії та гіперкаліємії</i>), тромбоцитопенічна пурпура
Лептоспіроз	— лихоманка та тяжка інтоксикація; — головний біль; — жовтяниця, гепатолієнальний синдром; — з 3—4-ї доби — сечовий синдром та ГН (олігурична); — через 3—5 діб олігурії розвивається поліурія та нормалізуються ниркові функції
Ідіопатичні	— слабкість, схуднення; — помірне підвищення температури тіла; — сечовий синдром, анемія, гіпергамаглобулінемія, зменшення відносної щільності сечі; — ГН (неолігурична)
ГН з увеїтом та іриїтом	— слабкість, швидка втомлюваність; — зниження маси тіла; — біль у животі, попереку, артралгії; — шкірні висипання, рідко — лихоманка

- ***Клінічні ознаки ГН:***

- — неспецифічні: слабкість, анорексія, нудота, блювота, оліго- або поліурія (іноді хворі не помічають змін діурезу);
- — початок захворювання гострий або підгострий;
- — класичні прояви ГН — лихоманка, артралгії та шкірні висипання зустрічаються лише в 5 % випадків;
- — частіше клініка ГН різноманітна — від безсимптомного підвищення показників порушення білкового обміну до генералізованого синдрому гіперчутливості (лихоманка, висипання на шкірі, еозинофілія, неолігурична гостра ниркова недостатність (ГНН)).

- **Основні принципи діагностики ГН**
- Лабораторна діагностика (*ні один з методів не є патогномонічним*):
- Аналіз сечі — протеїнурія < 1 г/добу; лейкоцитурія абактеріальна; еозинофілурія > 1 % від числа нейтрофілів (діагностичне значення неясне, оскільки зустрічається при інших ниркових ураженнях); гематурія — рідко;
- Загальний аналіз крові — зниження рівня гемоглобіну спостерігається в широких межах; еозинофілія частіше зустрічається при медикаментозному ГН.
- Біохімічні показники крові — підвищення концентрації сечовини і креатиніну визначає важкість ниркової патології; гіпо-/гіперкаліємія залежить від важкості та походження ураження; гіперхлоремія та метаболічний ацидоз підтверджують ураження каналців і інтерстицію; фракційна екскреція натрію більше 1 %; печінкові тести при одночасному ураженні печінки підвищуються; знах підвищення рівня IgE.

- Дослідження, що проводяться при ГН на тлі інших захворювань:
- — визначення рівня сечової кислоти в крові (при подагричному кризі);
- — визначення концентрації кальцію та фосфору в крові (при гіперкальціємічному кризі);
- — протеїнограма крові (ГН з увеїтом та іриїтом).
- **Інструментальна діагностика** (специфічність методів оцінюється в 60–70 %):
- Ультразвукове дослідження — нирки мають звичайні або збільшені розміри, висока ехоцильність кіркового шару;
- Сканування нирок з галієм⁶⁷ вказує на високий рівень захоплення ізотопу;
- **Нефробиопсія** — «...золотий стандарт діагностики ГН. Але не повинен застосовуватись у всіх хворих з попереднім діагнозом ГН...» (С. Боровий, 2005).

- ***Диференціальний діагноз***

- Проводиться з гострим ГН, гострим пієлонефритом, сечокам'яною хворобою, ГНН іншого походження, а також ідіопатичний ГН — з СЧВ та хронічним активним гепатитом.

- ***Прогноз***

- Відновлення функції відбувається в два етапи: швидкий — 6–8 тижнів; повільний — до одного року. Незважаючи на одужання від ГН, рівень креатиніну залишається підвищеним у 40 % хворих. У разі ГН медикаментозного походження функція нирок відновлюється повністю протягом декількох тижнів після відміни лікарського засобу.
- Ризики несприятливого прогнозу медикаментозного ГН:
 - — продовження прийому лікарського засобу;
 - — тривала ГНН.
 - — NV! Рівень азотемії не корелює з закінченням медикаментозного ГН.

- ***Лікування***

- — Відміна лікарського засобу, припинення контакту з токсином тощо.
- — Симптоматична терапія спрямована на корекцію змін, викликаних порушенням функції нирок (корекція гіповолемії, електролітних порушень та судинної недостатності).
- — Короткий курс кортикостероїдів за відсутності ознак одужання протягом 2–3 тижнів (преднізолон в дозі 30–40 мг/добу).
- — У випадках важкого перебігу можливе застосування «пульсового» введення преднізолону (1000 мг в/в три рази).
- — У разі розвитку ГНН — ЗНТ.
- Лікування геморагічної лихоманки з нирковим синдромом включає противірусну терапію та лікування ДВС-синдрому. Застосування інтерферону неефективне. При ГН у разі лептоспірозу призначають антибактеріальну терапію, при тяжкому перебігу — протилептоспірозний імуноглобулін.

- **Хронічний тубуло-інтерстиціальний нефрит (ХІН)** — повільно прогресуюче захворювання з ураження каналців та інтерстицію.
- **Епідеміологія ХІН: не відома.**
- **Етіологія:** до розвитку ХІН призводять інфекції (хронічний пієлонефрит, ВІЛ-нефропатія), застосування деяких лікарських засобів (анальгетики, нестероїдні протизапальні препарати, лікування цистоплатином, літієм, циклоспорином), метаболічні порушення (гіперурікемія, оксалурія, гіперкальціємія, гіпокаліємія), радіаційні ураження (радіаційний нефрит), інтоксикація солями важких металів (свинцем, кадмієм, ртуттю, ураном, германієм), балканська нефропатія, імунні порушення (СЧВ, синдром Шегрена, хронічний активний гепатит, тиреоїдит, відторгнення ниркового трансплантата), злоякісні новоутворення (мієломна хвороба, лімфолейкоз, злоякісні лімфоми), нефропатія, викликана китайськими травами.
- **Патогенетичні ланки розвитку ХІН.** Вирогідний механізм розвитку захворювання достеменно невідомий. Вважається, що значення метаболічних розладів та токсичного впливу більше, ніж імунних порушень.

Таблиця 3. Причини розвитку функціональних порушень при ХІН (адаптовано за М.О. Мухіним, 2006)

Порушення	Причини
Поліурія, ізостенурія	Ушкодження судин і канальців, розташованих в мозковій речовині нирки
Протеїнурія	Порушення реабсорбції білка в проксимальних канальцях
Втрата NaCl	Пошкодження дистальних канальців з порушенням реабсорбції NaCl
Гіперкаліємія	Порушення секреції калію
Гіперхлоремічний ацидоз	Порушення амоніогенезу. Нирковий дистально-канальцевий ацидоз
Зниження ШКФ	Обструкція канальців та облітерація мікроциркуляторного русла
Глюкоамінофосфатдіабет	Порушення в проксимальних канальцях реабсорбції глюкози, амінокислот та бікарбонату

Таблиця 4. Клінічні особливості окремих типів ХІН

Тип нефропатії	Клінічні особливості
Медикаментозний ХІН	
Анальгетична нефропатія	Анемія, полінейропатія, виразка шлунка, гіперхромія шкіри та слизових оболонок, епітеліальний рак сечовивідної системи
Нефропатія при застосуванні НСПП	Некроз ниркових сосочків і/або ниркова недостатність
Циклоспоринова нефропатія	Без особливостей
ХІН при лікуванні препаратами літію	Нирковий нецукровий діабет (поліурія та полідипсія); хронічна ниркова недостатність (ХНН) — рідко
ХІН при метаболічних порушеннях	
Гіпокаліємічна нирка	Ніктурія, поліурія, полідипсія. Концентрація сечовини і креатиніну крові довго зберігається в нормі. Часто приєднується пієлонефрит зі швидким розвитком ХНН.
ХІН при гіперкальціємії	Типовий перебіг ХІН зі швидким розвитком ХНН
Оксалатна нефропатія	Біль в животі, часто — олігурія, гематурія, оксалатно-фосфатно-кальцієва кристалурія
Уратна нефропатія	Симптоматика невиразна. Артеріальна гіпертензія (АГ) має «кризовий» перебіг
Променевий (радіаційний) нефрит	Прогресуючі канальцеві розлади та раннє виникнення водно-електролітних порушень при мінімальних змінах сечового осаду. АГ, анемія; протеїнурія може досягати нефротичного рівня
Мієломна нефропатія (ХІН при злоякісних новоутвореннях)	Висока протеїнурія переповнення (перевантаження проксимальних канальців легкими ланцюгами імуноглобулінів), гіперпротеїнемія на тлі гіпоальбумінемії, відсутність гіперхолестеринемії; анемія. Вік хворих переважно старший, турбує біль в кістках (часто — у попереку)
ХІН при інтоксикації солями важких металів	
Свинцева нефропатія	Симптоми неспецифічні (характерна АГ; завжди має місце гіперурікемія, має місце помірна гіперкреатинінемія; іноді — гіпохромна анемія)
Кадмієва нефропатія	Симптоми неспецифічні; у разі усунення контакту з кадмієм — повільне прогресування ХНН

Таблиця 5. Лабораторні методи дослідження (адаптовано за М.О. Мухіним, 2006 р.)

Обов'язкові	Дослідження сечі: — загальний аналіз; — добова протеїнурія; — аналіз за Зимницьким; — аналіз за Нечипоренком; — бактеріологічне дослідження. Дослідження крові: — загальний аналіз; — біохімічний аналіз (загальний білок, протеїнограма, азотемія, рівень сечової кислоти); — електроліти (калій, натрій). Визначення ШКФ
Додаткові*	Дослідження сечі: — лейкоцитарна формула; — екскреція: електролітів (калій, натрій, кальцій, фосфор), сечової кислоти; — реакція (рН). Дослідження крові: — електрофорез білків; — визначення імуноглобулінів (А, М, Е, G)

Примітка: * Кожен різновид ХІН потребує додаткових досліджень в умовах спеціалізованого відділення з урахуванням етіопатогенетичної своєрідності захворювання.

Таблиця 6. Інструментальна діагностика (адаптовано за М.О. Мухіним, 2006 р.)

Обов'язкові	— УЗД нирок та органів черевної порожнини — ЕКГ — рентгенологічне дослідження грудної клітки
Додаткові	— біопсія нирок (морфологічні зміни мають особливості при ХІН різної етіології)

- **Диференціальний діагноз**

- Проводиться з хронічним ГН, сечокам"яною хворобою, пухлиною, туберкульозом нирки.

- **Прогноз**

- Залежить від етіології захворювання.
- Медикаментозний ХІН (анальгетична нефропатія) — має значення рання діагностика хвороби. У разі своєчасного припинення вживання ліків прогноз сприятливий, у разі продовження розвивається ХНН.
- Променевий нефрит — швидкий розвиток ХНН та смерть у зв'язку з ускладненнями, спричиненими АГ.
- ХІН при ураженні солями важких металів — у разі усунення фактора розвитку ХІН прогноз сприятливий. Свинцева нефропатія може регресувати. У разі розвитку кадмієвої нефропатії усунення фактору не припиняє, але значно сповільнює темп прогресування ХНН.
- Уратна та оксалатна нефропатії — темп прогресування ХНН відносно повільний.
- Мієломна нефропатія — на тлі сучасних методів лікування виживання хворих в середньому становить 2,5–4 роки. У разі розвитку ХНН хворі в середньому живуть до одного року.

Таблиця 7. Лікування ХІН та оцінка його ефективності

ХІН	Рациональна терапія залежно від етіології	Оцінка ефективності
Медикаментозний ХІН		
— Анальгетична нефропатія	Відміна ліків. Антиагреганти (пентоксифілін), ксантинол нікотинат; антигіпертензивна терапія (Са- блокатори)	Оцінка — за станом функції нирок, динамікою її змін; регресом загальних ознак хвороби; приєднання АГ — несприятливий прогностичний фактор
— Нefропатія при застосуванні НСПП	Кортикостероїди (чіткі показання не визначені)	
— Циклоспоринова нефропатія	Відміна ліків	
— ХІН при лікуванні препаратами літію	Корекція АГ та ниркової вазоконстрикції (верапаміл, дилтіазем)	
ХІН при метаболічних порушеннях		
— Гіпокаліємічна нирка	Лікування захворювань, які викликали розвиток гіпокаліємії та її корекція	Оцінка — за станом функції нирок, динамікою її змін; регресом загальних ознак хвороби. Приєднання АГ — несприятливий прогностичний фактор
— ХІН при гіперкальціємії	Лікування захворювань, які викликали розвиток гіперкальціємії та її корекція	
— Оксалатна нефропатія	Мембраностабілізатори та антиоксиданти (оротова кислота, піридоксин, оксид магнія); лікування захворювання, яке призвело до ХІН (ліквідація гіпокаліємії)	
— Уратна нефропатія	Терапія гіперурикемії (алопуринол); антигіпертензивна терапія (ІАПФ, блокатори рецепторів АII), можливі комбінації з Са- блокаторами та бета- блокаторами, блокаторами імідазолінових рецепторів; лікування ожиріння (орлістат); гіполіпідемічна терапія (фібрати, статини)	Оцінка ефективності лікування за рівнем гіперурикемії та урікозурії, рН сечі, ступенем гематурії компоненту, АТ

- Загальні принципи лікування: дієта (виключення екстрактивних речовин): підвищений питний режим (до 2 л рідини на день).
- Етапи надання медичної допомоги:
 - — 1-й етап — лікар загальної практики (сімейний лікар) — амбулаторне обстеження (див. Обов'язкові лабораторні методи обстеження);
 - — 2-й етап — лікар-нефролог поліклініки або стаціонару (спеціалізована допомога) — уточнення діагнозу (див. Додаткові лабораторні та інструментальні методи обстеження) та лікування;
 - — 3-й етап — клініки науково-дослідних інститутів, кафедри нефрології вищих навчальних медичних закладів (висококваліфікована допомога) у разі необхідності.

- **Список литературы**

1. *Нефрология. Руководство для врачей / Под. ред. И.Е. Тареевой. — М.: Медицина, 2000. — С. 329-336.*
- 2. *Клінічна медицина. Посібник / Під ред. Л.А. Пирога. — К.: Здоров'я, 2004. — С. 210-224.*
- 3. *Рациональная фармакотерапия в нефрологии. Руководство для практикующих врачей / Під. ред. Н.А. Мухина, Л.В. Козловской, Е.М. Шилова. — М.: Литера. — С. 456-470.*