

## ТУБУЛОИНТЕРСТИЦИАЛЬНЫЙ НЕФРИТ У ДЕТЕЙ

Хлебовец Н.И.

УО «Гродненский государственный медицинский университет», Гродно

*В статье изложены современные представления об этиопатогенезе, клинике, диагностике и лечении тубулоинтерстициального нефрита у детей с целью углубления знаний педиатров, детских нефрологов, студентов 4, 6 курсов педиатрического факультета. Использовались последние данные современных ведущих нефрологов РФ.*

**Ключевые слова:** тубулоинтерстициальный нефрит, дети, клиника, лечение.

Тубулоинтерстициальный нефрит (ТИН) – полиэтиологическое заболевание, в основе которого лежит острое или хроническое абактериальное неспецифическое воспаление межтубулярной ткани почек, сопровождающееся вовлечением в патологический процесс канальцев, кровеносных и лимфатических сосудов почечной стромы.

По данным Республиканского центра детской нефрологии и почечно-заместительной терапии, в РБ ТИН регистрируется с частотой 1,5% пациентов нефрологического профиля.

Этиопатогенез. В настоящее время ТИН относят к заболеваниям с генетической предрасположенностью, в развитии которого имеет значение влияние таких неблагоприятных факторов, как внутриутробная гипоксия, оказывающая токсическое или тератогенное воздействие на организм плода и предрасполагающая к развитию мембранопатологического процесса.

В развитии ТИН немаловажное значение имеют врожденные и наследственные факторы: дисметаболическая нефропатия (оксалатная, уратная, фосфатная, нарушения обмена аминокислот); дисэмбриогенез почечной ткани; нестабильность клеточных мембран; внутриутробные вирусные инфекции (цитомегаловирус, герпес-вирусы); нарушение почечной уро- и гемодинамики на фоне врожденных аномалий мочевой системы.

Часто острый ТИН у детей наблюдается после ряда инфекционных заболеваний. В развитии ТИН у детей значительную роль играют респираторные вирусные инфекции (грипп, парагрипп, аденовирусная инфекция и др.), персистенция герпес-вирусной инфекции: вируса простого герпеса, цитомегаловирусной инфекции, вируса Эпштейн-Барр.

Среди причин, вызывающих ТИН, определенное место занимают отравления, ожоги, гемолиз и травмы, при которых ведущим является токсико-резорбтивный процесс. Не исключается роль сосудистых расстройств (шок, коллапс) в возникновении остро развивающегося процесса в почках.

Острый ТИН токсического генеза может развиваться при отравлении солями тяжелых металлов (хром, стронций, свинец, кадмий, ртуть, мышьяк).

Развитие ТИН возможно при воздействии радиации на организм ребенка.

Частое вовлечение почек в патологический процесс при побочных реакциях и осложнениях медикаментозной терапии. Это связано с тем, что большинство препаратов и их метаболитов выводятся из организма почками. Поражение почек может быть обусловлено прямым токсическим эффектом медикаментов и опосредованным через иммунопатологические реакции.

Потенциально нефротоксичны: β-лактамы, антибиотики, цефалоспорины, ванкомицин, ципрофлоксацин, гентамицин, канамицин, ри-

фампицин, ацикловир, НПВС - индометацин, ибупрофен, метамизол (анальгин), аспирин, ацетаминофен (парацетамол); диуретики - фуросемид, тиазид, триамтерен, цитостатики, препараты золота.

Существует также идиопатический и аутоиммунный ТИН. Выделяют первичные и вторичные формы. К первичному ТИН относят заболевания, связанные с образованием аутоантител к базальной мембране канальцев и клубочков. При вторичном ТИН наблюдается образование иммунных комплексов, которые вызывают вторичное поражение тубулоинтерстиция. Это наблюдается при СКВ, смешанной криоглобулинемии, бактериальном эндокардите, мембранозном ГН, болезни Берже, нефропатиях, рефлюксах, нарушениях структуры почек.

Начальным звеном развития ТИН является повреждающее воздействие этиологического фактора (антибиотик, химический агент, бактериальный токсин, сыворотка, вакцина) на структуру канальцевых мембран и интерстициальной ткани почек с образованием комплексов, обладающих антигенными свойствами. В дальнейшем происходит иммунная реакция взаимодействия с участием IgM и IgG и комплемента с образованием иммунных комплексов и отложением их на базальной мембране канальцев и в интерстиции, что приводит к развитию воспалительного процесса и характерных гистоморфологических изменений почечной ткани. При этом происходит рефлекторный спазм сосудов и сдавление их вследствие отека интерстиция, что является одной из причин падения скорости клубочковой фильтрации. Повышение внутриканальцевого давления также неблагоприятно сказывается на корковом кровотоке и усугубляет клубочковую фильтрацию. Структурные изменения в самих капиллярах клубочков обычно не обнаруживаются. Поражение эпителия дистальных канальцев приводит к значительному снижению реабсорбции воды и осмотически активных веществ и сопровождается развитием полиурии и гипостенурии.

Морфологически при остром ТИН выявляется отек интерстиция, лимфоцитарная, макрофагальная, плазматическая инфильтрация с элементами некроза стенки канальца. Обратное развитие морфологических изменений происходит в течение 6 месяцев. При хроническом ТИН отмечается клеточная инфильтрация лимфоцитами и плазматическими клетками, тубулярная атрофия, фиброз интерстиция, участки грубоволокнистого склероза при диспластических вариантах.

Классификация. В формулировке диагноза необходимо отразить этиологию, характер течения, активность и состояние функций почек (табл. 1).

Токсико-аллергический вариант отмечается при отравлении, приеме лекарственных препаратов, гемолизе, рабдомиолизе. При нарушении метаболизма оксалатов, уратов, цистина, фосфатов, кальция, наличии метаболического ацидоза следует думать

о развитии дисметаболического варианта. Перенесенный грипп, аденовирусная, энтеровирусная инфекция, инфекционный мононуклеоз могут приводить к поствирусному ТИН. Множественные стигмы, пороки развития других органов у ребенка дают основание предполагать наличие дисэмбриогенеза почечной ткани. При аутоиммунном варианте развития ТИН у пациентов выявляются маркеры диффузных заболеваний соединительной ткани и клинические признаки поливисцерита, кожного и/или суставного, гематологического синдромов. Циркуляторный тип ТИН возможен при реноваскулярной обструкции, аномалиях сосудов, ишемии почек.

Степень активности следует определять на основании:

I степень - у пациента отмечается только мочевого синдром;

II степень - симптомы интоксикации, мочевого синдром, обменные нарушения;

III степень - выраженный мочевого синдром, интоксикация, экстраренальные симптомы, почечная недостаточность.

**Таблица 1** - Классификация интерстициального нефрита (Н.А. Коровина и соавт., 1981)

Основные варианты	Стадия	Характер течения	Функция почек
1. Токсико-аллергический	Активная	1. Острое 2. Хроническое: -латентное -волнообразное	1. Сохранена 2. Парциальное снижение канальцевых функций 3. ОПН 4. ХПН
2. Дисметаболический	I степень		
3. Поствирусный	II степень		
4. На фоне почечного дисэмбриогенеза	III степень		
5. Аутоиммунный	Клинико-лабораторная ремиссия		
6. Циркуляторный			

Острое течение характерно для токсико-аллергического, аутоиммунного, поствирусного ТИН. Латентное течение чаще встречается на фоне дисэмбриогенеза, дисметаболических, циркуляторных нарушений. Волнообразное течение возможно при любом варианте с чередованием стадий активности и клинико-лабораторной ремиссии.

Клиника. Острый ТИН развивается часто вследствие аллергической или токсико-аллергической реакции организма на лекарственные, химические, белковые, вирусные, бактериальные и другие антигены. В большинстве случаев прекращение воздействия этиологических факторов сопровождается ликвидацией абактериального воспаления в почечной ткани. У части пациентов возможно формирование хронического интерстициального воспаления.

Диагноз острого ТИН устанавливается относительно легко в связи с наличием экстренных тяжелых состояний (шок, ожоги, острые отравления тяжелыми металлами, ионизирующая радиация и др.).

Критериями диагностики острого лекарственного ТИН являются: временная связь с приемом лекарств; умеренный мочевого синдром с преобладанием гематурии; неолигурическая ОПН разной степени выраженности, не сопровождающаяся гиперкалиемией и артериальной гипертензией; большая частота канальцевых нарушений, особенно часто выявляется нарушение концентрационной функции почек; белковые сдвиги - увеличение СОЭ, гиперпротеинемия, гипергаммаглобулинемия; анемия; внепочечные проявления в виде лихорадки, кожного синдрома, а также поражения печени.

Диагностика поствирусного ТИН основывается на развитии нефропатии на фоне или вскоре после

перенесенного ОРВИ, наличия эритроцитурии, нередко - макрогематурии наряду с абактериальной лейкоцитурией. Диагностике помогает обнаружение персистенции в организме пациента респираторных вирусов (парагриппа, аденовирусов, а также герпес-вирусов: цитомегаловируса, Эпштейна-Барр, простого герпеса).

Клиника ТИН неспецифична и зависит от этиологии и степени нарушения функций канальцев и почек в целом. Первые субъективные симптомы заболевания обычно появляются через 2-3 дня лечения антибиотиками, НПВС, введения вакцин. У большинства детей появляются жалобы на общую слабость, снижение либо потерю аппетита, тошноту, головную боль, боли в животе, пояснице. Нередко упомянутые симптомы сопровождаются ознобом, субфебрилитетом, миалгией, артралгией, кожными аллергическими высыпаниями. В отдельных случаях возможно развитие артериальной гипертензии. Отеки не характерны, за исключением ситуаций, когда ТИН осложняется ОПН. В большинстве случаев уже с первых дней отмечается полиурия. Часто уже в первые дни от начала заболевания развиваются признаки почечной недостаточности: от транзиторного повышения уровня мочевины и креатинина в легких случаях до типичной картины ОПН при тяжелом течении. В большинстве случаев явления ОПН носят обратимый характер, однако нарушения канальцевых функций почек сохраняются до года и более.

Особую трудность представляет диагноз при стёртых формах заболевания. Тогда решающее значение имеют результаты пункционной нефробиопсии.

Хронический ТИН выявляется случайно и характеризуется скудной симптоматикой. Мочевого синдром проявляется умеренной протеинурией, микрогематурией, лимфоцитурией. Может быть полиурия с гипостенурией, более или менее выраженный метаболический ацидоз.

В общем анализе крови отмечается ускорение СОЭ, анемия, уровень лейкоцитов и формула в зависимости от причины ТИН.

Мочевого синдром при ТИН характеризуется сочетанием абактериальной лейкоцитурии, протеинурии до 1 г/л, гематурии, цилиндрурии.

Лейкоцитурия носит лимфоцитарно-эозинофильный тип, т.е. в лейкоцитограмме мочи лимфоцитов 70-80%. Абактериальная лейкоцитурия - признак интерстициального воспаления в почечной ткани, не связанного с инфицированием. Гематурия - от микро до макрогематурии, в зависимости от остроты процесса. Как правило, есть цилиндрурия (зернистые, гиалиновые). При метаболическом характере ТИН - кристаллурия.

Низкая относительная плотность, протеинурия около 1 г/л вследствие нарушения реабсорбции белка эпителием проксимальных канальцев, по этой же причине возможна глюкозурия. При ТИН изменение концентрационной функции почек проявляется нарушениями суточного ритма мочеиспусканий, изменениями относительной плотности мочи.

Выраженность нарушений почек по регуляции азотистого баланса, кислотно-основного равновесия и водно-электролитного гомеостаза зависит от тяжести патологического процесса в почках и достигает наибольшей степени в случае развития ОПН.

При ТИН снижается титруемая кислотность мочи (в норме - 48-62 ммоль/л), аммиак (в норме - 35-59 ммоль/л) и выявляется повышенное содержание

В2-микроглобулинов в моче (за счет нарушения реабсорбции).

Для диагностики поствирусного ТИН выполняют ПЦР-диагностику антигена вирусов и определение уровня иммуноглобулинов М и G в сыворотке крови методом иммуноферментного анализа.

Из инструментального исследования используют УЗИ-диагностика, R-исследование. В случае расхождения в оценке размеров почек по результатам УЗИ и ЭУ, замедления накопления и выделения контрастирующего вещества с одной из сторон, нарушения функций почек проводится радионуклидная ренография, которая позволяет оценить почечный кровоток, секреторную функцию проксимальных канальцев.

При уменьшении размеров почки по данным УЗИ и рентгенографического исследования, при отсутствии почки или прекращении ее функции по данным других методов исследования проводится динамическая сцинтиграфия, которая даёт возможность оценить форму, размеры, положение почек, количество и качество функционирующей паренхимы.

Аномалии взаимоотношения почек, кисты, поликистозная болезнь, деструктивные поражения паренхимы, объемные образования - показания для статической сцинтиграфии. Статическая нефросцинтиграфия позволяет также диагностировать рубцовые изменения почечной ткани.

Дифференциальную диагностику ТИН необходимо проводить с гломеруло- и пиелонефритом, наследственным нефритом, дисметаболическими нефропатиями. Окончательным дифференциально-диагностическим критерием ТИН являются данные нефробиопсии.

Лечение. При выраженном синдроме эндогенной интоксикации показана инфузионная терапия острого ТИН. Состав и объем инфузионной терапии зависит от тяжести состояния пациента, показателей гемостаза и степени нарушения почечных функций.

Высокая активность процесса, а также наличие острого лекарственного ТИН предусматривает немедленную отмену препаратов, применение глюкокортикостероидов для уменьшения воспалительного процесса и предупреждения склероза. Преднизолон назначают в дозе 1 мг/кг в сутки в течение 14 дней с последующим постепенным снижением препарата и полной его отменой.

При развитии поствирусного ТИН необходимы следующие противовирусные препараты:

- герпетическая инфекция (ацикловир 5 мг/кг/сутки в 5 приемов 10 дней);
- ЦМВ-инфекции (ганцикловир, цимевен 250-500 мг 2 раза в день 10 дней);
- ВЭБ-инфекции и др. - интерферонотерапия (виферон, генферон, лаферобион 150000 Ед. детям до 3 лет и 500000 Ед. пациентам дошкольного и школьного возраста, по 1 свече 2 раза в день 7 дней, затем 2-3 раза в неделю в течение 4 недель).

В лечении пациентов ТИН метаболического генеза ведущая роль отводится диете. При уратурии из рациона исключаются продукты, богатые пуринами: курятина, телятина, печень, студни; бобовые (горох, фасоль); скумбрия, шпроты, сардины. Предшественники оксалатов - это продукты, богатые щавелевой и аскорбиновой кислотой: шпинат, щавель, ревень, свёкла, томаты, какао, шоколад, смородина, шиповник. При фосфатурии нужно ограничить яйца, молочные продукты. Показана картофельно-капустная диета, которая назначается на 3 недели с 3-не-

дельными перерывами. Следует отметить, что при сочетанной кристаллурии пациенты должны получать стол №5.

Необходим достаточный питьевой режим и режим принудительных мочеиспусканий с целью удаления продуктов обмена и уменьшения кристаллизации солей. Для увеличения диуреза прием жидкости увеличивается на 30-50% от возрастной нормы. Рекомендуются отвары сухофруктов, овса, ягодные морсы, минеральная вода слабой минерализации. С целью предотвращения образования камней и растворения уратных солей подщелачивают мочу приемом минеральной воды «Боржоми», а при фосфатурии с этой же целью подкисляют мочу морсами, минеральной водой «Нарзан». При оксалатурии для профилактики камнеобразования необходим обильный питьевой режим, используется минеральная вода Donat Mg.

При развитии ТИН вследствие нарушения пуринового обмена, кроме диеты, используют средства, подавляющие синтез мочевой кислоты (оротат калия 20 мг/кг/сут в 2 приёма до еды в течение 1 мес., повторяя курсы ежеквартально, диодорон, ороцид, оратурик). Применение панангина, аспаркама способствует образованию растворимых солей урата калия. Комбинированные препараты («Блемарен», содержащий буферные смеси лимонной кислоты, цитрата натрия и калия; «Магурлит», содержащий, кроме того, цитрат магния и пиридоксин) подщелачивают мочу, обладают спазмолитическим и противовоспалительным действием. Магурлит тормозит образование и способствует растворению конкрементов; доза подбирается индивидуально, по 1-2 ч. л. 3 р/день на фоне обильного питья. Нужно, чтобы уровень рН мочи был в диапазоне 6,7-7,0.

При оксалатной кристаллурии показано назначение мембраностабилизаторов, витамина В6 в дозе 1-3 мг/кг/сут в первую половину дня в сочетании с вит. А и Е, препаратов магния (окись магния) в дозе 50-150 мг/сутки, однократно в течение 3-х недель курсами 3-4 раза в год.

При фосфатной кристаллурии используется альмагель (фосфалугель) курсами по 10 дней в месяц. Также применяется фитолизин (паста) по 1 ч.л. в ½ стакане тёплой воды 3 раза в сутки [1, 3].

Хороший эффект при всех видах кристаллурии оказывает назначение цистона - комбинированного препарата растительного происхождения. Он оказывает литолитическое, диуретическое, спазмолитическое и противомикробное действие. Доза: по 1-2 таблетки, 2-3 раза в день, в течение 2-3 мес., при необходимости повторными курсами [2].

Если ТИН, обусловленный действием тяжёлых металлов, ионизирующей радиацией, применяется энтеросорбция в течение 3-4 недель: энтеросгель по 5 г. 3 раза в день за 20 мин. до еды или через 2 часа после еды; смекта - по 1 пакету 2 раза в день до еды; белосорб, активированный уголь по 3-5 табл. 3 раза в день; полифепан - по 1 ст. ложке 3 раза в день.

С целью улучшения микроциркуляции назначают дезагреганты дипиридамомл 2-3 мг/кг/сутки в 3 приема, пентоксифиллин 5-10 мг/кг/сутки в 3 приема. Положительная динамика почечного кровотока наблюдается при использовании актовегина в дозе 20 мг/кг в сутки в течение 4 недель.

Мембраностабилизаторы показаны в периоде реконвалесценции, особенно пациентам с метаболическими расстройствами. Прием препаратов в течение 1 мес., повторные курсы назначают через каждые 3

мес. в течение года:

- витамин А 3,44 % раствор, 1 капля /1 год жизни/1 раз в день после еды в течение 2-х нед.;
- витамин Е 5%, 10% раствор 1-2 мг/кг 1 раз в день;
- Магний+В6 (магневит, магнефар) 1/2-1 табл. 2 раза в день;
- пиридоксин 1-3 мг/кг/сут в первую половину дня;
- антиоскикапс (вит А, Е, С) с селеном по 1 капсуле 2 раза в день;
- эссенциале по 1 капсуле 2 раза в день;
- димефосфон 15% 0,2 мл/кг 3 раза в день;
- 2% р-р ксидифона 5-10 мг/кг/сутки за 30 мин. до еды, назначение ксидифина нужно сочетать с витамином Е.

Пациентам с хроническим ТИН вне обострения показано назначение препаратов, нормализующих энергетический обмен клетки:

- L-карнитина (элькар 10%), дети от 1-го до 3 лет 5 капель, 4-10 лет 8 капель, старше 10 лет - 10-15 капель 1 раз в день в течение 4 недель;
- водорастворимый коэнзим Q10 (кудесан) дети от 1-5 лет 5 капель, 5-10 лет 8 капель, старше 10 лет - 10-15 капель 1 раз в день в течение 4 недель.

В восстановительный период лечения пациентам с ТИН дисметаболического характера назначают ми-

неральные щелочные воды низкой и средней минерализации.

В качестве нефропротектора с целью уменьшения степени протеинурии применяют ингибиторы АПФ (эналаприл) в дозе 0,1 мг/кг в один приём утром в течение 4-6 недель. Юрьева Е.А. и Длин В.В. (2005г.) рекомендуют использовать эналаприл 3 и более месяца [2].

На этапе реконвалесценции и ремиссии показана фитотерапия, направленная на улучшение уродинамики, восстановление тубулярных функций. Применяют «Канефрон»: детям грудного возраста назначают по 10 капель, в дошкольном возрасте - 15 капель, школьного возраста 25 капель 3 раза или по 1 драже 3 раза в день в течение 10 дней ежемесячно. Показаны также мать и мачеха, череда, мята, брусничный и земляничный лист, зверобой, почечный чай по 2-3 недели каждого месяца.

Физиотерапевтическое лечение: бальнеотерапия (хвойные, жемчужные ванны), курсы минеральной воды, магнитотерапия, гипербарическая оксигенация, лечебная физкультура.

Снятие с учета после острого ТИН через 3 года стойкой клинико-лабораторной ремиссии. Пациентов с хроническим ТИН с учета не снимают и передают под наблюдение терапевта.

### Литература

1. Дисметаболическая нефропатия, мочекаменная болезнь и нефрокальциноз у детей / В.В. Длин [и др.]. – М.: Оверлей, 2005. – С 73-97.
2. Инфекция мочевой системы у детей: руководство для врачей / В.В. Длин [и др.]; под ред. В.В. Длин (сост. С.Л. Морозов). – 1-е изд. – М.: ООО «М-Арт», 2011. – С 233-259.
3. Коровина, Н.А. Лечение тубулоинтерстициального нефрита у детей. / Н.А.Коровина, И.Н.Захарова /В кн.: Руководство по фармакотерапии в педиатрии и детской хирургии. Нефрология, т. 6 / Под ред. Игнатовой М. С. - 2003. – С 189-201.

### Literature

1. Dismetabolicheskaya nefropatiya, mochemennaya bolezn' i nefrokal'cinoz u detej / V.V. Dlin [i dr.]. – М.: Overlej, 2005. – S 73-97.
2. Infekciya mochevoj sistemy' u detej: rukovodstvo dlya vrachej / V.V. Dlin [i dr.]; pod red. V.V. Dlina (sost. C.L. Morozov). – 1-e izd. – М.: ООО «М-Арт», 2011. – S 233-259.
3. Korovina, N.A. Lechenie tubulointerstitsial'nogo nefrita u detej. / N.A.Korovina, I.N.Zaxarova /V kn.: Rukovodstvo po farmakoterapii v pediatrii i detskoj xirurgii. Nefrologiya, t. 6 / Pod red. Ignatovoj M. S. - 2003. – S 189-201.

## TUBULOINTERSTITIAL NEPHRITIS IN CHILDREN

*Hlebovets N.I.*

Educational Establishment «Grodno State Medical University», Grodno, Belarus

*Current views on the etiopathogenesis, clinical presentation, diagnosis and treatment of tubulointerstitial nephritis in children are presented in the lecture for the purpose of deepening the knowledge of pediatricians, pediatric nephrologists, fourth- and sixth-year students of the pediatric faculty. Recent findings of leading Russian nephrologists were used.*

**Key words:** tubulointerstitial nephritis, children, clinic, treatment.

Адрес для корреспонденции: e-mail: ped2@grsmu.by

Поступила 20.01.2014