

Тубуло-интерстициальный нефрит



**Пилотович В.С., кафедра урологии и
нефрологии, 2016 год**

Определение понятия «тубулоинтерстициальный нефрит»

По современным представлениям тубулоинтерстициальный нефрит — это группа мультифакторных очаговых и/или диффузных заболеваний почек с преимущественным начальным поражением межуточной ткани и канальцев с последующим снижением их парциальных функций.

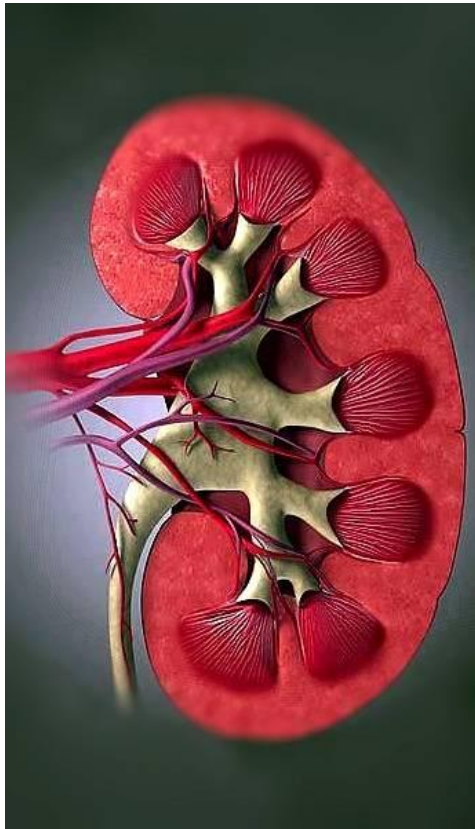
Основные механизмы почечного повреждения при ТИН

- Воспалительные реакции
- Ишемические расстройства
- Метаболические расстройства
- Токсические влияния
- Генетические болезни (аномалии)

Воспалительные реакции и поражения почек

Механизм	Действующие факторы	Почечные проявления
1. Бактериальный	Возбудители (кишечная палочка, стафилококк, клебсиелла, протей и др.)	Инфекции мочевых путей (пиелит, пиелонефрит)
2. Вирусный	1. Банальные вирусы 2. Специфичные вирусы (ВИЧ, гепатиты, ЦМВ и др.)	Токсико-инфекционные тубулоинтерстициальные нефриты, вторичные гн
3. Иммунный	1. Гуморальные антитела (Ig) 2. Иммунные комплексы 3. Лимфоциты	Гломерулонефриты (первичные и вторичные)
4. Неспецифический	1. Цитокины (провоспалительные – ИЛ-6 и др.) 2. Факторы роста (TGF- β и др.)	- Гломерулонефриты, - ТИ нефриты, - ОПП - ХБП

ЭКСКРЕТОРНАЯ ФУНКЦИЯ ПОЧЕК

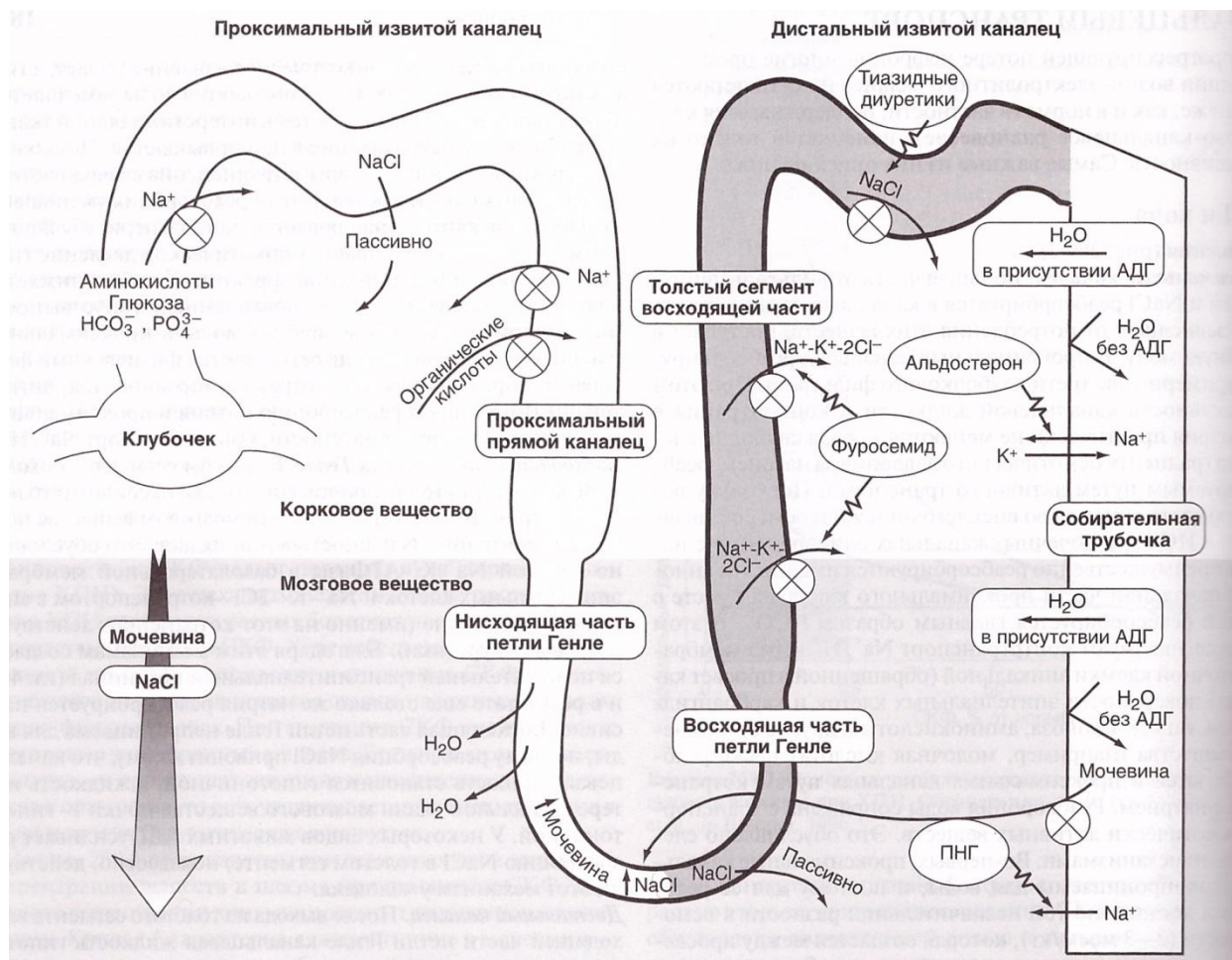


Клубочковая фильтрация

Канальцевая реабсорбция

Канальцевая секреция

Совокупность канальцевых функций



**Впервые описан в 1898 г. Councilman
как «экссудация клеток и жидкости в интерстициальную
ткань почек» при отсутствии в них бактерий
(стерильные почки) у больных, умерших от
скарлатины и дифтерии**

ЧАСТОТА:

0,7 случая на 100.000 рекрутов, биопсированных в связи с минимальной протеинурией и/или гематурией (Pettersen et al.1984)

1,2% - среди больных с латентным течением ХБП (E.Pettersen et al.1984)

8 – 10,7% - среди больных с ОПН (A.Linton et al. 1980, D.Wilson et al. 1976)

27% - среди больных с ХБП неясной природы и нормальными размерами почек (Rodriguez Perez et al.1995)

22-33,5% - среди больных с ХПН (T.Murray et al.1975, S.Rostand et al.1982)

Структурные элементы нефрона

Клубочек

- Сосудистый клубочек с афферентной и эфферентной артериолами (корковый и юкстамедуллярный);
- Центральное мезангиальное пространство;
- Боуменова капсула;

Канальцы

- Проксимальные отделы (извитой и прямой) канальца;
- Нисходящий тонкий отрезок петли Генле;
- Восходящий тонкий отрезок петли Генле;
- Восходящий толстый отрезок петли Генле;
- Macula densa (плотное пятно);
- Дистальный извитой каналец;
- Связующий каналец (ч. юкстамедуллярного нефрона);
- Кортикальная собирательная трубка;
- Медуллярные собирательные (наружная и внутренняя) трубки;

Интерстиций

- Интерстициальное пространство с перитубулярными капиллярами;
- Строма;

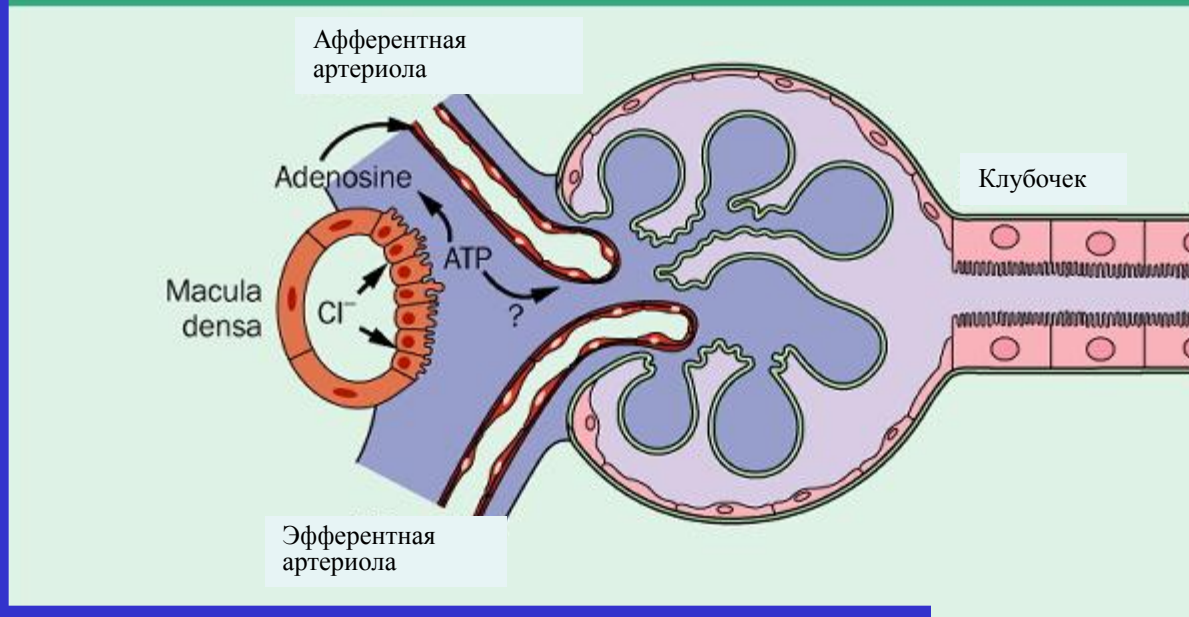
Тубулоинтерстициальный нефрит

Функции интерстиция

Интерстициальные клетки (дендритные, макрофаги, фибробласты и др.) влияют не только на функцию канальцев, но и, опосредовано, на клубочковую фильтрацию через канальцево-клубочковую обратную связь, регулируют рост и дифференцировку паренхиматозных клеток, определяя эластичность перитубулярных сосудов.

Клеточные элементы интерстиция продуцируют ряд гормонов с местными и системными действиями, играющими роль в норме и при различных заболеваниях.

Тубуло-гломерулярная обратная связь



1) Увеличение концентрации Cl^- в macula densa приводит к спазму приводящей артериолы и падению СКФ. Этот спазм осуществляется благодаря действию аденозина на рецепторы приводящей артериолы. 2) Но есть еще механизм влияния на уровень системного АД через активацию синтеза ренина в клетках ЮГА с участием «плотного пятна».

Тубулоинтерстициальный аппарат почки

- **Гломерулярный и мезангиальный** – особый вид интерстиция, т.к. его клетки встроены в экстрацеллюлярный матрикс, соединенный с интерстицием коры
- **Перитубулярный интерстиций** – занимает пространство между канальцами, клубочками и капиллярами, субкапсулярные интерстициальные пространства являются их частью
- **Медуллярный интерстиций** – интерстиций внутреннего мозгового слоя (петля Генле) с отсутствием лимфатических сосудов.

Гломерулярный мезангиальный
интерстиций

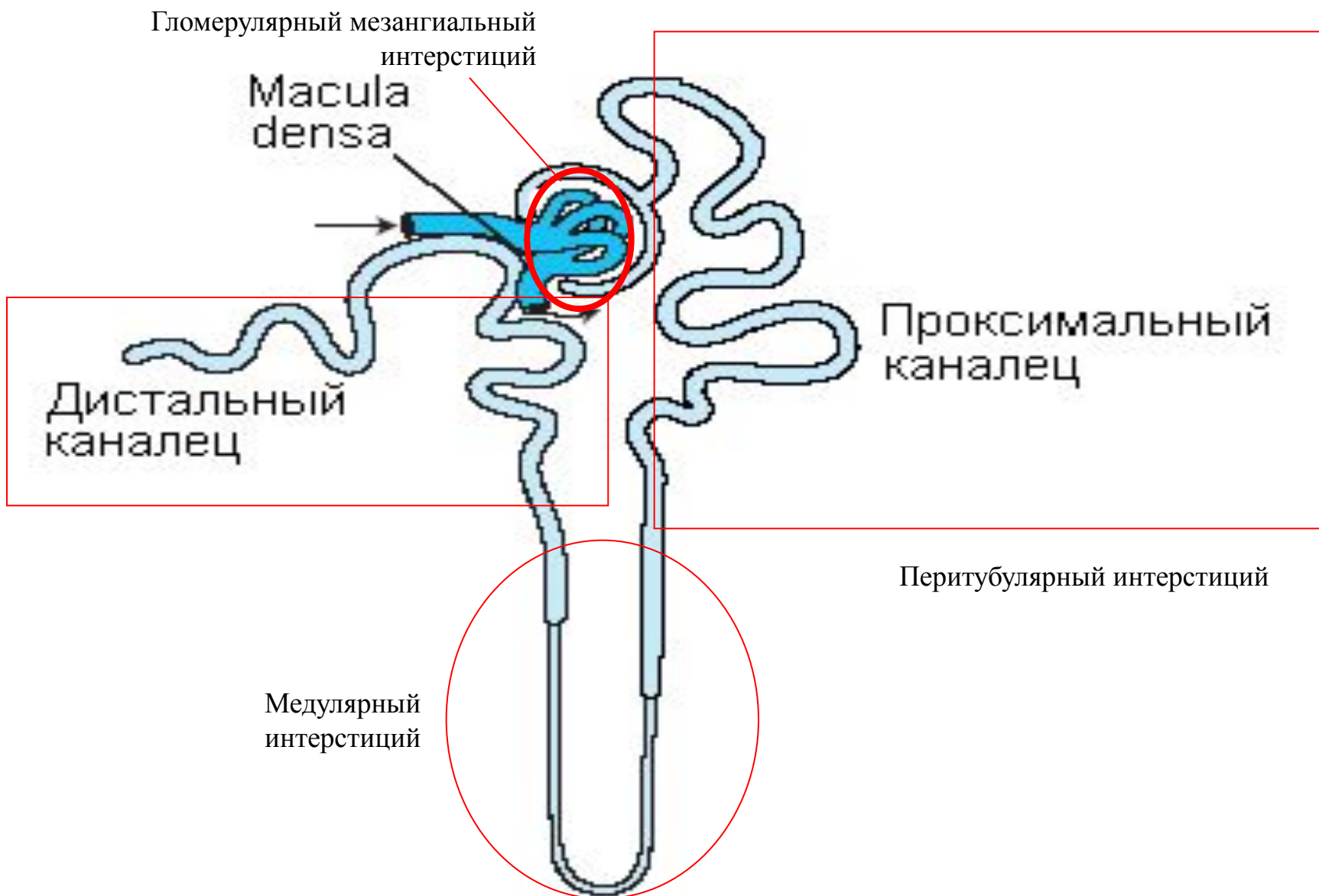
Macula
densa

Дистальный
каналец

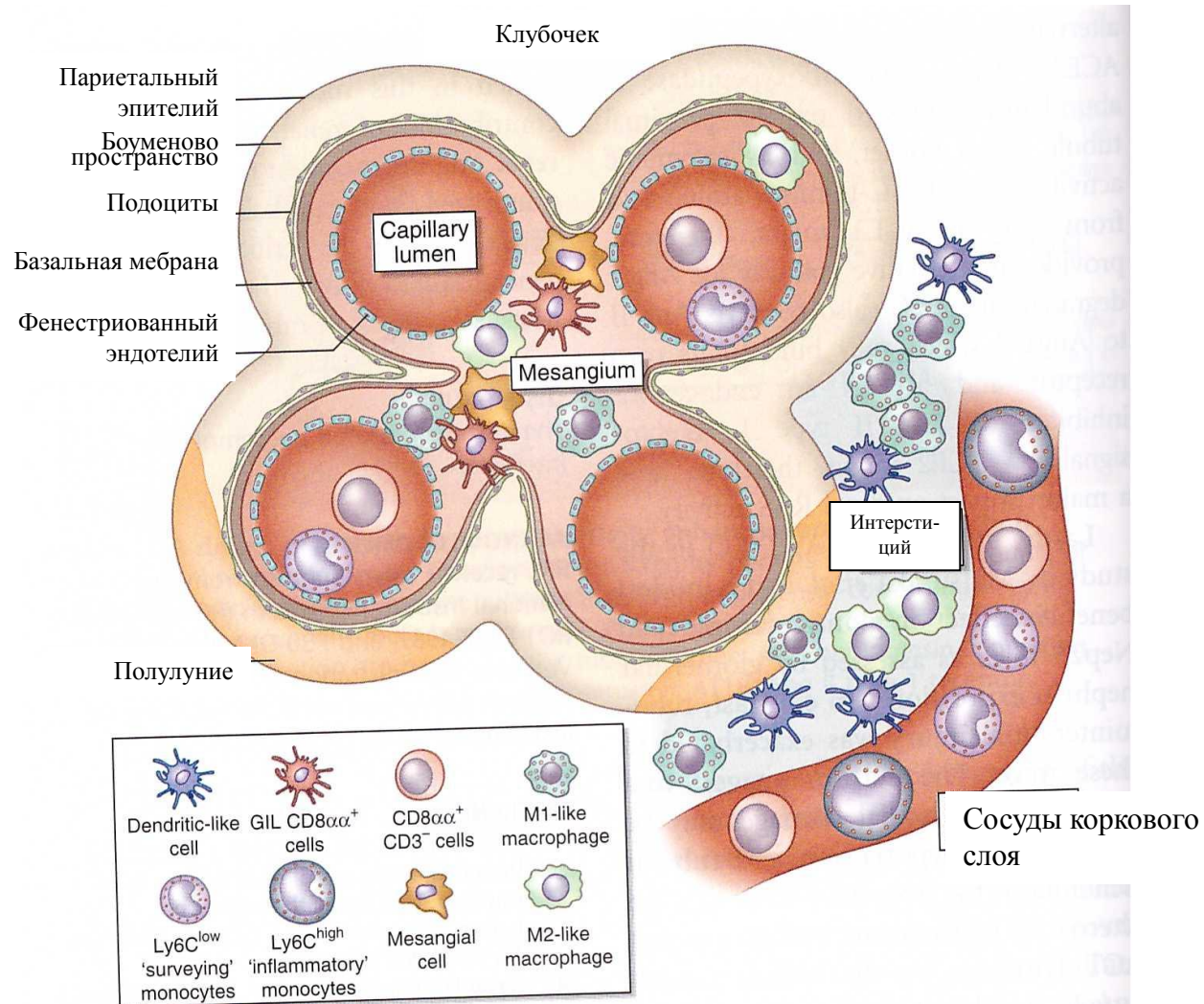
Проксимальный
каналец

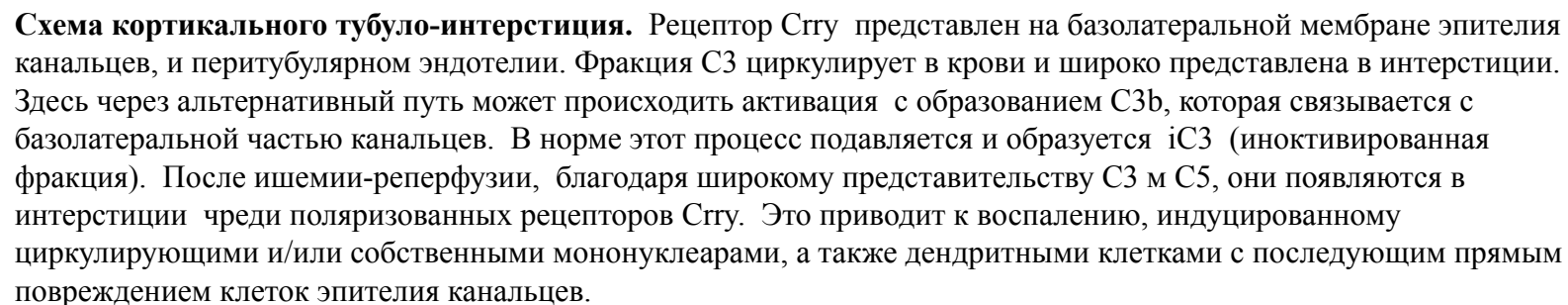
Перитубулярный интерстиций

Медулярный
интерстиций



ТУБУЛОИНТЕРСТИЦИАЛЬНОЕ ПРОСТРАНСТВО

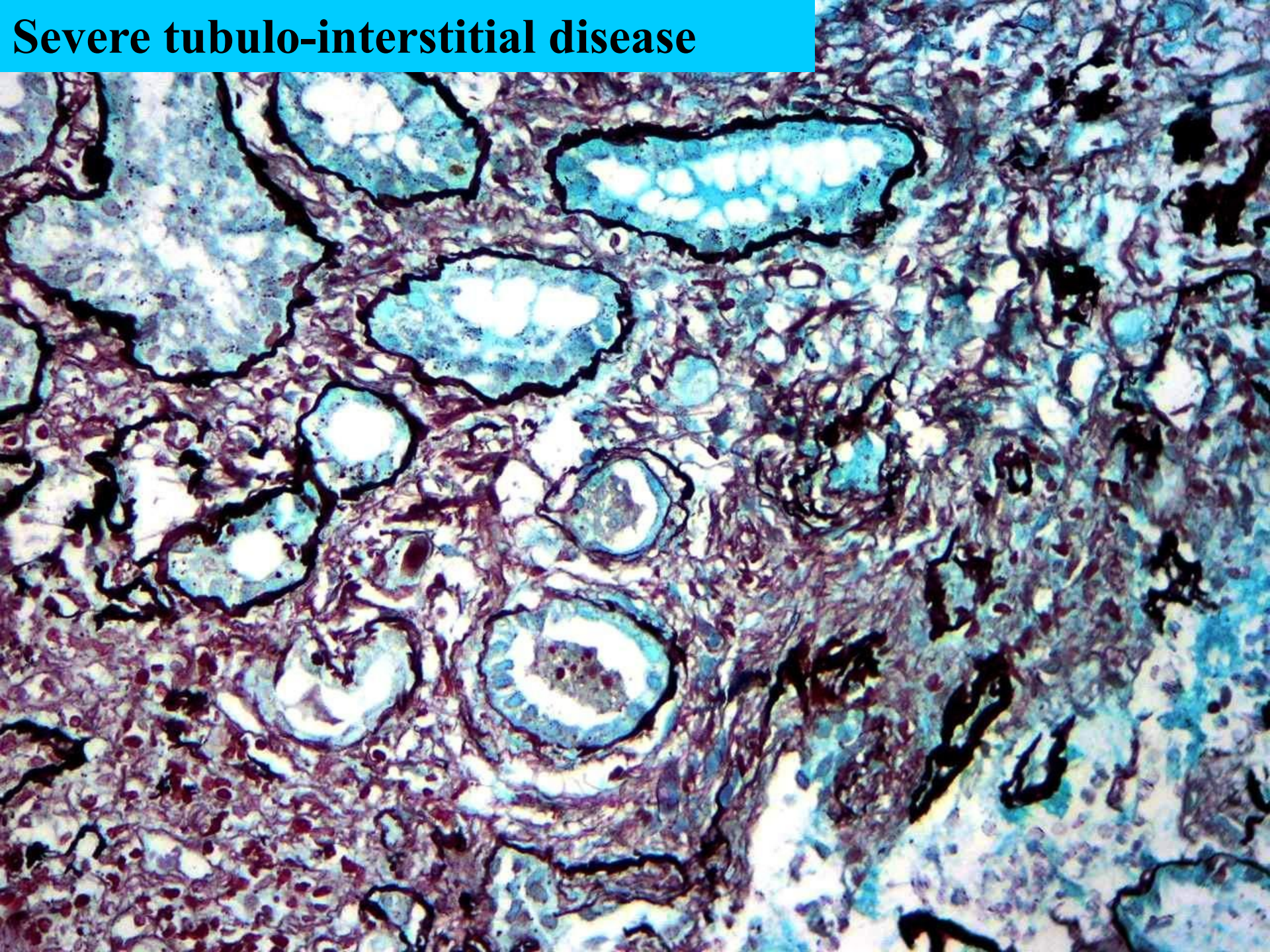




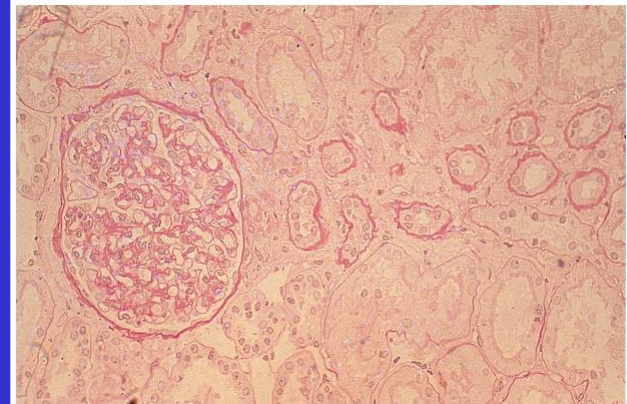
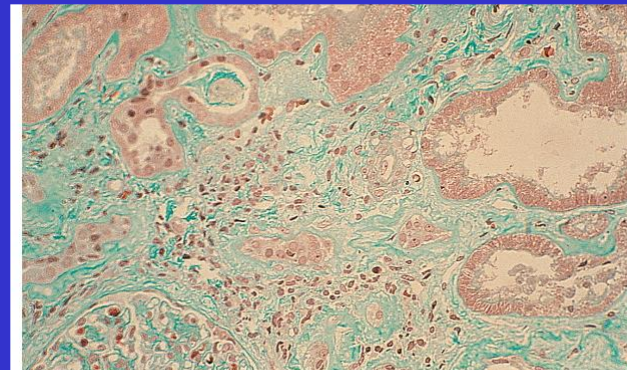
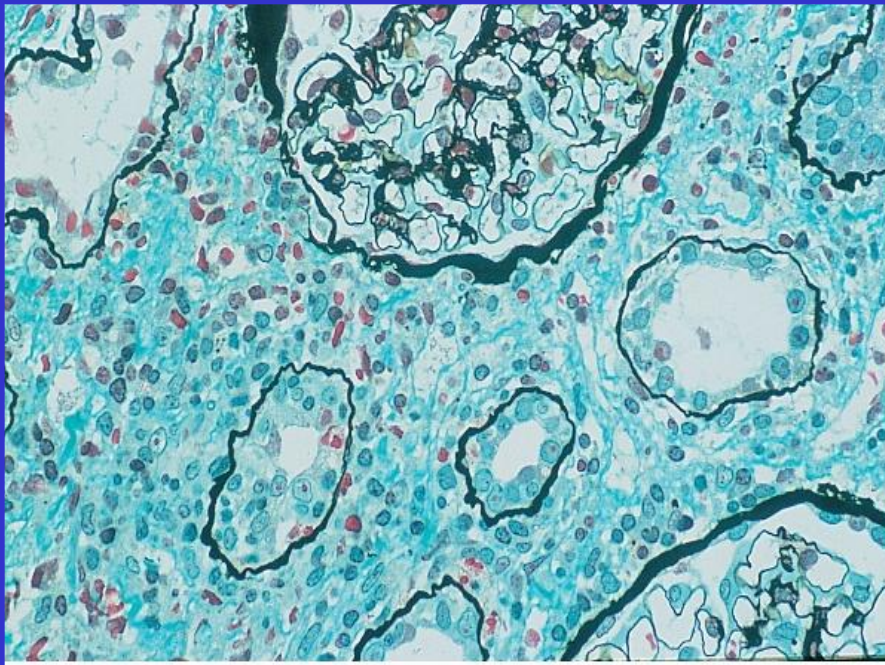
Тубуло-интерстициальные заболевания, ввиду многообразия функций канальцев, сопровождаются широким кругом лабораторной и клинической симптоматики.

Как и гломерулярная патология, первопричиной явных клинических и лабораторных проявлений служат морфологические и функциональные расстройства нефронов.

Severe tubulo-interstitial disease



Морфологически характеризуется инфильтрацией интерстиция воспалительными клетками (Т-лимфоцитами, моноцитами/макрофагами, в меньшей степени плазматическими клетками, эозинофилами, нейтрофилами), часто с отеком, фиброзом и повреждением (тубулит, атрофия) канальцев (тубуло-интерстициальный нефрит)



Большинство специалистов считает, что существует две формы интерстициального нефрита – острая и хроническая.

Некоторые авторы говорят о двух разных заболеваниях, основываясь на отличиях в этиологии. Острый ИН – это **почти всегда** острая аллергическая реакция на какой-то фактор. Хронический ИН полиэтиологичное и, следовательно, более сложное по патогенезу заболевание.

Классификация ТИН (I)

- Острый ТИН (ОТИН)
- Хронический ТИН (ХТИН)

Первичный — воспаление ограничивается, в основном, канальцами и интерстицием при отсутствии или лишь слабым вовлечением в патологический процесс клубочков и сосудов

Вторичный — воспаление ассоциировано с первичным гломерулярным, сосудистым или системным заболеванием

T. Nadasdy a. D.Sedmak Acute a. chronic Tubulointerstitial Nephritis in Heptninstall'Pathology of the Kidney 6-th ed. 2007. p.1083- 1187

КЛАССИФИКАЦИЯ ТИН (II)

ИММУННО-ОПОСРЕДОВАННЫЙ (76,6%)

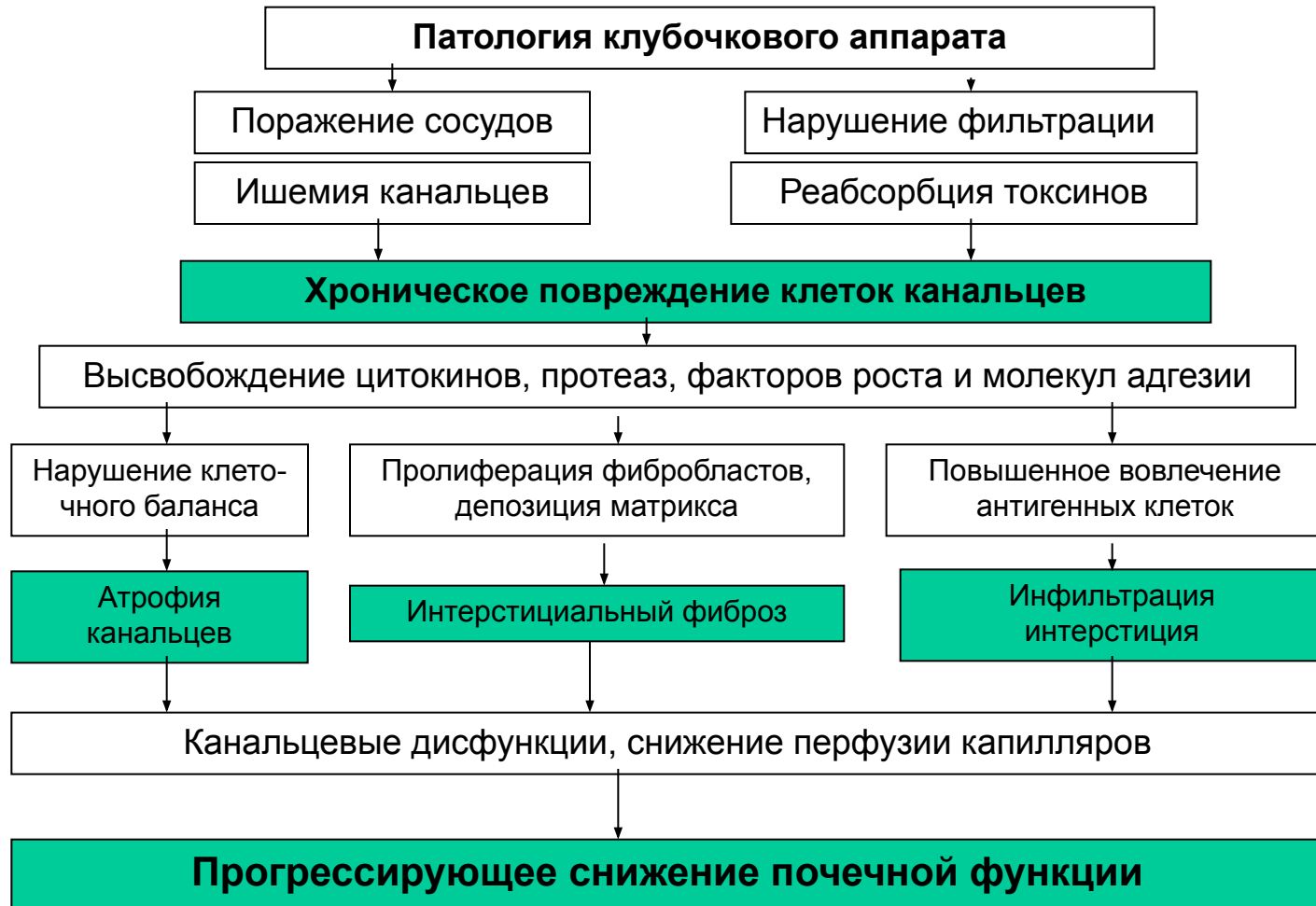
- Лекарственный.
- Сопутствующий иммунопатологическим заболеваниям:
 - ассоциированный с гломерулонефритом: острый ГН, люпус-нефрит, пролиферативные нефриты, включая IgA-нефропатию;
 - не ассоциированный с гломерулонефритом: отторжение трансплантата, саркоидоз, синдром Шегрена, и др.

ИНФЕКЦИОННО-ОПОСРЕДОВАННЫЙ (15,6%)

- **Инфекционный: с присутствием инфекционного агента в почке: истинный бактериальный пиелонефрит.**
- Без инфекционного агента в почке, реактивный, как следствие системной инфекции, вызванной:
 - бактериями – β -гемолитическим стрептококком, легионеллой, бруцеллой, микоплазмой, *Treponema pallidum*, риккетсиями;
 - вирусами: ОРВИ, гриппа, Epstein-Barr, ВИЧ, ЦМВ.

ИДИОПАТИЧЕСКИЙ (7,8%).

Механизм развития ТИН, вызванный первичным поражением канальцев (цветные ячейки) или вследствие патологии клубочков (белые ячейки)



Международная классификация интерстициальных нефритов

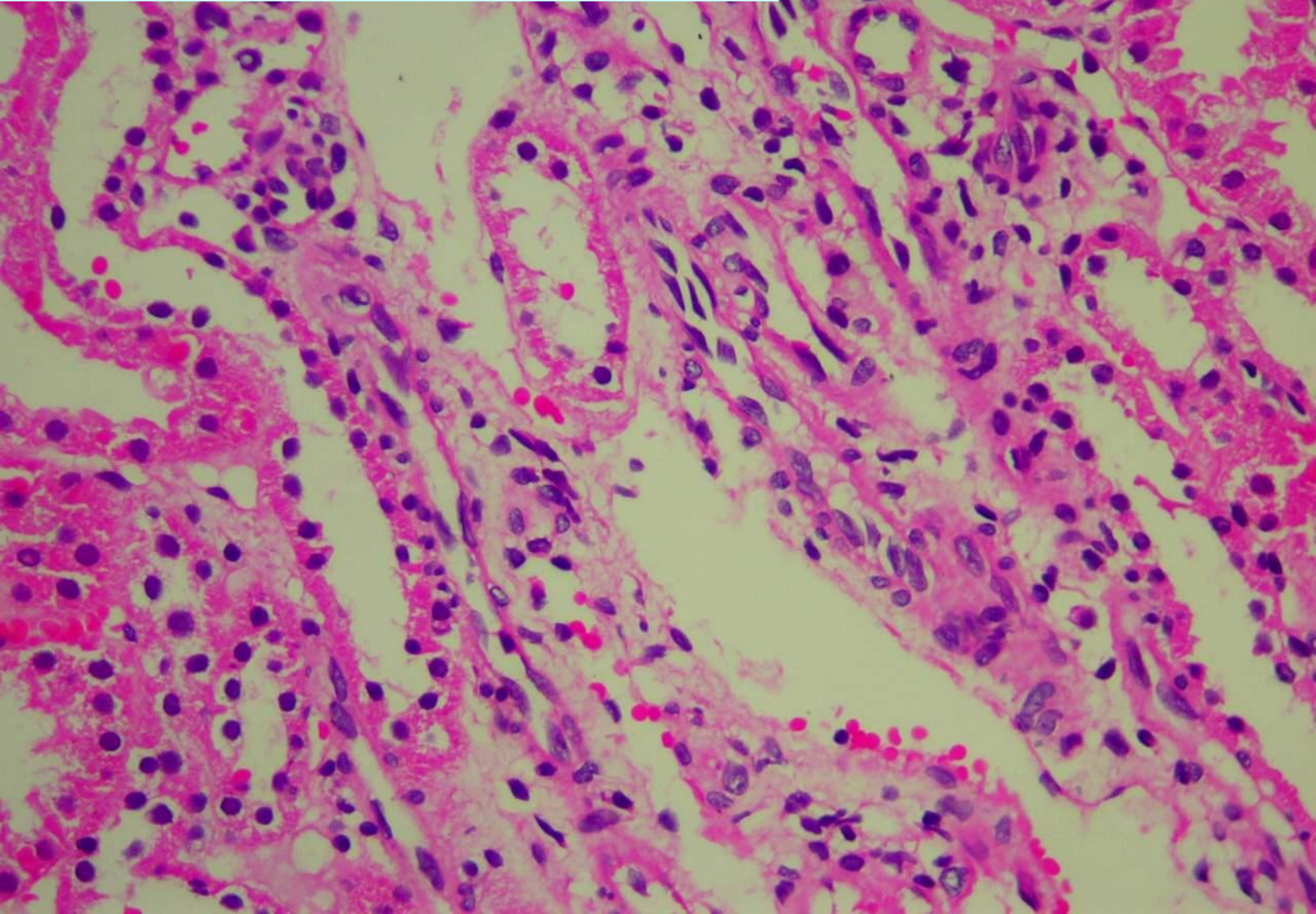
- | | |
|---|--|
| 1. Лекарственные
нефропатии (остр. и хр.) | 1. Антибиотики. 2. НПВП. 3. Анальгетики.
4. Контраст. в-ва. 5. Соли тяж. метал. |
| 2. Инфекции моч. путей | 1. Пиелонефрит. 2. Септицемия с почеч-
ными проявлениями. |
| 3. Аномалии с нарушени-
ем уродинамики | 1. Обструкции мочевых путей. 2. Реф-
люксная нефропатия. |
| 4. Врожденные заболева-
ния почек и моч. путей | 1. Кистозные болезни. 2. Семейные неф-
риты. 3. Медуллярный спонгиоз. |
| 5. Ишемическая б-нь с-ца | 1. Застойная почка. 2. Тубулярный некроз. |
| 6. Иммуно-опосредован-
ные факторы | 1. Системные аутоиммун. б-ни. 2. Гломе-
рулонефриты. 3. Васкулиты. |
| 7. Опухоли | 1. Миелома. 2. Карциномы (ПННП). |
| 8. Метабол. расстройства | 1. Подагра. 2. Амилоидоз. 3. Цистиноз. 4.
Нефрокальциноз. 5. Оксалоз. |

Острый тубуло-интерстициальный нефрит

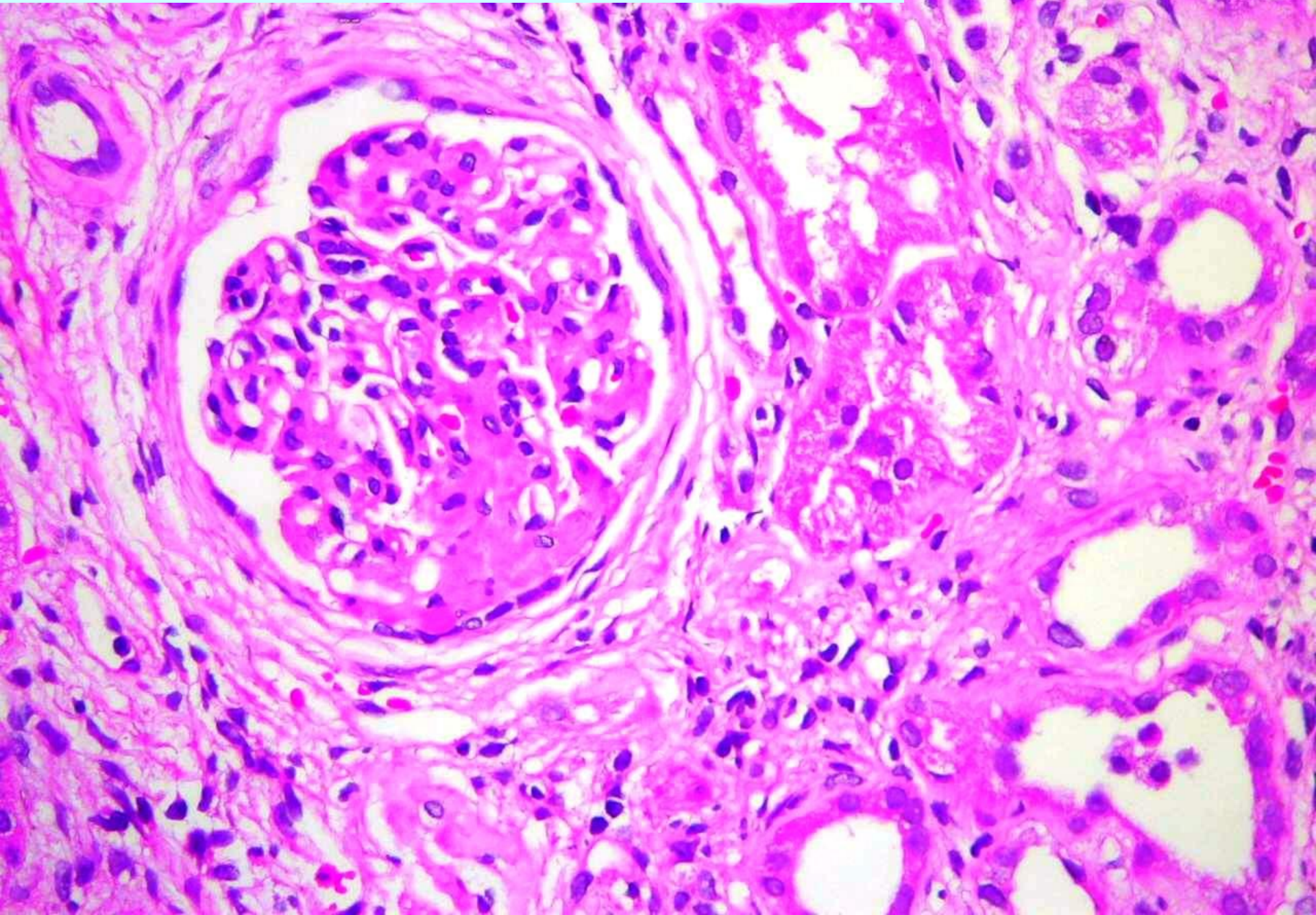
Наиболее часто острый ТИН – внезапно наступившее аллергическое воспаление межуточной ткани почек, характеризующееся отеком и лимфоидной инфильтрацией интерстиция, различным по степени повреждением канальцевых клеток и быстрым снижением почечных функций.

Реже встречается прямое токсическое или ишемическое повреждение почек.

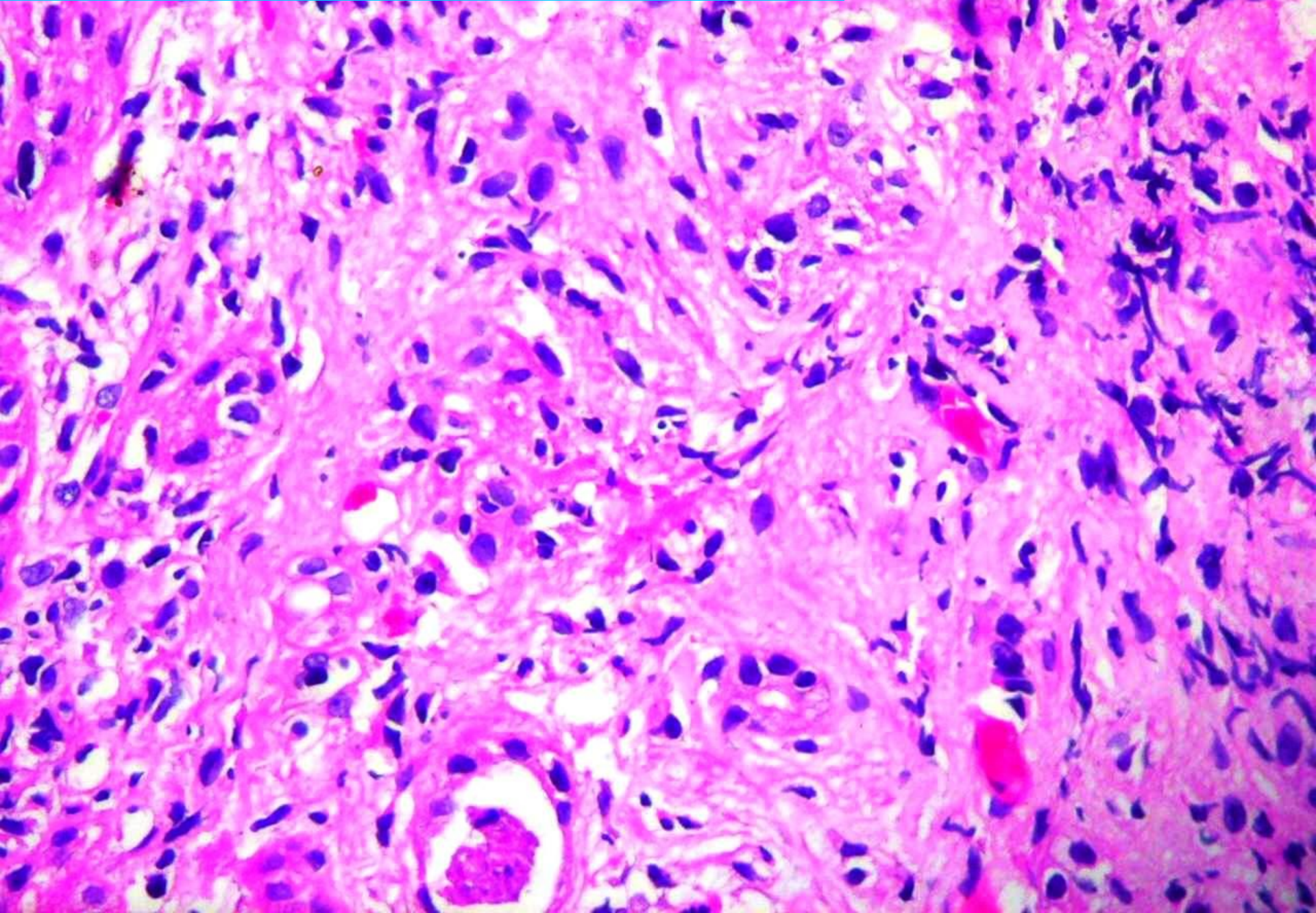
Mild tubulo-interstitial disease



Moderate tubulo-interstitial disease



Severe tubulo-interstitial disease



Острый тубуло-интерстициальный нефрит

Острый ТИН – часто «неолигурическая обратимая острая почечная недостаточность».

Но, не все случаи острого ТИН сопровождаются падением функции почек и, наоборот, – не все случаи ОПН – это тубуло-интерстициальный нефрит. Его доля составляет до 30% всех случаев ОПН. Остальные включают «токсическую почку» и другие понятия.

Проявления «токсической почки» (токсико-инфекционная нефропатия)

- Фон основного заболевания (инфекция с высокой температурой, токсикоз)
- Общий дискомфорт
- Люмбалгия
- Полиурия, потемнение мочи
- Следовая протеинурия
- Возможна микро- или макрогематурия

Этиология острого ТИН

Наиболее частой причиной возникновения острого ТИН являются лекарства:

- антибиотики;
- нестероидные п/воспалительные с-ва;
- анальгетики;
- рентгено-контрастные препараты;
- ингибиторы АПФ;
- барбитураты;
- соли тяжелых металлов;
- продукты распада эндогенного белка при инфекциях и интоксикациях.

Лекарства

Артерии

Артериолы

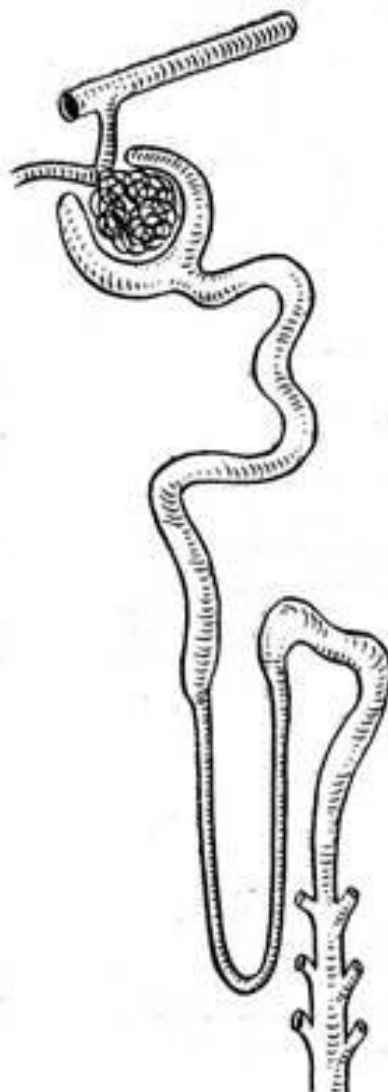
Клубочки

Извитые канальцы

Интерстиций

Собирательные трубочки

Мочеточник



Мышьяк, висмут, соли золота,
лошадиная сыворотка,
йодиды, пропилтиоурацил

Сульфаниламиды,
тиазиды

Гидралазин,
сульфаниламиды

Амфотерецин В,
цефалоридины,
гентамицин,
канамицин,
полимиксин В,
органические
соединения ртути,
метоксифлуран,
сульфат железа,
хинин

Метициллин,
фенацетин,
сульфаниламиды,
бутадион

Ацетазоламид,
сульфаниламиды,
антилейкемические
и антинеопластические
препараты
Метизергид

Яды

Анилин,
мышьяковистый водород,
соединения брома и хлора,
четырёххлористый углерод,
крезол и фенол,
этиленгликоль,
хлористая ртуть,
желтый фосфор,
грибные яды

Гиперурикемия

Лекарственные препараты, вызывающие ОТИН

Antimicrobial agents

Penicillin G* (benzylpenicillin)*
Ampicillin*
 Amoxicillin (amoxycillin)
Methicillin*
 Oxacillin*
 Cloxacillin
 Carbenicillin
 Mezlocillin
 Piperacillin
 Nafcillin
 Aztreonam
 Cefaclor
 Cefamandole
 Cefazolin
 Cephalexin
 Cephaloridine
 Cephalothin
 Cephapirin
 Cephadrine
 Cefixim
 Cefoxitin
 Cefotetan
 Cefotaxime
Ciprofloxacin*
 Norfloxacin
 Pivmidic acid
 Erythromycin*
 Flurithromycin
 Lincomycin
 Tetracycline
 Minocycline
 Spiramycin*
 Gentamicin
 Colistin
 Polymyxin B* (polymyxin B)*
 Vancomycin

Teicoplanin
Rifampin* (rifampicin)*
 Ethambutol
 Isoniazid
 Nitrofurantoin*
Sulfonamides*
Cotrimoxazole*
 Acyclovir (aciclovir)
 Foscarnet
 Indinavir
 Interferon
 Quinine

NSAIDs including salicylates

Aspirin (acetylsalicylic acid)
 Mesalamine (mesalazine, 5-ASA)
 Sulfasalazine
 Diflunisal*
Fenoprofen*
Ibuprofen*
Naproxen
 Benoxaprofen
 Fenbufen
 Flurbiprofen
 Ketoprofen
 Naproxen
 Pirprofen
 Suprofen
Indomethacin*
Tolmetin
Zomepirac
 Sulindac
 Alclofenac
 Diclofenac

Fenclofenac
 Mefenamic acid
 Niflumic acid
Piroxicam*
 Azapropazone
Phenylbutazone
 Phenazone
 Rofecoxib

Antalgics

Aminopyrine
 Antipyrine
 Dipyrone (noramidopyrine metazol)
 Clometacin* (clometazin)*
 Antrafenin
 Floctafenin*
 Glafenin*

Anticonvulsants

Carbamazepine
 Diazepam
 Phenobarbital (phenobarbitone)
Phenytoin*
 Valproic acid (valproate sodium)

Diuretics

Chlortalidone
 Etacrynic acid (ethacrynic acid)
Furosemide* (frusemide)*
 Hydrochlorothiazide*
 Indapamide
 Tienilic acid*
 Triamterene*

Antiulcer agents

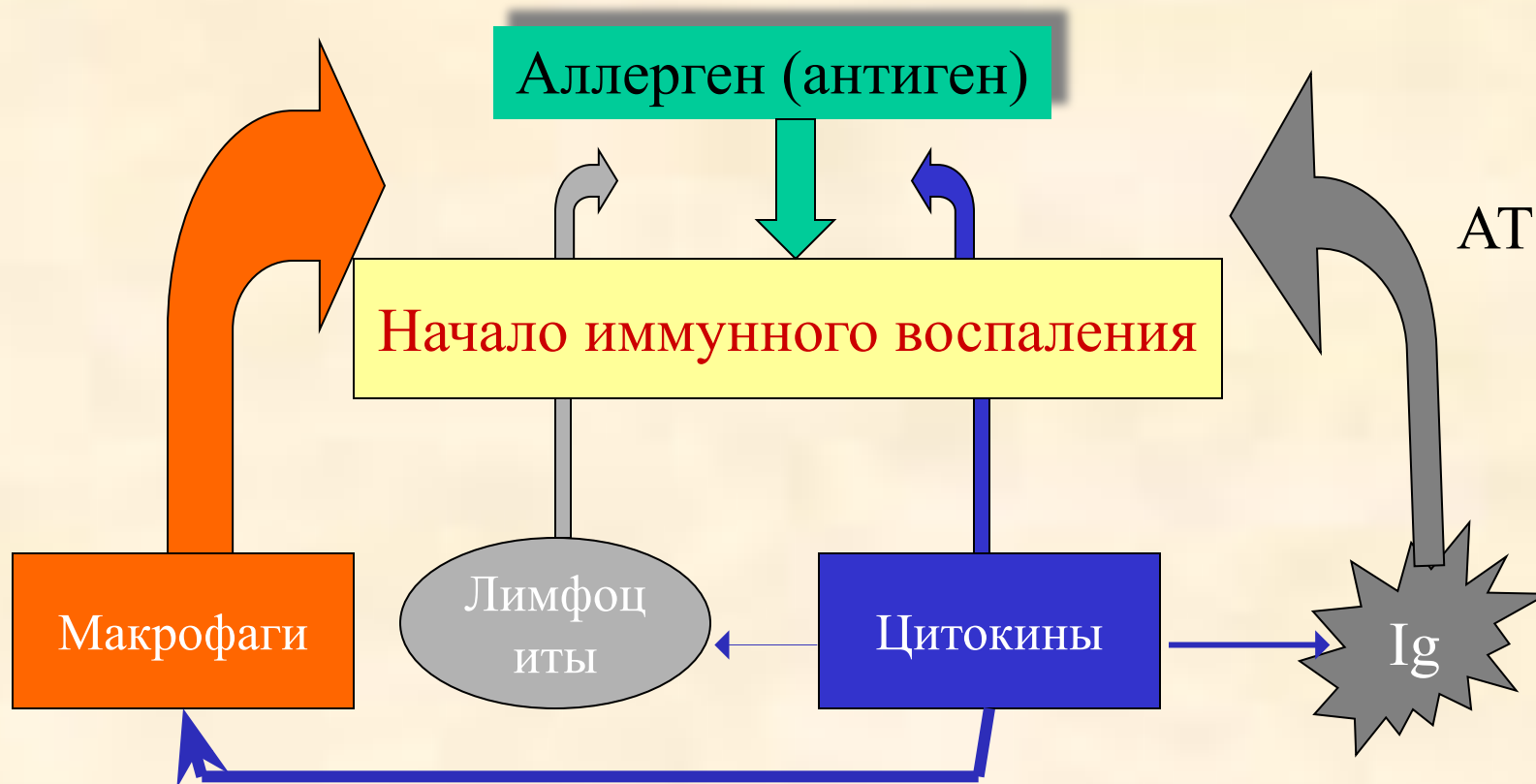
Cimetidine*
 Famotidine
 Ranitidine
Omeprazole

Others

Allopurinol*
 Alpha Methyl dopa
 Amlodipine
 Azathioprine
 Betanidine*
 Bismuth salts
 Captopril*
 Carbimazole
 Chlorpropamide*
 Cyclosporine
 Clofibrate
 Clozapine
 Cyamemazine*
 Cytosine Arabinoside
 Diltiazem
 D-penicillamine
 Fenofibrate*
 Gold salts
 Griseofluvin
 Interleukin 2
 Lamotrigine*
Phenindione*
 Phenothiazine
 Phentermine/
 Phendimetrazine
 Phenylpropanolamine
 Probenecid
 Propanolol
 Propylthiouracil
 Streptokinase
 Sulfapyrazone

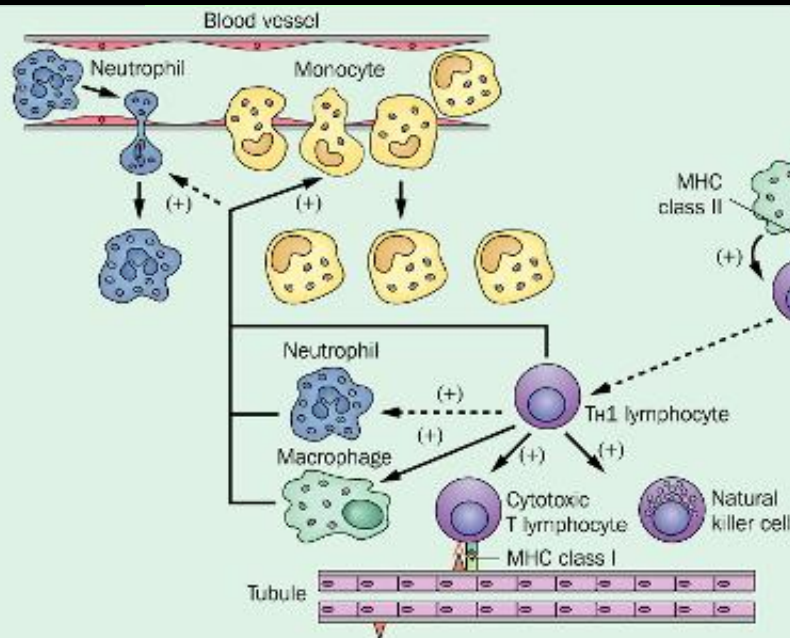
Drugs most commonly involved given in bold; * indicates a drug that can induce a granulomatous form.

Патогенез острого ТИН

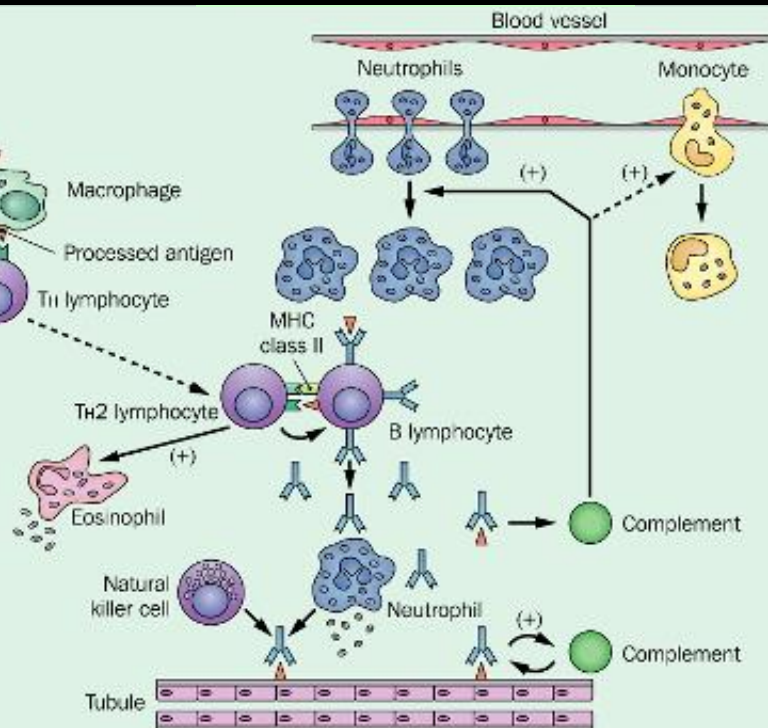


Иммунные механизмы острого интерстициального нефрита

Клеточный иммунитет



Гуморальный иммунитет



Наиболее распространенные причины лекарственного ОТИН

Аллергический ОТИН

1. Антибиотики:

Пенициллины
Циклоспорины
Метициллин
Фторхинолоны

2. Налидиксовая к-та

3. Витамины группы В

4. Антikonвульсанты

Ишемический ОТИН

1. НПВП:

- Индометацин
- Метиндол
- Ибупрофен
- Диклофенак
- Пироксикам

2. Ингибиторы АПФ:

- Капотен
- Каптоприл
- Эналаприл
- Моноприл

Токсический ОТИН

1. Антибиотики:

- Аминогликозиды
- Тетрациклины
- Амфотерицин В

2. Цитостатики:

- Цисплатин
- Циклофосфан

2. Продукты распада эндогенного белка

3. Сульфаниламиды

4. Рентгеноконтрасты

5. Аллопуринол

АФФЕКТОРНАЯ ФАЗА

(фиксация антигена, его распознавание аффе́кторными лимфоцитами, начало формирования иммунного ответа)



РЕГУЛЯТОРНАЯ ФАЗА

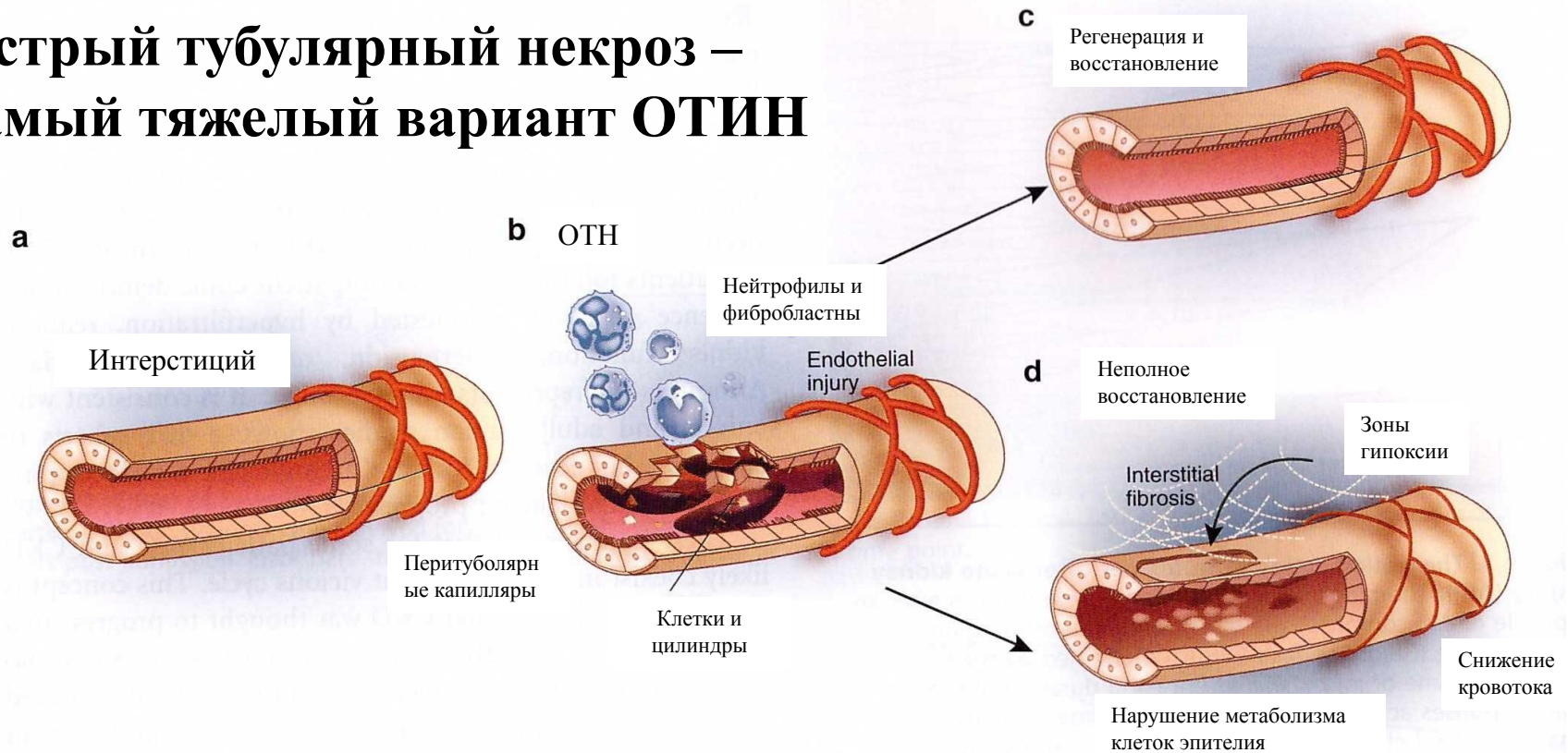
(регуляция интенсивности иммунного ответа)



ЭФФЕКТОРНАЯ ФАЗА

(активация Т-лимфоцитов, образование антител, депози́ция иммунных комплексов)

Острый тубулярный некроз – самый тяжелый вариант ОТИН



Механизмы острого канальцевого некроза при ОТИН. а) нормальный участок канальца с эпителиальными клетками, перитубулярными капиллярами и интерстицием; б) каналец при ОТИН с эпителиальным некрозом, формированием цилиндров с повреждением эндотелия перитубулярных капилляров, миграцией моноцитов и макрофагов в интерстиций; в) восстановление поврежденного эндотелия и эпителия; д) каналец после тяжелого эпизода ОТИН с неполным восстановлением. Эпителиальные клетки с признаками замедленной регенерации и началом склеротических процессов. В интерстиции появились признаки фиброза. Сосудистая сеть вокруг канальцев обеднена. В результате комбинации снижения кровотока и фиброзных участков появляются зоны расширенной гипоксии, что дает толчок для медленного распространения интерстициального фиброза.



Кожные проявления встречаются у 40% больных

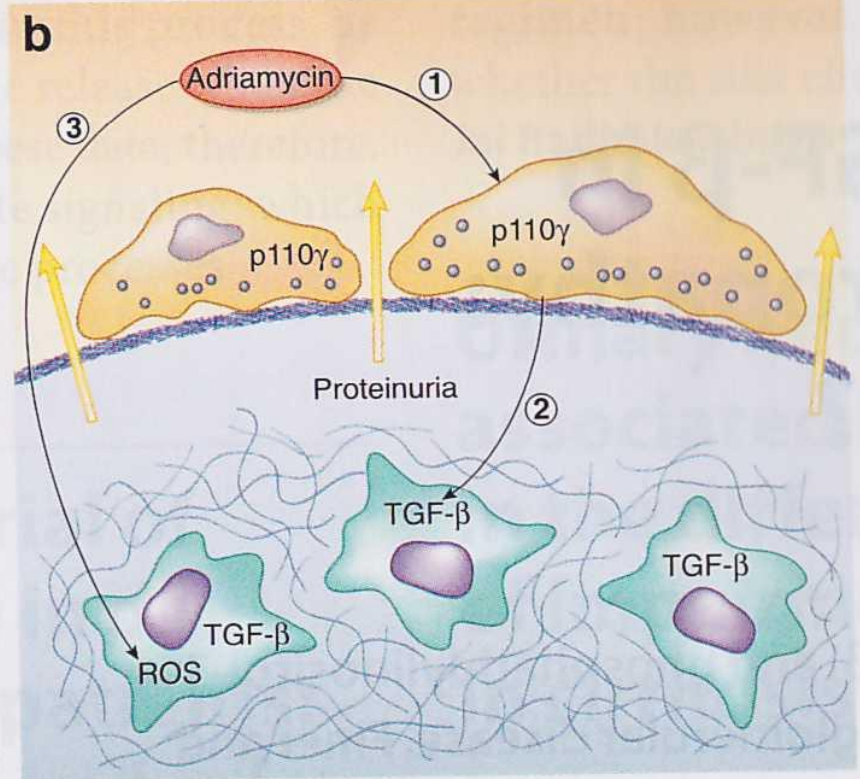
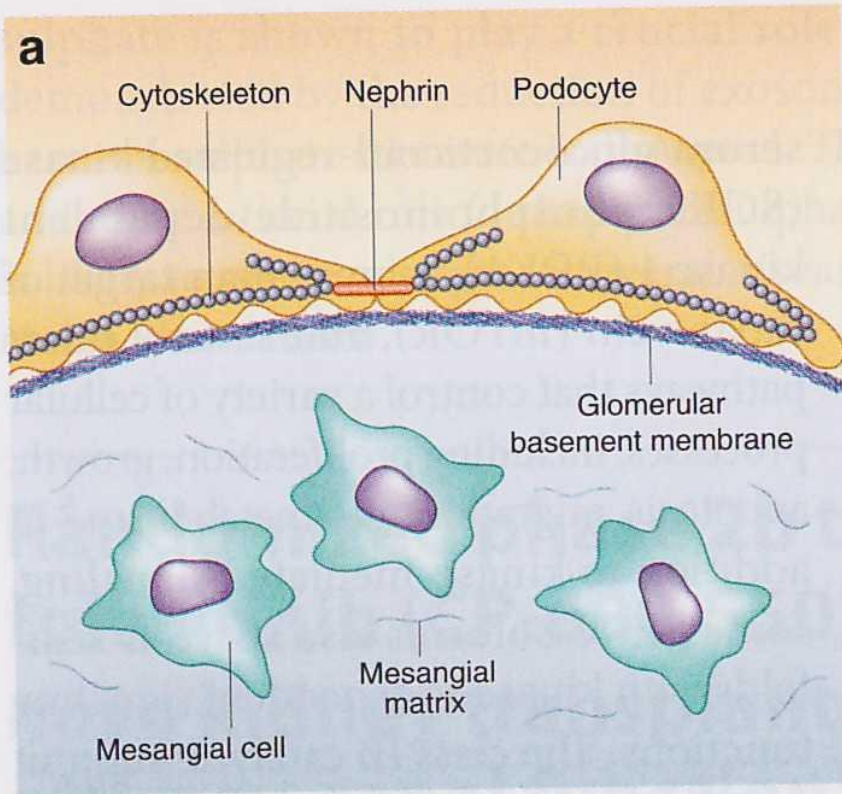
Макропапулярная сыпь у пациента с острой лекарственной нефропатией

Почему аллергические реакции развиваются в почках?

- Высокий уровень кровообращения (25% от сердечного выброса);
- Обилие ферментных систем в канальцах, где проходит реализация транспорта аллергенов;
- Большинство лекарственных препаратов, являющихся аллергенами, выводится из организма почками;
- Генетическая предрасположенность к «ломке» канальцевых структур.

Причины неаллергического острого ТИН

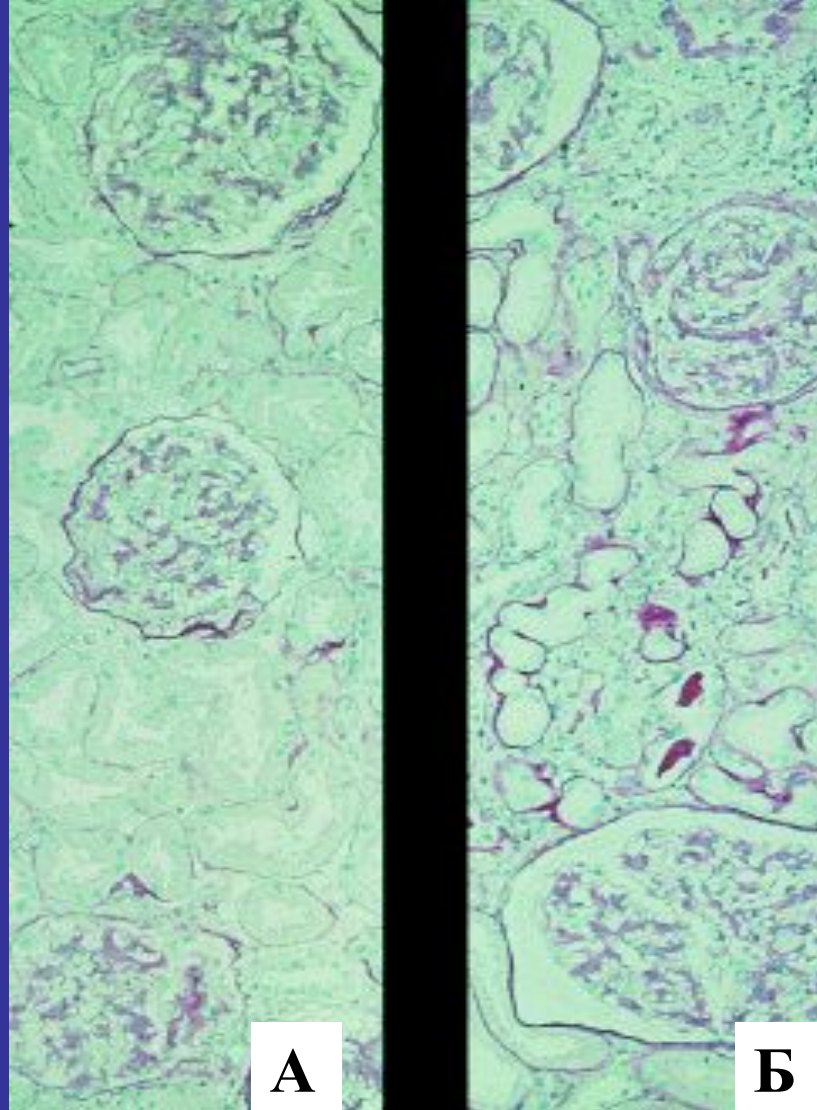
- Прямое токсическое воздействие на тубулярный эпителий (алкоголь, тяжелые металлы, собственный белок и пр.)
- Внезапное нарушение почечного кровотока (гипотония, НПВП, иАПФ и др.);
- Выпадение мочевой кислоты в просвет канальцев при:
 - подагрическом кризе;
 - потреблении большого количества белка;
 - распаде опухолей при химио-лучевой терапии.
- При действии йодсодержащих гиперосмолярных рентгеноконтрастных средств, вызывающих стаз мочи в канальцах.



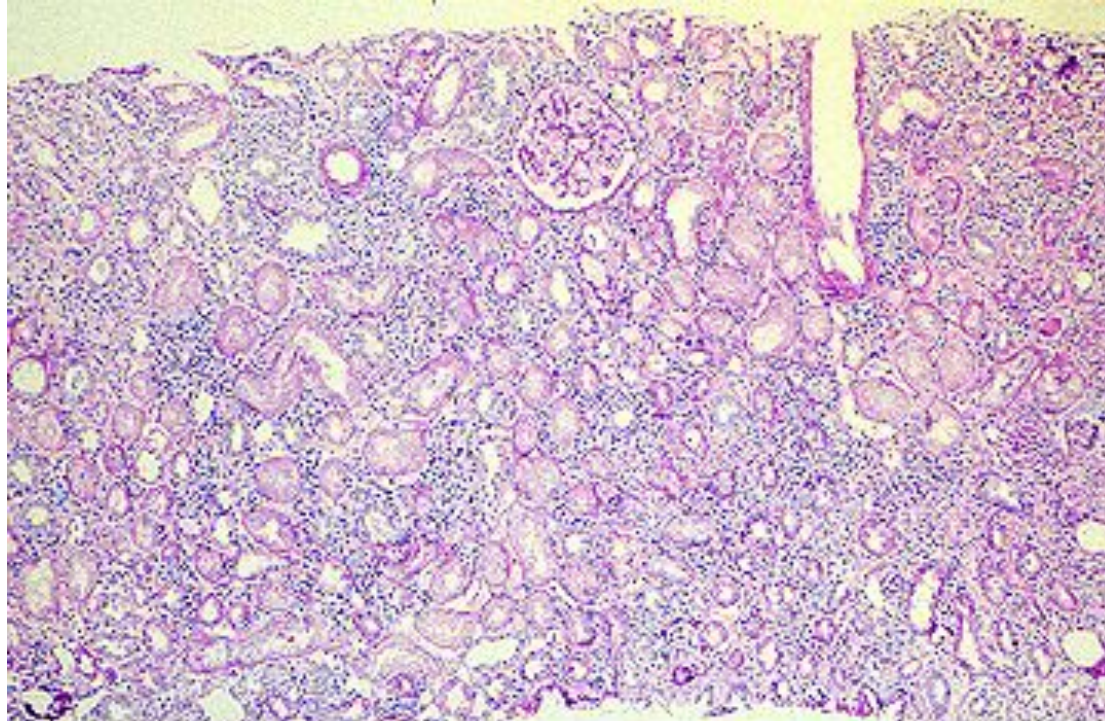
Возможный механизм повреждения клубочков токсинами (антибиотиками). А – нормальная структура почки. В – после назначения адриамицина. Адриамицин и др. антибиотики нарушают синтез изоформы 110 γ белка подоцита с последующей потерей нефрина, дезорганизацией цитоскелета и апоптозом подоцитов (1). Это приводит к протеинурии, дополнительному повреждению почек и росту экспрессии TGF- β (тканевого фактора роста) фибробластов (2). Адриамицин может напрямую действовать на мезангиальные клетки и активировать профиброгенные радикалы кислорода (ROS) (3).

Морфология острого ТИН

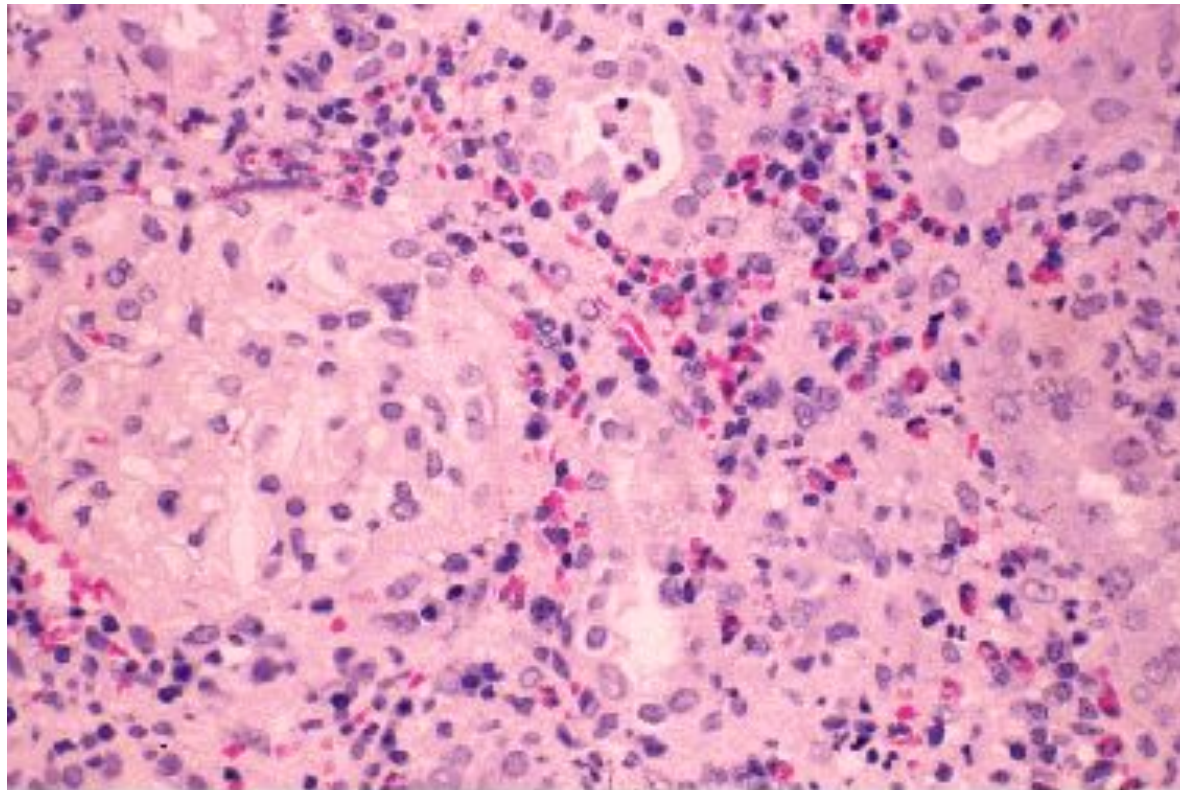
- Отек интерстиция (особенно мозгового вещества);
- Плазмноклеточная инфильтрация (лимфоциты, эозинофилы, макрофаги, нейтрофилы);
- Дистрофия и атрофия канальцев;
- Появление «пенистых» клеток эпителия канальцев;
- Умеренная сегментарная пролиферация мезангиальных клеток клубочков;
- Спадение отдельных капилляров клубочков.



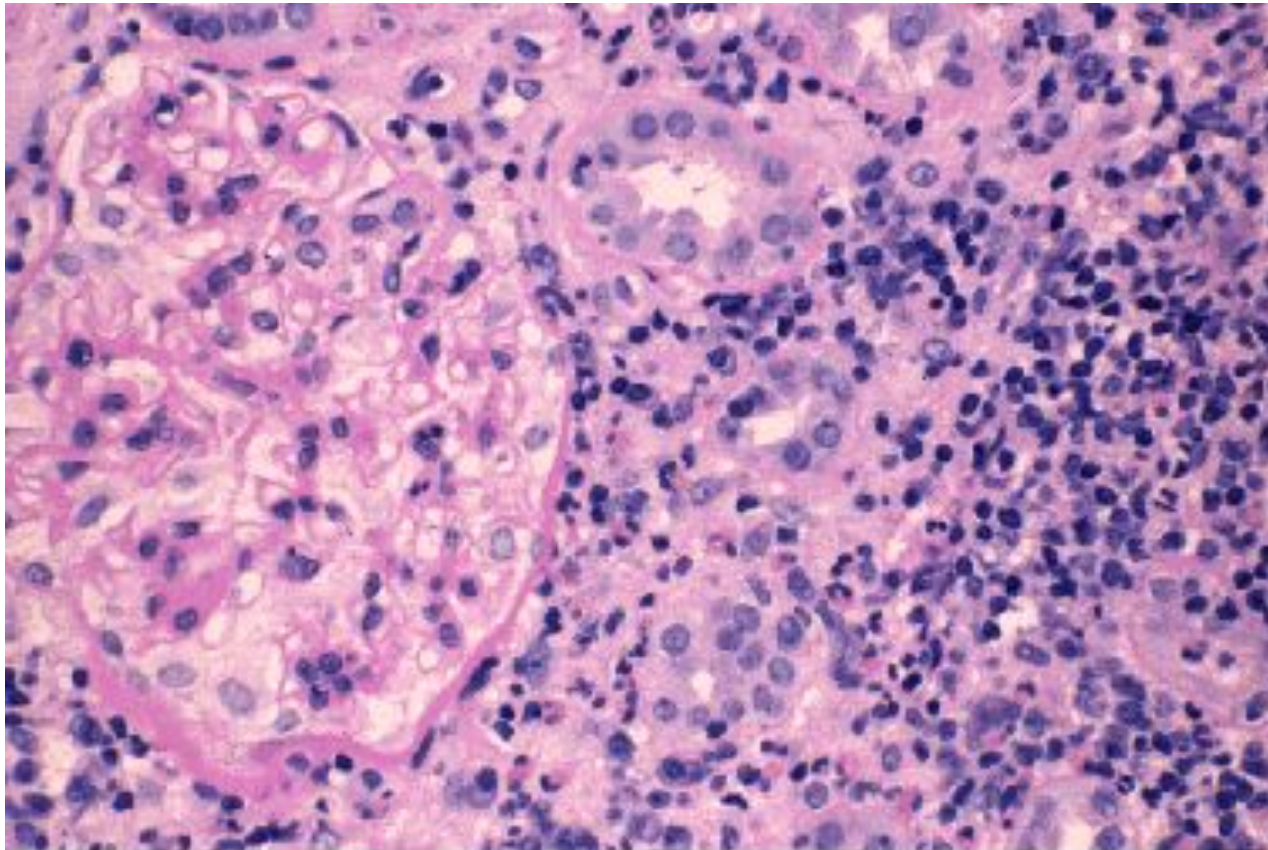
А- больной с МезПГН и тубулоинтерстициальным компонентом, Б – больной с МезПГН (изменения в клубочках схожие)



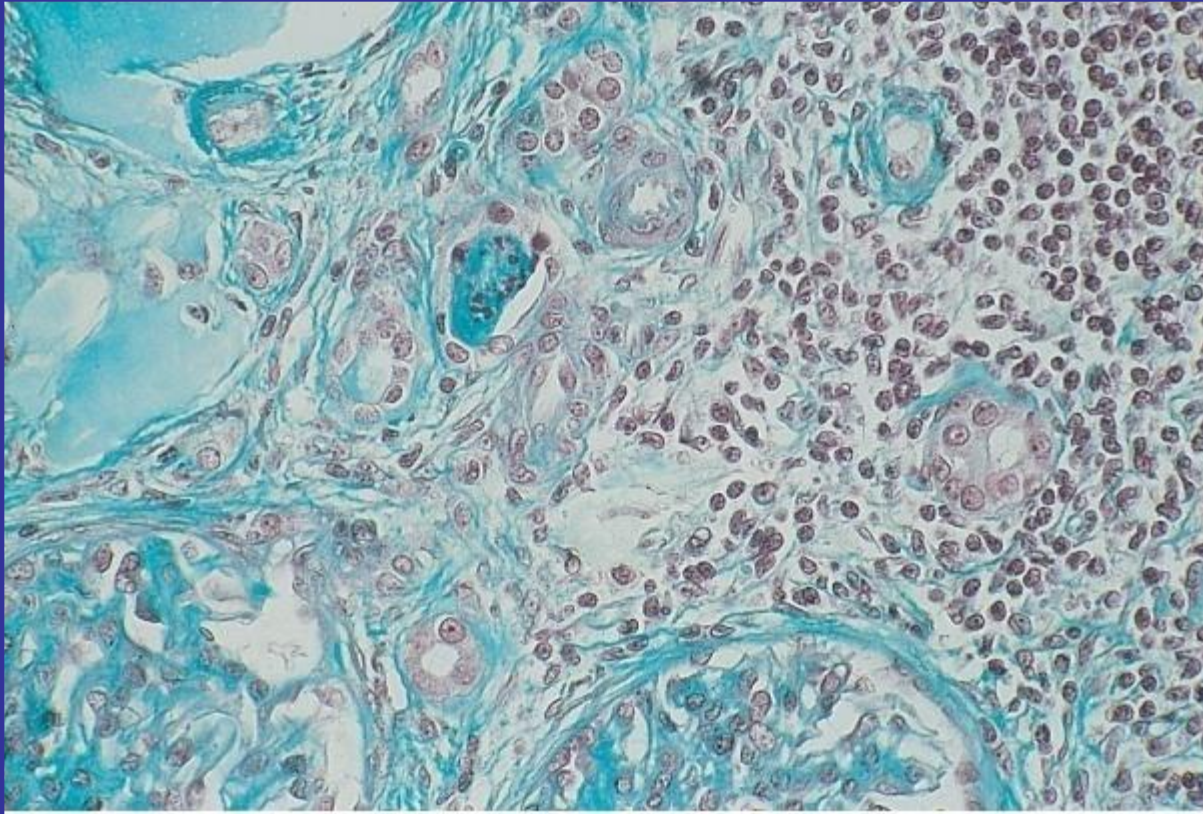
Острый интерстициальный нефрит. Выраженный воспалительный инфильтрат в интерстиции. Виден один нормальный клубочек.



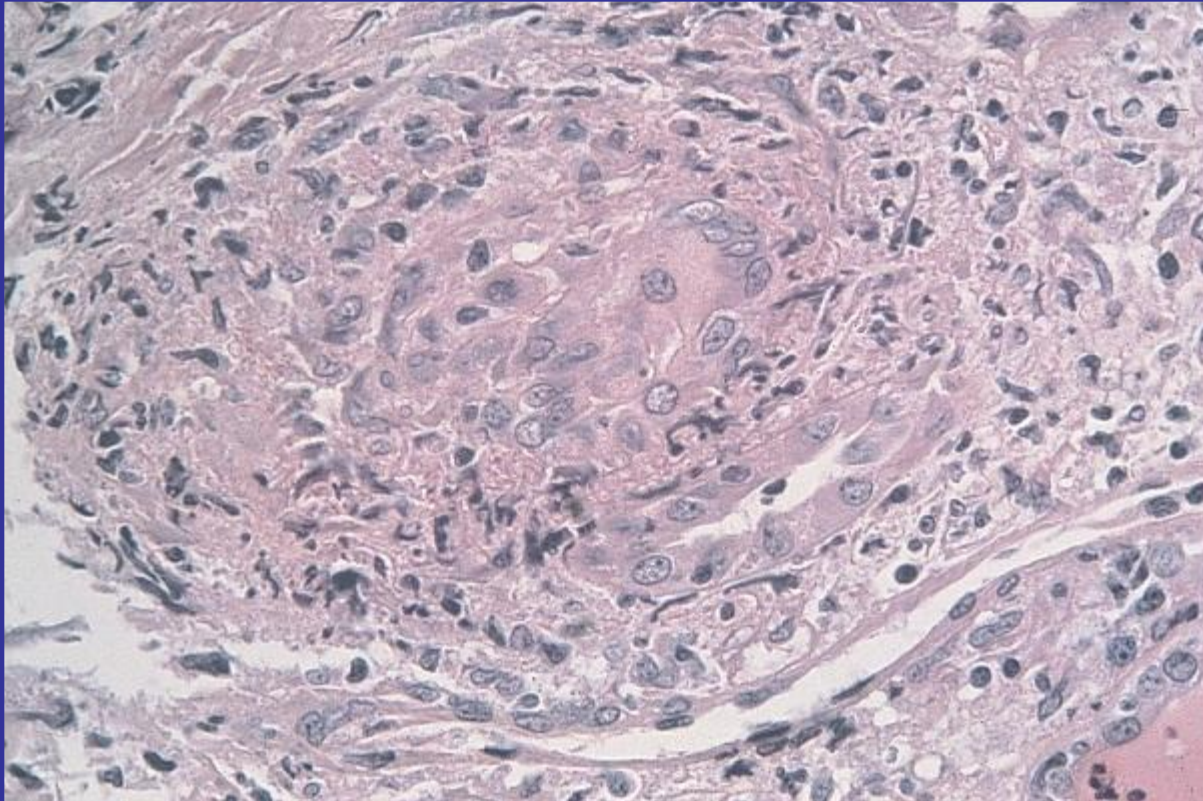
Эозинофилы при остром интерстициальном нефрите.
Виден диффузный воспалительный инфильтрат с
множеством содержащих краску эозинофилов. Слева
неизмененный клубочек.



Острый интерстициальный нефрит. Справа видная воспалительная инфильтрация интерстиция, слева неизменный клубочек.



Инфильтрация мононуклеарами интерстиция при лекарственной нефропатии. Клубочки при этом не изменены



Некоторые препараты (гентамицин и пр.) вызывают формирование интерстициальных гранулем

Клиника острого ТИН

Острый ТИН встречается во всех возрастных группах, однако пожилые люди более склонны к развитию ТИН , т.к. они чаще потребляют лекарственные препараты, у них наблюдаются возрастные изменения в почках, а эндогенные системы детоксикации истощены.

Клиника острого ТИН

Острый ТИН развивается остро, внезапно, в первые дни или даже часы действия аллергического, токсического или гемодинамического фактора.

Для острого ТИН характерна триада признаков:

- лихорадка;
- эозинофилия;
- нарушение функции почек на фоне полиурии (или мочевого синдром).

(У пожилых дополнительно артралгии, высыпания на туловище и конечностях).

Лабораторные признаки острого ТИН

Осадок мочи	Эритроциты, лейкоциты (эозинофилы)
Экскреция белка	<1г/сутки (>1г/сутки при НПВП)
Экскреция Na	Больше 1-2 г/сутки
Дефекты проксим. канальцев	Глюкозурия, бикарбонатурия, фосфатурия, проксимальный тубулярный ацидоз
Дефекты дист. канальцев	Гипокалиемия, потеря Na, дистальный тубулярный ацидоз
Дефекты мозгового слоя	Потеря Na, снижение концентрационной способности, полиурия

Клинико-лабораторные признаки острого ТИН

1. Развитие ОПН чаще в связи с назначением лекарственных препаратов, внезапное развитие ОПН после, во время приема или в первые 2-3 дня приема.
2. Возникновение ОПН на фоне предшествующего заболевания. Не потому, что оно вызывает ОПН, а потому, что является поводом для приема лекарств.
3. Рост уровня креатинина при полиурии, наличие при этом минимального мочевого синдрома.
4. Отсутствие обычных причин ОПН: не было отравлений, сепсиса, аборта и пр.
5. При «банальной» ОПН обычна олигурия и гиперкалиемия, при ТИН они бывают редко.
6. Наличие морфологических признаков. Первый из них — отсутствие некронефроза, отек интерстиция.

Механизмы снижения КФ при ОПН



Michael S. Goligorsky & Wilfred Lieberthal

Диагностика ОПН по Na

Вид	Общий	Метабол изм ВОДЫ	Метаболизм натрия	
ОПН	анализ мочи	U/P osm	Na мочи	FE Na
1. Преренальная	Норма или гиалиновые цилиндры	≥ 1	$< 20 \text{ mmol/l}$	$< 1\%$
2. Ренальная: - кан. некроз	Зернистые и эпителий. цилиндры	≤ 1	$> 20 \text{ mmol/l}$	$\geq 1\%$
- интерст. нефр.	Гематурия, зернист. цилиндры, эозинофилы, протеинурия	≤ 1	$> 20 \text{ mmol/l}$	$\geq 1\%$
- г/нефрит	Гематурия, протеинурия, цилиндры	≥ 1	$> 20 \text{ mmol/l}$	$< 1\%$
- Васкулиты	Норма или гематурия, протеинурия	≥ 1	$> 20 \text{ mmol/l}$	$< 1\%$
3. Постренальная	Норма, пиурия, гематурия	≤ 1	$> 20 \text{ mmol/l}$	$\geq 1\%$

Определение фракционной экскреции натрия (FE_{Na})

$$FE_{Na}(\%) = (U_{Na}/P_{Na}) \times (P_{Cr}/U_{Cr}) \times 100, \text{ где}$$

FE_{Na} – фракционная экскреция Na в %;

U_{Na} – содержание Na в моче в ммоль/л;

P_{Na} – содержание Na в плазме крови в ммоль/л;

U_{Cr} – содержание креатинина в моче в ммоль/л;

P_{Cr} – содержание креатинина в плазме в ммоль/л

В норме, как и при преренальной ОПН, этот показатель меньше 1%, при остром канальцевом некрозе он повышается до 3,5% при олигурии и 2,3% - при полиурии

Лечение острого тубуло-интерстициального нефрита

1. Отмена всех лекарственных препаратов, независимо от заболевания.
2. Для снижения отечности интерстиция – пульс-терапия кортикостероидами в течение 2-4 дней, антигистаминовые препараты парентерально.
3. Компенсация потерь жидкости, калия, натрия и кальция.
4. Компенсация метаболического ацидоза.

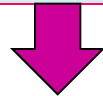
Основные принципы лечения ОТИН

Устранение этиологического фактора



- Отмена лек. средств
- Ликвидация очагов инфекции
- Снижение протеинурии

Коррекция гемодинамики



- Антиагреганты
- Хофитол
- Канефрон
- Водный диурез

Снижение интенсивности воспаления



- Стероиды - пульс
- Антигистаминовые
- Пентоксифиллин
- Хофитол
- Трайкор

Клинический случай №1

Пациент С., 25 лет, поступил в нефрологическое отделение 1-й ГКБ 27.10.2014 г. с жалобами на общую слабость, недомогание, головную боль, интенсивные постоянные боли в пояснице, снижение диуреза.

Анамнез: 16.10.2014 г. появились признаки ОРВИ (высокая температура, насморк, сухой кашель), начал принимать Найз[®] (Нимесулид) в больших дозах, температура спала, но 23.10.2014 г. появились боли в пояснице, снизился диурез (около 400 мл).

23.10.2014 обратился в поликлинику – ан. мочи уд.вес-1025, белок-3 г/л, Эр.-23-35, Л-10-12. УЗИ-без видимой патологии.

Осмотрен терапевтом, д-з – острый нефритический синдром, получил направление к урологу!???...

24.10.2014 г. Уролог (приемный покой 4-й б-цы): - острой урологической патологии нет, рекомендовано принимать Фурамаг и Найз!???

25.10.2014 г. состояние ухудшилось, боли в пояснице усилились, АД-160/100 мм рт.ст., температура нормальная, мочи мало.

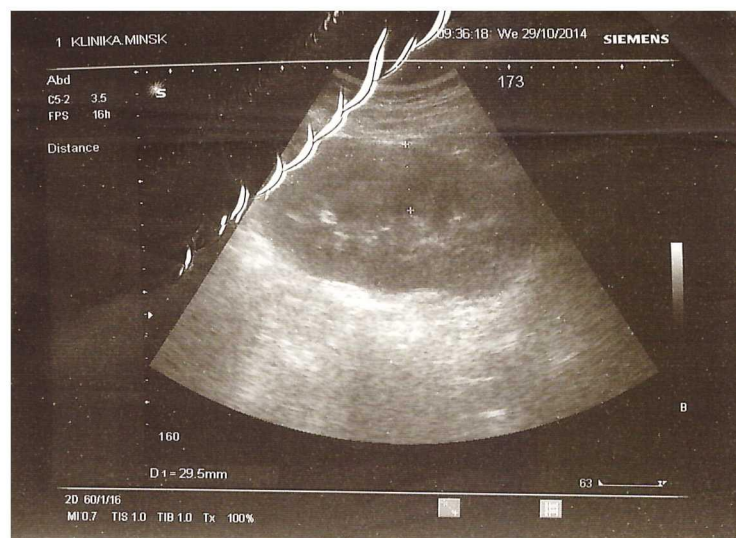
26.10.2014 г. машиной «скорой медицинской помощи» доставлен в приемный покой 1-й больницы г.Минска. Состояние тяжелое, заторможен, жалуется на головную боль, люмбалгию, тошноту. АД-160/100 мм Hg, отеков нет, олигурия.
Ан.крови: Нв-122 г/л, Л- $10,3 \times 10^6$, СОЭ-52 мм/час.

Ан.мочи: уд.вес — м/м, белок- 0,884 г/л, много эпителия, полиморфных клеток и зернистых цилиндров, Л-18-20, Эр.-30-35, слизь+, бактерии+

Биохимия крови: общ.белок – 74,2 г/л, мочевины – 34,5 ммоль/л, креатинин – 1121 ммоль/л, мочевая кислота – 831 ммоль/л, СРБ- 26,6 мг/л, АСТ-87 Е/л, АЛТ-159 Е/л.

КЩС: рН-7,02, ВЕ- -15 ммоль/л, K^+ -6,6 ммоль/л, Na^+ -149 ммоль/л.

УЗИ: почки увеличены в размерах (130х65 мм), паренхима до 26 мм, почечный синус уплотнен, уростаза нет.



Учитывая признаки острого тубуло-интерстициального нефрита и синдрома острого повреждения почек (олигурия, азотемия, гиперкалиемия, ацидоз, АГ, мозговая симптоматика) пациенту 27.10.2014 г. и 28.10.2014 г. в/венно введено по 1 г метилпреднизолона.

Уже через 3-4 часа после первого пульса боли в пояснице исчезли, к утру выделил около 2 л мочи, но азотемия и гиперкалиемия сохранялись и 29, 30 и 31.10.2014 г. проведено 3 сеанса гемодиализа. С 30.10.2014 г. началась полиурия: диурез до 8 л в сутки, что потребовало инфузионной терапии.

При выписке 14.11.2014 г. анализ мочи полностью нормализовался, анализ крови – сохранялся лейкоцитоз ($19,3 \times 10^9$) и СОЭ – 31 мм/час. Биохимия крови: мочевины – 7,4 ммоль/л, креатинин – 130 ммоль/л, мочевая кислота – 389 ммоль/л, K^+ – 4,6 ммоль/л.

РЕЗЮМЕ

Данный случай представляет интерес тем, что причиной развития ОТИН был бесконтрольный прием НПВП, отсутствие должной реакции терапевта поликлиники и уролога приемного покоя 4-й больницы, что привело к неправильной тактике, поздней госпитализации.

Если бы это было сделано своевременно, очевидно, не потребовался гемодиализ со своими опасностями и ограничениями.

Прогноз: неопределенный, т.к. функция почек может полностью не восстановиться. Через 3 месяца пациент должен явиться для повторного исследования.

Клинический случай №2

Больной Н., 73 лет, доставлен во 2-ю городскую больницу с жалобами на интенсивные боли в пояснице справа, сухой кашель, тошноту, частую рвоту, подъем температуры до 38^0 (два дня принимал ибупрофен).

Анамнез: страдает ИБС, фибрилляция предсердий, имеет стойко повышенное АД (150/100 мм Нг), гиперлипидемию в связи с чем принимает энам, фибраты.

При первичном осмотре обратило на себя внимание дегидратация (сухость и дряблость кожи, слизистых), снижение АД до 100/50 мм Нг. Температура тела $38,5^0$.

Общий анализ мочи: уд.вес –1018, белок-0,033 г/л, лейкоциты 5-6, эритроциты –3-5 в п.зр.

Общий анализ крови: Нв-118 ед, Л- $7,4 \times 10^9$, э-3%, п-10%, СОЭ-40 мм/час.

Посев мочи: роста культуры нет.

Биохимический анализ крови: обратило на себя внимание **повышение мочевины до 12 ммоль/л, креатинин 0,123 ммоль/л,** общий белок 70 г/л, СРБ+++, СКФ-88 мл/мин, Na-122 ммоль/л, К-3,8 ммоль/л, Са-1,13 ммоль/л

**Какой возможен предварительный
диагноз?**

Возможно обсуждать:

- пневмония?**
- МКБ (почечная колика)?**
- пиелонефрит?**
- паранефрит?**
- сердечно-сосудистая недостаточность?**
- острая почечная недостаточность?**
- острый аппендицит (ретроцекальный)?**

**Какие дополнительные методы
исследования следует
использовать?**

- Р-графия (томография) легких
- УЗИ органов забрюшинного пространства
- Томография почек и забрюшинного пространства
- Сцинтиграфия или ренография
- Обзорная и экскреторная урография
- Пункционная нефробиопсия

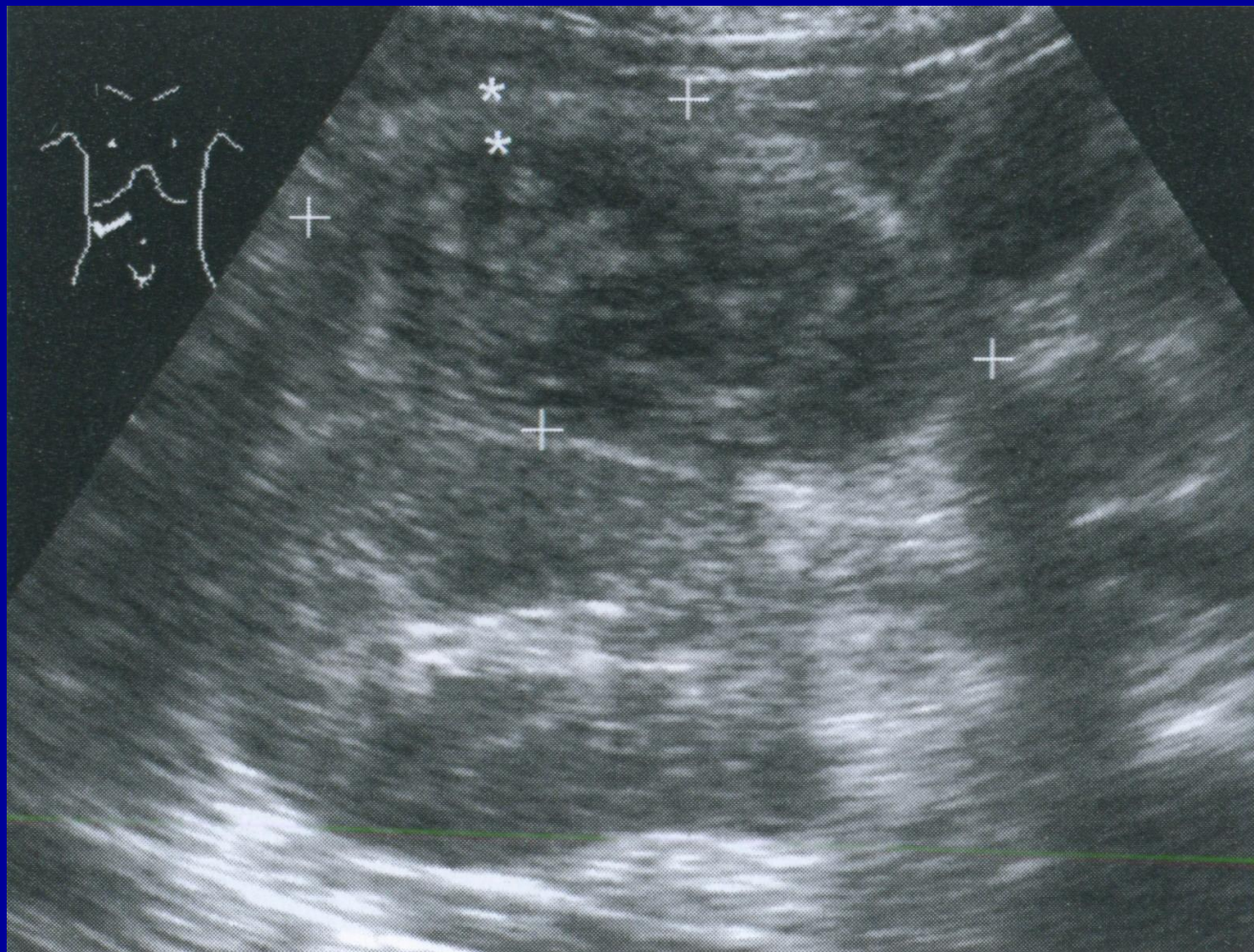
Обзорная урограмма: явления остеохондроза, нечеткая линия правой поясничной мышцы, сколиоз в правую сторону.

Р-скопия легких — тяжистые корни, гипертрофия левого желудочка

РРГ: нарушений СЭФ нет.

УЗИ: почки равновелики, контуры четкие, паренхима и почечный синус не изменены, уростаза нет.

Но!



При УЗИ выявлен абсцесс правой поясничной области (за почкой), больной переведен в урологическое отделение 4-й больницы, где гнойник вскрыт и дренирован.

После вскрытия (на следующие сутки) АД-120/70 мм Нг, температура $37,6^0$, диурез 1,6 л, моча светлая. По дренажу скудное гнойное отделяемое.

Антибактериальная терапия эмпирически (до результатов посева гноя из раны): цефтриаксон 2 г/сутки, ванкомицин 1,5 г/сутки.

Через два дня: посев мочи стерил.

Посев из раны: *Staphylococcus aureus*, слабо чувствительный к ванкомицину, пенициллину, цефалоспорином, фторхинолонам.

После консультации с клиническим фармакологом цефтриаксон и ванкомицин отменены и назначен ампициллин внутривенно по 2 г 4 раза в сутки и офлоксацин (Таривид®) по 400 мг внутривенно 2 раза в сутки.

Дополнительно: внутрь фенофибрат, парацетамол, поливитамины.

На четвертый день после операции биохимический анализ крови показал подъем мочевины до 18 ммоль/л, креатинина – до 0,23 ммоль/л при суточном диурезе 900 мл. АД- 110/70 мм Нг, слабость, тошнота.

Начаты внутривенные инфузии изотонического NaCl с пентоксифиллином, 5% раствора глюкозы, активированный уголь внутрь.

На шестой день после операции состояние больного тяжелое, температура $37,8^0$ - 38^0 , АД – 100/60 мм Нг , пульс 88 уд/мин. **На коже лица и живота появилась макропапулярная эритематозная сыпь.** Отеков, абдоминальной и неврологической симптоматики нет. Диурез 2,3 л/сутки.

Общий анализ крови: Нв-98 г/л, лейкоциты- $7,4 \times 10^9$, эозинофилы-3%, тромбоциты- 381×10^9 .

Биохимический анализ крови: Na-138 ммоль/л, К-4,2 ммоль/л, Cl-106 ммоль/л, мочевины 18 ммоль/л, креатинин-0,34 ммоль/л.

УЗИ: почки незначительно увеличены, признаков нарушений уродинамики нет.

Ваш диагноз.

Причины ухудшения состояния больного?

Можно предполагать:

- септицемия, септикопиемия?
- интерстициальный нефрит?
- острая почечная недостаточность?

Что делать дальше?

1. Усиливать антибактериальную терапию?
2. Проводить экстракорпоральную детоксикацию (какую?).
3. Наблюдать?
4. Отменять нефротоксичные средства?

Отмены все лекарственные средства потенциально нефротоксичные (ампициллин, таривид, фенофибрат, парацетамол).

В/венно введен 1 г метилпреднизолона, продолжены ежедневные инфузии трентала по 300 мг.

На второй день отмечены нормализация температуры, исчезновение сыпи, снижение мочевины до 8,9 ммоль/л, креатинина до 0,18 ммоль/л.

Выписан через две недели с нормальными показателями азотемии, легкой степенью анемии (109 г/дл), минимальным мочевым синдромом.

РЕЗЮМЕ

Пациент имел неблагоприятный фон для развития почечной патологии (ишемическая нефропатия: атеросклероз, АГ, НПВП). Назначение антибактериальных препаратов (ванкомицин?) вызвало токсические изменения канальцев (полиурия) и клубочков (азотемия), интерстициальный отек (УЗИ).

Применение противовоспалительных и мембраностабилизирующих средств, отмена нефротоксических препаратов привела к быстрому восстановлению функции почек.

Хронический ТИН

Хронический тубуло-интерстициальный нефрит – заболевание почек токсической, гемодинамической или аллергической природы, связанное с длительным воздействием этиологических факторов.

«...Хронический ТИН – сфокусированная в почках лекарственная болезнь...».

Этиология хронического ТИН

Первичные	Вторичные
<i>Анальгетическая нефропатия</i>	<i>Гломерулонефриты</i>
<i>ПМР и рефлюксная нефропатия</i>	<i>Диабет</i>
<i>Хроническая обструкция</i>	<i>Артериальная гипертензия</i>
<i>Серповидно-клеточная нефропатия</i>	<i>Поликистоз почек</i>
<i>Метаболические нефропатии ($\downarrow K^+$, $\uparrow Ca^{2+}$)</i>	<i>Пожилый возраст</i>
<i>Уратная нефропатия</i>	<i>Ожирение</i>
<i>Соли тяжелых металлов (кадмий, ртуть, свинец)</i>	<i>Прогрессирование всех болезней почек</i>
Иммуноопосредованные:	
<i>- волчанка, б-нь Шегрена</i>	
<i>Саркоидоз</i>	
<i>Нефропатия китайских чаев</i>	
<i>Балканская нефропатия</i>	
<i>Облучение</i>	
<i>Трансплантат: хроническое отторжение, циклоспорин, такролимус</i>	
<i>Идиопатическая</i>	

Этиология хронического ТИН

- Лекарственные средства
- Нарушения уродинамики в почках
- Метаболические расстройства
- Факторы питания (алкоголь, консерванты, однообразная мясная пища, китайский чай и пр.)
- Профессиональная вредность
- Экологические факторы (ультразвук, токи СВЧ, лучевое воздействие и пр.)

Этиологические факторы ХТИН

Первичные

- Анальгетическая нефропатия
- Рефлюксная нефропатия
- Хроническая обструкция
- Серповидно-клеточная нефропатия (гипоксия)
- Метаболическая ($K^+ \downarrow$, $Ca^{++} \uparrow$) нефропатия (синдром Гительмана, аденома ПЩЖ, б-нь Педжета)
- Подагрическая нефропатия
- Тяжелые металлы (кадмий, свинец, ртуть)

Вторичные

- Гломерулонефриты
- Диабет
- Артериальная гипертензия
- Поликистоз почек
- Пожилой возраст
- Ожирение
- Быстрое прогрессирование всех почечных заболеваний

Этиологические факторы ХТИН

Иные, в том числе иммуно-опосредованные

- Волчанка, болезнь Шегрена;
- Саркоидоз;
- Китайского чая нефропатия;
- Балканская нефропатия;
- Лучевая болезнь;
- Трансплантация: хроническое отторжение,
циклоспориновая нефропатия, такролимусная
нефропатия;
- Идиопатическая нефропатия.

**Начальные почечные
изменения**



Инфильтрация интерстиция



Интерстициальный фиброз/атрофия канальцев



Облитерация капилляров клубочков



Атрофия канальцев



Атубулярные клубочки



**Тубуло-гломеруляр-
ный рефлюкс**



Падение СКФ

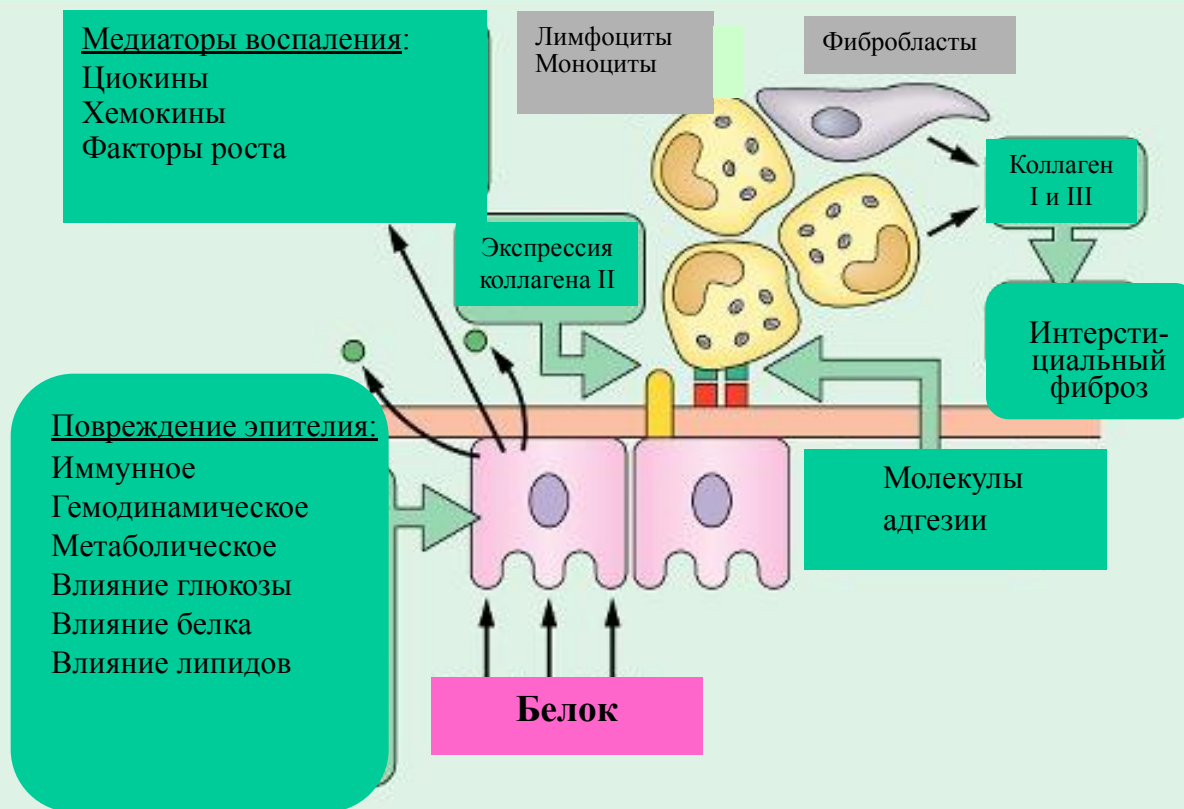


Прогрессирование ХПН

Особенности течения хронического тубуло-интерстициального нефрита

- Нет четкого начала процесса (кроме ОТИН)
- Длительное течение
- Невыраженность симптоматики
- Недомогание
- Полиурия и полидипсия
- Лабораторные изменения в поздних стадиях

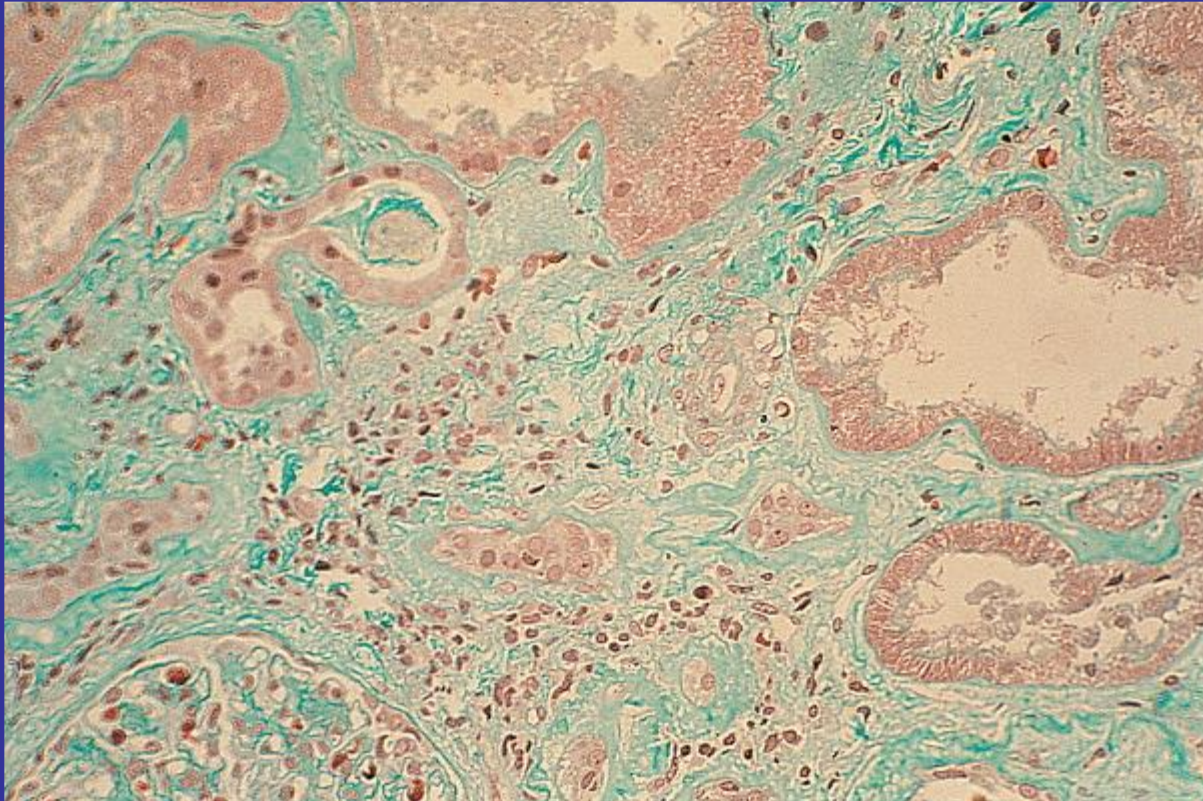
Развитие тубулоинтерстициального фиброза



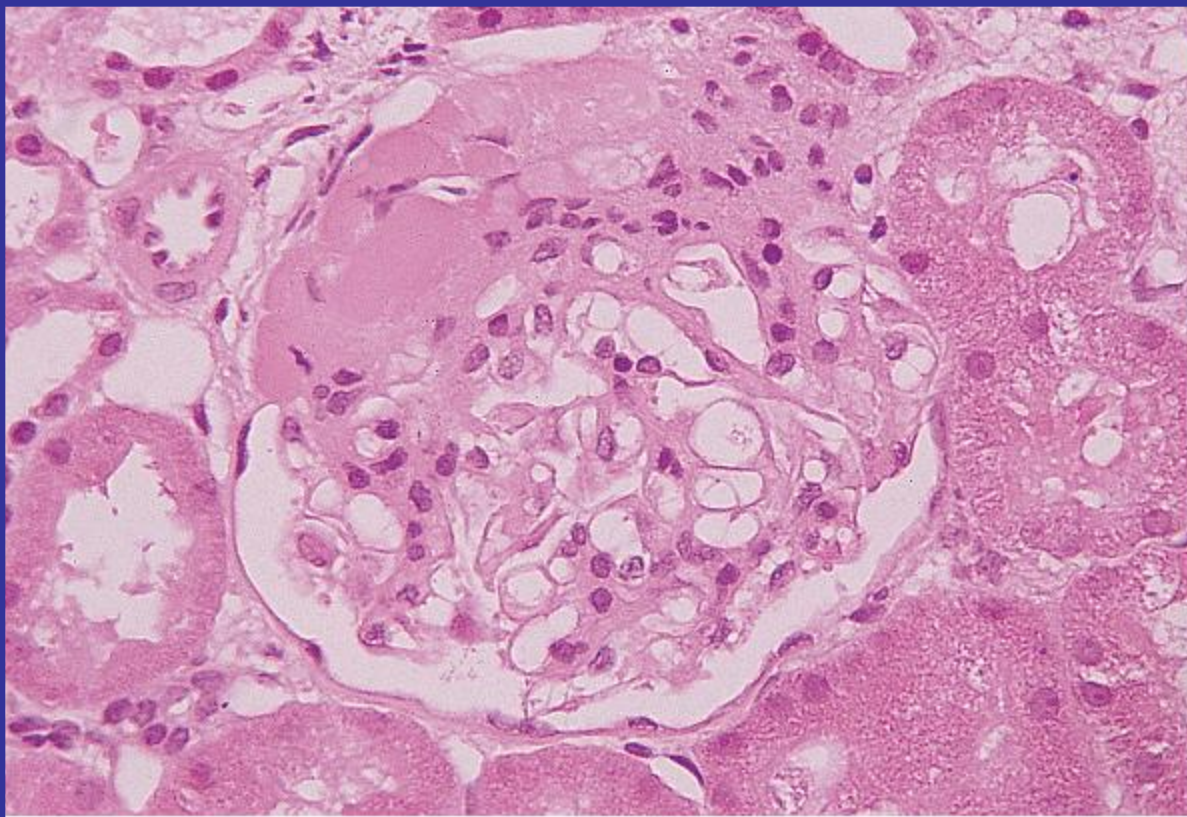
Нарушения канальцев и перитубулярных капилляров ведет к образованию хемотаксических и адгезивных факторов, которые ведут к накоплению макрофагов и Т-лимфоцитов. Активация функции макрофагов и фибробластов сопровождается усилением факторов роста – тромбоцит-зависимого, β -трансформирующего фактора роста, способствующих продукции коллагена и прогрессированию нефрофиброза.

Гистопатология хронического ТИН

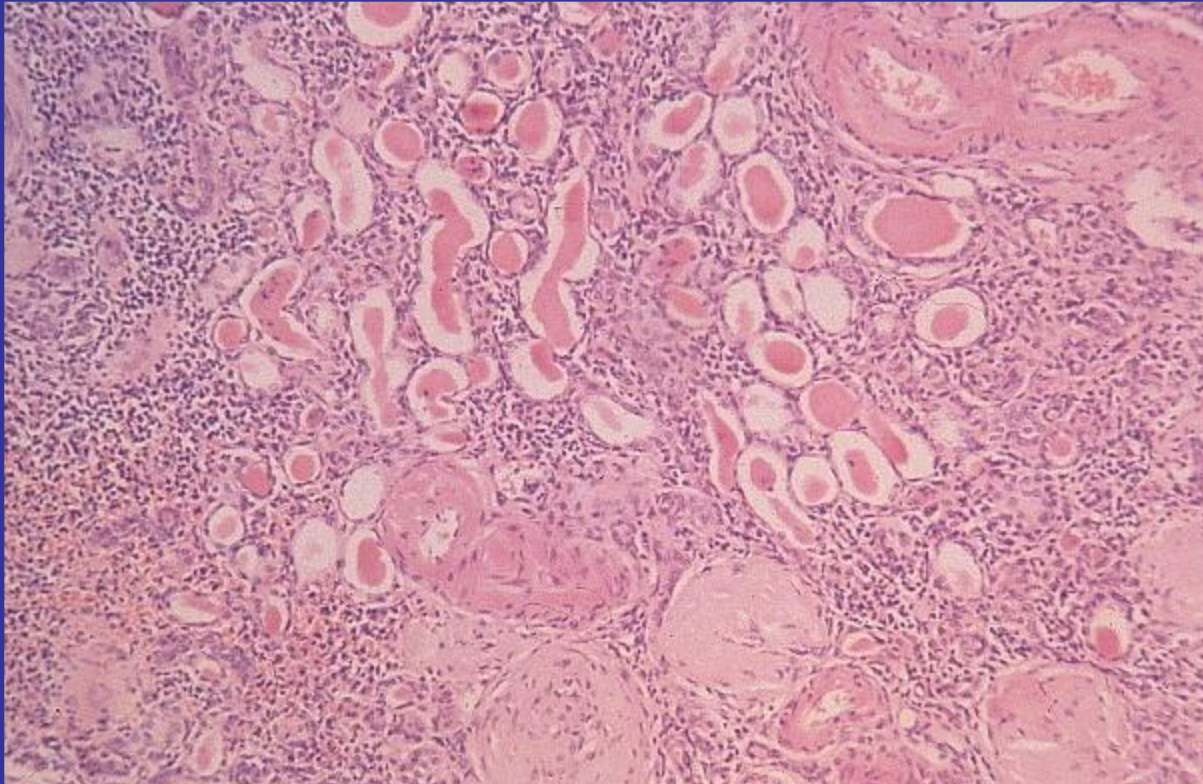
- Основной признак — инфильтрация интерстиция лимфоцитами и плазматическими клетками, атрофия и фибриноидные изменения канальцев.
- Гиперплазия слоев капилляров, сужение или облитерация капилляров.
- Отличительный признак ТИН от вторичных изменений при гломерулопатиях: при ТИН в рубцовых зонах клубочки изменены или даже полностью склерозированы, но вне рубцов они нормальны или викарно гипертрофированы.



**Нормальные тубулоинтерстициальные клетки замещены
фиброзной тканью (зеленые зоны) с коллагеновой транс-
формацией**

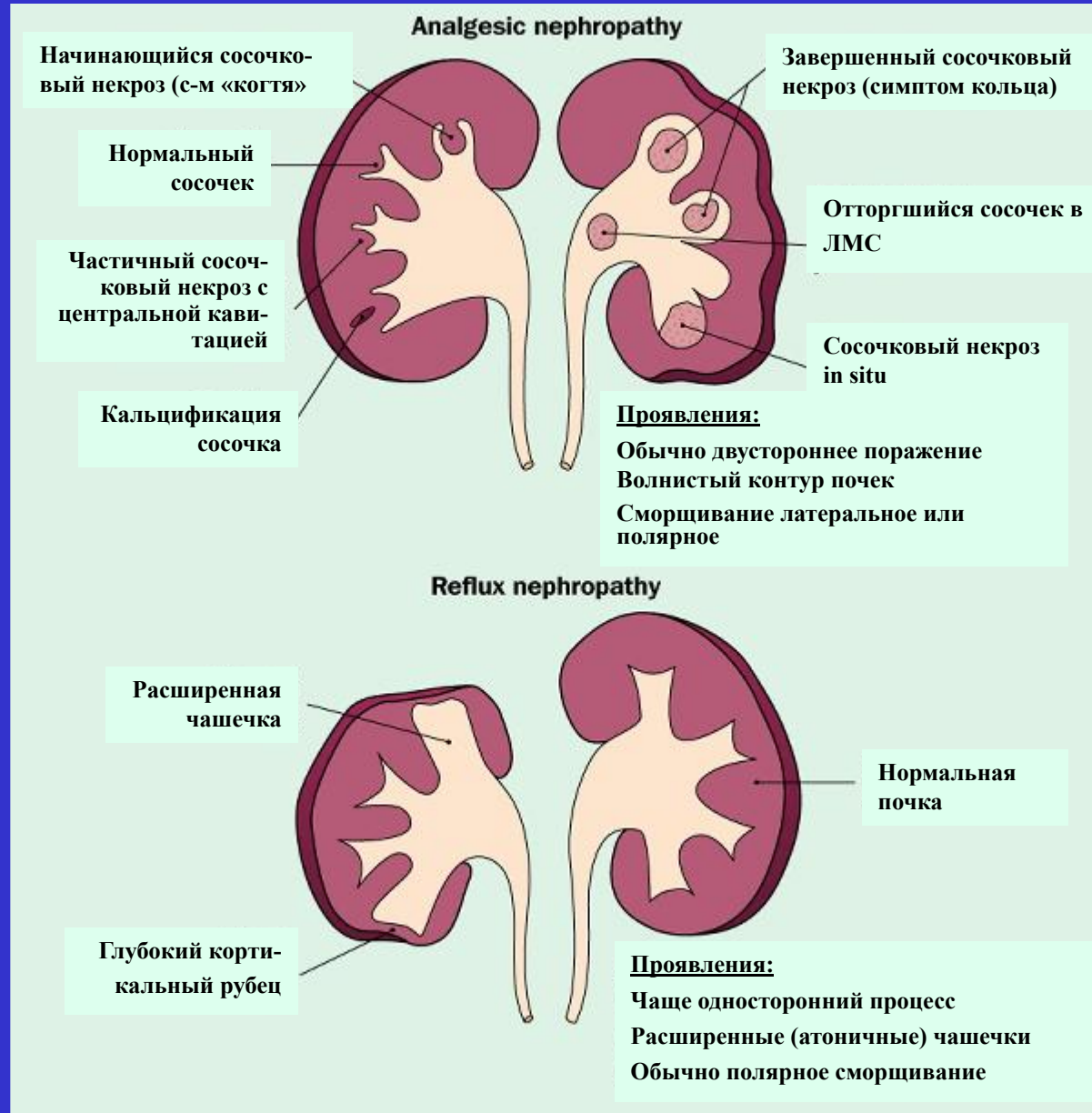


**Сегментарный гломерулосклероз и гиалиноз при
рефлюксной нефропатии**

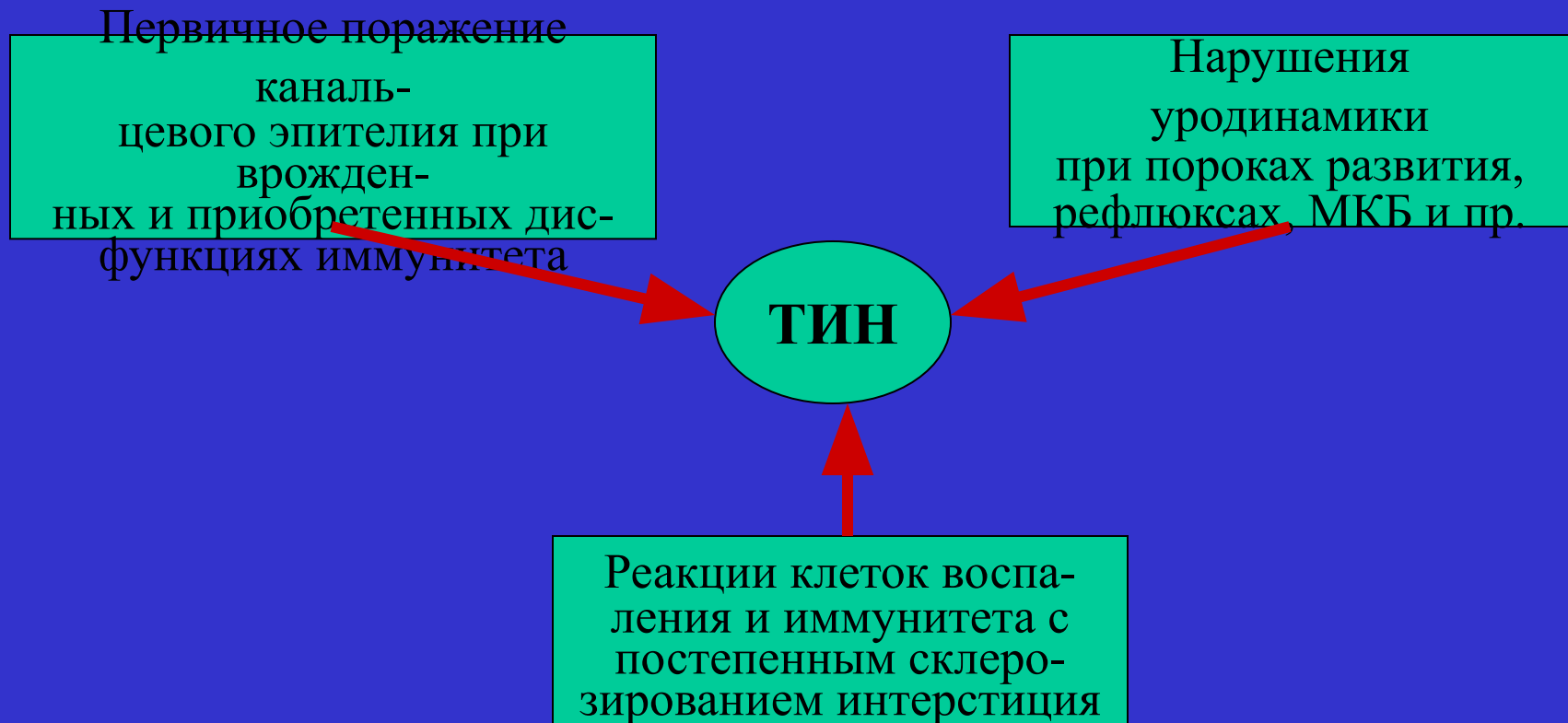


Внизу виды склерозированные клубочки, межуточная ткань инфильтрирована, каналцы расширены, атрофированы, в просвете эозинофильные цилиндры, стенки сосудов утолщены

Сморщивание и изменения в сосочках при анальгетической и рефлюксной нефропатиях



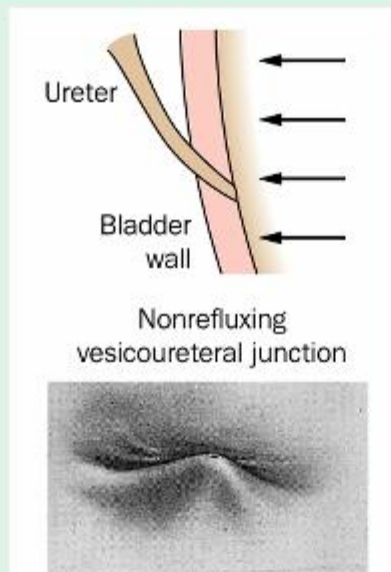
Патогенез хронического ТИН



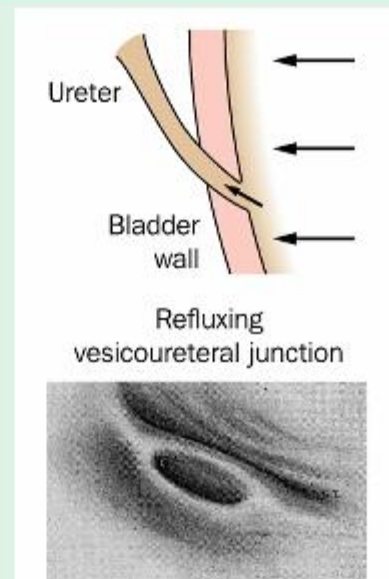


Итог рефлюксной нефропатии: сморщивание почки и расширение полостной системы

Механизм формирования пузырно-мочеточникового рефлюкса



Нормальное устье мочеточника



Рефлюксирующее устье



Тяжелый двухсторонний пузырно-почечный рефлюкс у ребенка 10 лет, сопровождающийся хронической инфекцией мочевых путей

Клиника хронического ТИН

Преимущественное повреждение проксимальных канальцев ведет к появлению в моче тех веществ, которые здесь подвергаются реабсорбции – натрия, глюкоза, аминокислоты, мочевая кислота, низкомолекулярные белки.

Снижение реабсорбции бикарбоната ведет к т.н. проксимальному канальцевому ацидозу.

Клиника хронического ТИН

Преимущественное повреждение петли Генле и дистальных канальцев сопровождается потерей концентрационной способности почек или способности на разведение, полиурией, снижением экскреции титруемых кислот и аммиака, что ведет к ацидозу дистального канальцевого типа.

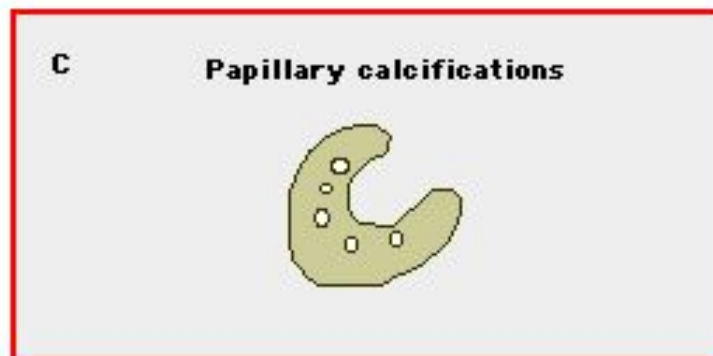
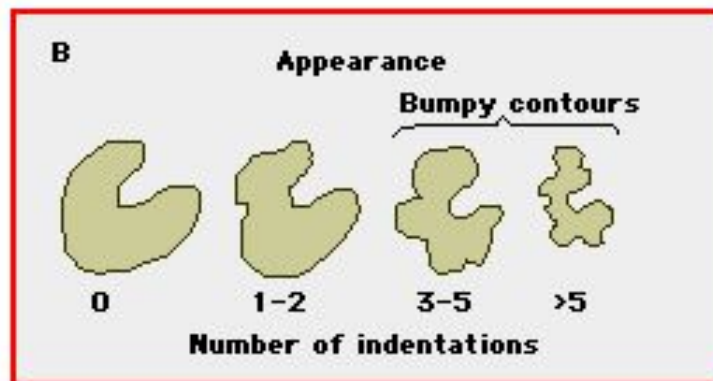
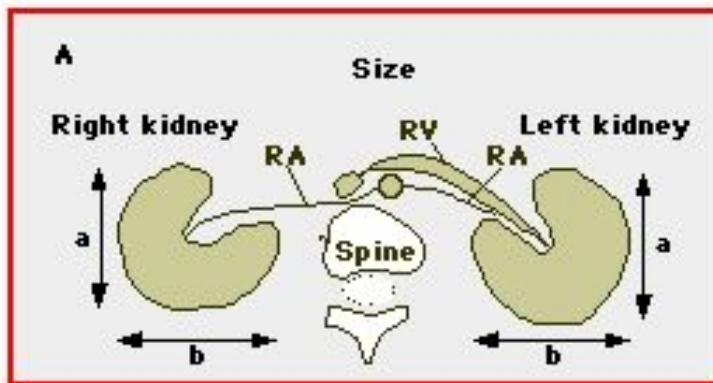
Клиника хронического ТИН

При разной этиологии клинические проявления хронического ТИН весьма схожи.

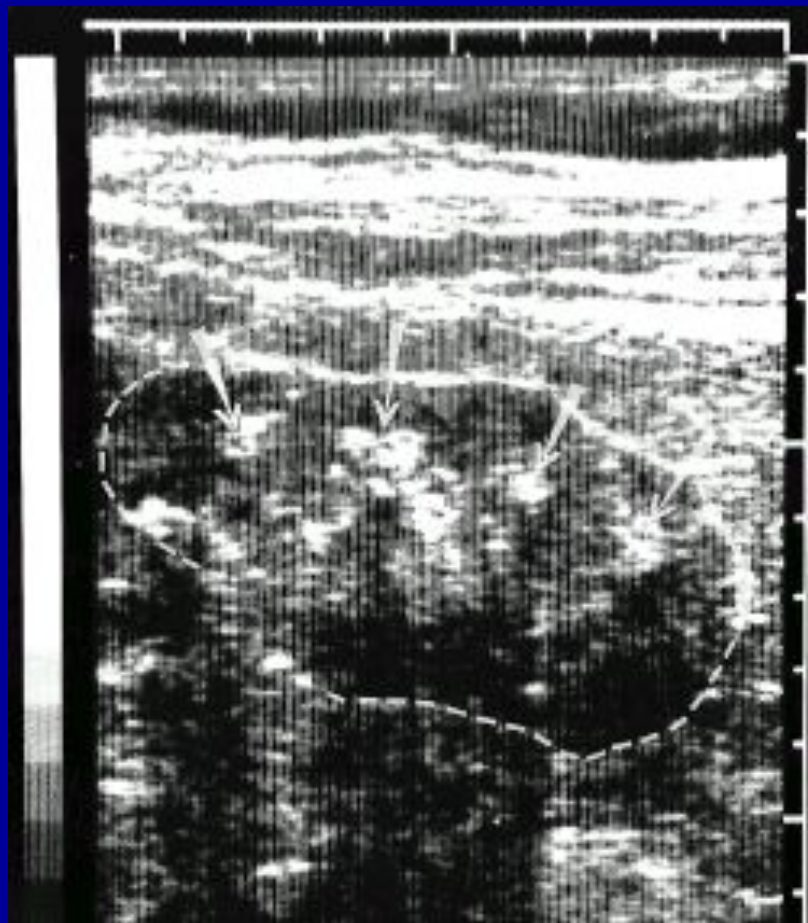
Различия могут быть связаны с выраженностью поражения зоны канальцев (проксимальный, дистальный).

Клиника хронического ТИН

Анальгетическая нефропатия: лица пожилого возраста, чаще женщины. Они злоупотребляют кофе, анальгетиками, курением, страдают болями различной локализации и сопутствующими заболеваниями – ИБС, нарушениями сердечного ритма, остеохондрозом, язвенной болезнью и пр.



Критерии КТ для анальгетической нефропатии:
 Уменьшение почек в размерах, волнистый контур и/или кальцификация сосочков, видная без контрастирования.
 (Взято из DeBroe e.a., N.Engl.J.Med., 1998; 338-447.)



Типичные ультразвуковые признаки анальгетической нефропатии: волнистый контур, атрофия паренхимы и кальцификация пирамид



**Сосочковый некроз у больной с
анальгетической нефропатией**



**Экскреторная урограмма у больного с
анальгетической нефропатией: в среднем
бокале видна отторгнутая верхушка
сосочка**

Клиника хронического ТИН

Свинцовая нефропатия: вначале протекает скрытно, хотя у половины больных СКФ снижается рано. У большинства больных экскреция свинца с мочой превышает норму в 2 раза. ХБП развивается в течение 2-3 лет.

Подагрическая нефропатия: характерна для пожилых лиц, с большой массой тела, злоупотребляющих кофе и мясной пищей



Фильтрация

Реабсорбция

Секреция

**Постсекретор.
реабсорбция**

4-компонентная модель пуринового обмена



Тофус на пальце стопы



Подагрическая почка: атрофия паренхимы, отложение кристаллов мочевой кислоты в корковом и мозговом слоях



Тофусы на ушной раковине

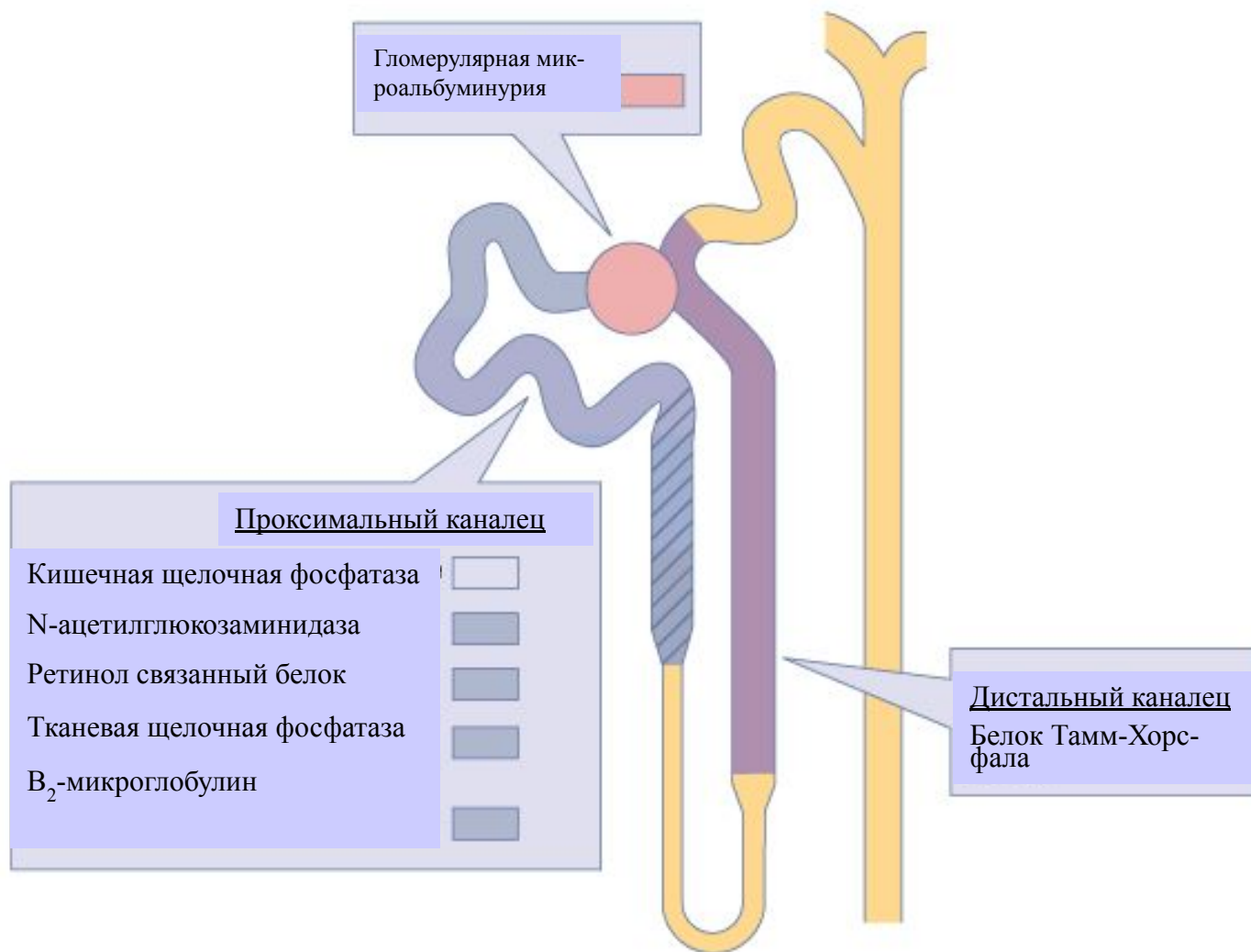
Клиника хронического ТИН

Кадмиевая нефропатия: проявляется канальцевой дистрофией и гиперпаратиреоидизмом с формированием мочевых камней, остеодистрофией, патологическими переломами костей, гастритом, анемией, развитием эмфиземы легких, повышением в крови активности щелочной фосфатазы.

Лабораторные признаки хронического ТИН

Общий анализ мочи: низкий удельный вес, следовой белок, в осадке редкие лейкоциты и/или эритроциты, клетки эпителия. Протеинурия селективная (т.е. альбумин).

Маркеры канальцевых нарушений: β_2 -микроглобулин, NGAL, α_1 -микроглобулин, амилаза, лизоцим, N-ацетил- β -глюкозаминидаза.



Маркеры канальцевых дисфункций

Лабораторные признаки хронического ТИН

Биохимический анализ крови:
специфических признаков не имеет. При выраженной полиурии могут быть сдвиги в концентрации электролитов. Компоненты остаточного азота (мочевина, креатинин) повышаются в поздних стадиях болезни.

Лечение хронического тубуло-интерстициального нефрита

- 1. Прекращение действия этиологического фактора.**
- 2. Ограничение белковой пищи, незаменимые аминокислоты.**
- 3. Симптоматическая терапия, направленная на сохранение микроциркуляции, снижение АД.**
- 4. Компенсация потерь жидкости, калия, натрия и кальция.**
- 5. Компенсация метаболического ацидоза.**

Что это, доктор?

Список
лекарств,
которые
Вы
должны
купить



Спасибо за внимание!