

Тареева И.Е.

Терминология

Понятие "тубулоинтерстициальные **нефропатии**"; (в широком смысле слова включает в себя воспалительные, метаболические или токсические заболевания почек, протекающие в отличие от гломерулярных (клубочковых) болезней с первичным и преимущественным поражением канальцев и межтубулярной 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". Помимотубулоинтерстициальных **нефропатий** как самостоятельных нозологических форм может быть выделентубулоинтерстициальный компонент при ряде клубочковых поражений почек, в том числе и при хроническом гломерулонефрите.

Термин "интерстициальный нефрит" (ИН) существует с середины XIX века, но на протяжении полутора веков включал в себя различные понятия. Термин "хронический интерстициальный нефрит" долгое время соответствовал современному пониманию поражения почек при гипертонической болезни - нефроангиосклерозу, первичной сморщенной почке, т.е. обозначал те типы патологии почек, в основе которых лежит поражение сосудов; в эту группу затем стали включать и вторично сморщенную почку, хронический нефрит гипертонического типа. ИН противопоставляли канальцевый, паренхиматозный нефрит с отеком синдромом (соответствовавший современному нефриту с нефротическим синдромом). Параллельно в первой половине XX века существовал термин "тубулоинтерстициальный нефрит" для обозначения острой почечной недостаточности (ОПН).

ИН, соответствующий современному толкованию данного понятия, был впервые описан в 1898 г. Каунсильменом у больных, перенесших дифтерию и скарлатину. Однако очень долго ИН отождествлялся исключительно с пиелонефритом и являлся прерогативой изучения урологов. И в настоящее время ИН остается плохо известным широкому кругу врачей, что связано, во-первых, с относительной редкостью заболевания, а во-вторых, с неспецифичностью большинства симптомов. О плохом знании врачами этой патологии говорит тот факт, что среди наблюдавшихся нами 22 больных с острым ИН 20 поступили с другими диагнозами: 12 с диагнозом хронического гломерулонефрита, 3 - острого гломерулонефрита, 2 - пиелонефрита, 3 - системной красной волчанки. Вместе с тем ИН - это в большинстве случаев заболевание с установленной этиологией, перспективное в плане лечения и профилактики.

Современная волна интереса к **тубулоинтерстициальным** поражениям связана как с возможностями лечения и профилактики (явно большими, чем при гломерулярных заболеваниях), так и с учащением вообще ятрогенной патологии, а также с предположением о ведущей роли интерстиция и канальцев в прогрессировании заболеваний почек.

Клиническая картина

В клинической картине **тубулоинтерстициальных нефропатий** важное место занимают канальцевые расстройства с преимущественным поражением того или иного отдела нефрона. Напомним, что 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.**

По течению различают острые и хронические ИН.

Острые ИН характеризуются острым началом с лихорадкой, гематурией, полиурией, часто с ОПН, иногда с болями в пояснице. В зависимости от этиологии острые ИН могут быть лекарственными, вирусными, бактериальными, паразитарными, иммунными.

К развитию **лекарственного острого ИН** могут приводить многие препараты, чаще всего антибиотики из группы пенициллина (пенициллин, ампициллин, оксациллин, метициллин), цефалоспорины, тетрациклины, противотуберкулезные (рифампицин, этамбутол) и др., а также нестероидные противовоспалительные препараты; особенно часто острый ИН развивается после лечения метициллином. Впрочем, случаи острого ИН описаны после лечения и многими другими препаратами, в том числе сульфаниламидами (первые описания острого лекарственного ИН), ацикловиром, диуретиками, аллопуринолом, циметидином, фенилином и даже китайскими лечебными травами.

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. Иммунофлуоресцентные исследования в некоторых случаях острого ИН выявляют депозиты иммуноглобулинов и комплемента в интерстиции и на тубулярной базальной мембране, реже - линейное отложение IgG.

Клинические признаки острого лекарственного ИН разнообразны и неспецифичны, иногда к мысли об этом заболевании могут привести симптомы распространенной аллергии. В некоторых случаях первым клиническим признаком лекарственного острого ИН бывает повторная волна лихорадки после успешного лечения инфекции антибиотиками, часто в сочетании с эозинофилией, кожными высыпаниями. Характерна гематурия, протеинурия обычно умеренная, редко превышает 2 г/сут, отмечается снижение скорости клубочковой фильтрации, **повышение уровня креатинина; олигурия редка, чаще отмечается полиурия.** ОПН - один из основных и наиболее постоянных признаков острого ИН - выявляется одновременно с мочевым синдромом. В наших наблюдениях ОПН разной степени выраженности диагностирована у 18 из 19 больных острым лекарственным ИН, заболевание у всех носило неолигурический характер. Существенным диагностическим признаком является снижение канальцевых функций. В первую очередь следует обращать внимание на выраженное снижение относительной плотности мочи. Описаны почечный несахарный диабет, почечный канальцевый ацидоз, гипонатриемия из-за потери натрия и гиперкалиемия вследствие нарушения экскреции калия при метициллиновом ИН. С рифампицином связывают такие канальцевые расстройства, как повышение экскреции калия и мочевой кислоты с соответствующим снижением уровня этих веществ в крови, глюкозурию. Тетрациклины с истекшим сроком годности, а также гентамицин могут вызывать синдром Фанкони - комплексную канальцевую дисфункцию.

Из **лабораторных показателей** характерны анемия, повышение СОЭ, гиперпротеинемия, гипергаммаглобулинемия.

В диагностическом плане имеют значение другие (внепочечные) признаки аллергической реакции: лихорадка, кожные высыпания, артралгии, лекарственный гепатит и др. Правда, классическая триада - лихорадка, кожные высыпания и артралгии - встречается лишь в 15 - 20% случаев. Все наши 19 больных с острым лекарственным ИН имели те или иные внепочечные проявления заболевания, наиболее частым из которых была лихорадка, наблюдавшаяся у 2/3 больных, затем - кожный синдром, гораздо более редкими были артралгии. У всех пациентов отмечалось резкое повышение СОЭ - до 40 - 60 мм/ч, более чем у половины - анемия, у трети - гиперпротеинемия, у подавляющего большинства - гипергаммаглобулинемия.

Критерии диагностики острого лекарственного ИН:

- временная связь с приемом лекарств;
- умеренный мочевой 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.

Лечение состоит в первую очередь из немедленной отмены лекарственного препарата, приведшего к поражению почек. При отсутствии эффекта через 2 - 3 дня назначают глюкокортикоиды (60 - 80 мг преднизолона в сутки); при ОПН проводят гемодиализ.

Острые лекарственные ИН обычно имеют **циклическое течение**. При достаточно быстром установлении диагноза после отмены аллергизирующего препарата обычно наступает выздоровление; случаи хронизации редки, хотя период обратного развития может быть очень продолжительным. Лишь в запущенных случаях с длительным беспорядочным лечением (обычно антибиотиками, назначаемыми из-за персистирующей лихорадки) острый лекарственный ИН может принимать хроническое течение.

Лекарственный острый ИН с ОПН может развиваться и при хроническом гломерулонефрите, и не только после применения антибиотиков, но иногда и после применения фуросемида, фенилина, аллопуринола и др.

Среди **вирусных острых ИН** наибольшее значение имеет геморрагическая (дальневосточная) лихорадка с почечным синдромом (ГЛПС). Болезнь впервые описана на Дальнем Востоке в 30-х годах нашего столетия. Заражение происходит от инфицированных грызунов. В 1978 г. в Южной Корее выделен специфический антиген в криостатных срезах легочной ткани полевых мышей, а затем и сам вирус, названный Хантаан по имени реки, в долине которой были отловлены инфицированные вирусом грызуны. В настоящее время вирус ГЛПС выделен у 55 видов животных, являющихся его носителями. Наиболее инфицированы вирусом несколько видов полевых мышей, серая и черная крысы. Однако антитела к вирусу выявлены и у таких животных, как морские свинки, собаки, цыплята и свиньи.

В России природные очаги отмечены на Дальнем Востоке, в Башкирии, на Урале. Описаны вспышки ГЛПС в Северном Китае, Южной Корее, Японии, Венгрии, Скандинавских странах. Отдельные случаи диагностируются в странах Центральной Европы. Недавно мы наблюдали больного, заразившегося в Московской области.

Заболевание чаще возникает весной и осенью. Болезнь начинается лихорадкой, недомоганием, затем появляются кровоизлияния в слизистые и подкожные, тромбоцитопения, с 5-7-го дня развивается мочево- вый синдром и олигурическая ОПН с выраженными электролитными сдвигами и гиперводемией. 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. Кровоизлияния обнаруживаются также под плеврой, эпикардом, капсулой селезенки и т.д. Обсуждается роль в патогенезе прямого нефротоксического действия вируса, нарушений микроциркуляторного русла, ДВС- синдрома.

Лечение направлено на борьбу с интоксикацией и проявлениями ОПН. В настоящее время начинают применять противовирусную терапию (рибовирин, специфический иммуноглобулин).

Бактериальный острый ИН полностью соответствует острому пиелонефриту.

Среди **паразитарных острых 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.

Хронические ИН

К развитию хронических ИН приводят некоторые лекарственные средства, метаболические нарушения (гиперурикемия, оксалурия, гиперкальциемия), интоксикация тяжелыми металлами (свинцом, кадмием, цинком), злокачественные новообразования, а также некоторые заболевания с четким иммунным патогенезом. В ряде случаев причину хронического ИН установить не удается (идиопатический хронический ИН).

Ведущими **морфологическими признаками** являются диффузная лимфогистиоцитарная инфильтрация интерстиция, склероз стромы, выраженная дистрофия или атрофия эпителия канальцев.

Клиническая картина определяется постепенно прогрессирующими канальцевыми расстройствами. Относительно быстро развиваются водно-электролитные нарушения, нарушения концентрационной функции

почек, т.е. те функциональные сдвиги, которые при первично- клубочковых поражениях обычно являются признаком развернутой почечной недостаточности. Иногда поражается преимущественно тот или иной отдел нефрона, что приводит к определенным, свойственным именно этому отделу функциональным нарушениям: проксимальной канальцевой недостаточности с развитием проксимального канальцевого ацидоза, глюкозурии, редко - полного синдрома Фанкони или дистальной канальцевой недостаточности с развитием дистального канальцевого ацидоза, иногда с гиперкалиемией или потерей натрия (сольтеряющая почка).

Наиболее часто хронический ИН развивается при длительном регулярном приеме ненаркотических анальгетиков (анальгетических смесей). Это так называемая **анальгетическая нефропатия (АН)** - хронический ИН, протекающий с некрозом почечных сосочков. Механизм повреждающего действия анальгетиков связан с нарушением процессов окисления в эпителии канальцев и в интерстициальной ткани, подавлением синтеза простагландинов - главных регуляторов медуллярного кровотока в почках, а также с прямым токсическим действием лекарств на мозговой слой почки.

При морфологическом исследовании, помимо признаков хронического ИН, выявляют некроз почечных сосочков, специфическую коричневую пигментацию почечных сосочков и мочевыводящих путей и микроангиопатию сосудов мочеточника (диагностический признак злоупотребления анальгетиками).

Частота АН во всем мире (по данным патологоанатомических исследований) колеблется от 0 до 4%; как причина терминальной почечной недостаточности среди больных, находящихся на гемодиализе или перенесших трансплантацию почки, АН зарегистрирована у 3% больных в Европе и у 20% в Австралии.

В первые годы изучения АН основную повреждающую роль отводили фенацетину, в связи с чем существовал термин "фенацетиновый нефрит". Затем установили что вреден не чистый фенацетин, а анальгетические смеси, включающие в себя фенацетин. Наконец, в течение последнего десятилетия исследователи показали, что АН может развиваться и у лиц, никогда не принимавших фенацетина, но злоупотреблявших другими анальгетическими смесями. То есть фенацетин не рассматривают более как единственный нефротоксичный препарат; подчеркивается возможная повреждающая роль и других анальгетических смесей, включающих два анальгетика (особенно опасны сочетания аспирина или анальгина с парацетамолом или пиразолонами) и кофеин или кодеин; кофеин и кодеин влияют на настроение, и четко установлено, что добавление этих веществ может вызвать психологическую зависимость от препарата. В большом исследовании, проведенном в 15 европейских странах, среди 226 больных с АН, диагностированной с помощью компьютерно-томографических критериев (см. далее), 219 больных принимали 2 анальгетика и более (у 173 лиц одним из анальгетиков был фенацетин) в сочетании с кофеином и/или кодеином; у 46 больных, не принимавших фенацетина, нефротоксичность документирована для сочетаний аспирина с парацетамолом, аспирина с пиразолонами, парацетамола с пиразолонами и двух пиразолонов (Elseviers, De Broe, 1996).

АН наблюдается чаще у женщин старше 40 лет (хотя злоупотребление анальгетиками у них начинается значительно раньше), страдающих мигренью или люмбагиями, клинически проявляется умеренным мочевым синдромом (гематурия, небольшая протеинурия), полиурией, никтурией, ночными судорогами. Ранним признаком (еще в доклинической стадии) является снижение относительной плотности мочи. У 70% больных выявляется абактериальная лейкоцитурия, у 1/3 - мочевиная инфекция (чаще бессимптомная). Развитие выраженной протеинурии является плохим прогностическим признаком, говорит о возможности скорого (через 1 - 2 года) развития терминальной почечной недостаточности.

Постепенно развивается хроническая почечная недостаточность (ХПН), которая прогрессирует медленно, сопровождается выраженной остеодистрофией и тяжелым метаболическим ацидозом. У половины больных развивается некроз почечных сосочков с макрогематурией, иногда с повторными эпизодами обструктивной ОПН с быстрым спонтанным восстановлением функции почек, рецидивами заболевания с почечной коликой, атаками острого пиелонефрита. У большинства больных папиллярный некроз протекает бессимптомно (так называемое неполное отторжение почечного некротизированного сосочка) с минимальной протеинурией, микрогематурией; персистирующая микрогематурия может указывать на развитие карциномы мочевыводящего тракта.

Значительно чаще, чем при других типах хронического ИН, развивается гипертония, которая иногда может приобретать злокачественное течение. Гипертония может сочетаться с солевым истощением (вследствие потери хлорида натрия с мочой).

Осложнения АН: обструктивная ОПН (при двустороннем папиллярном некрозе), присоединение пиелонефрита, нефрокальциноза, нефролитиаза. У больных АН высок риск развития злокачественных

опухолей мочевого пузыря, мочеточников, почечной лоханки, которые наблюдаются намного чаще, чем в популяции.

Заболевание диагностируется у 80% больных в стадии почечной недостаточности. В диагностическом плане имеют значение сочетание стойкой асептической лейкоцитурии с эпизодами почечной колики с макрогематурией в отсутствие нефролитиаза, полиурия, уменьшение размеров почек, анемия, не соответствующая тяжести ХПН. Elseviers и соавт. представили недавно диагностические критерии АН, основанные на компьютерно-томографическом исследовании без контраста. **Уменьшение массы обеих почек в сочетании с неровными контурами или с кальцификацией сосочков с большой долей вероятности указывает на АН, даже у больных с медленно прогрессирующей (incipient) почечной недостаточностью.** Компьютерная томография является наиболее подходящим методом диагностического исследования, позволяющим определить наиболее патогномичный признак - кальцификацию почечных сосочков - с чувствительностью 87% и специфичностью 97%.

При **постановке диагноза** следует обращать внимание на внепочечные признаки злоупотребления анальгетиками, среди которых выделяют гипохромную анемию со своеобразным бледно-желтым окрашиванием кожных покровов, поражение желудка (пептическая язва), печени (лекарственный гепатит), ранний атеросклероз с прогрессирующей ишемической болезнью сердца, психастению, преждевременное старение, раннее поседение (больные выглядят старше своих лет). Известно влияние на гонадную функцию (бесплодие, тератогенное воздействие). Язвенная болезнь желудка иногда многие годы предшествует нефропатии.

Лечение состоит в полном отказе от употребления анальгетических средств, в коррекции водно-электролитных нарушений, гипертонии, в борьбе с инфекцией мочевых путей. Замедлить прогрессирование может снижение приема калорий (без изменения приема белка) или низкобелковая диета.

АН - одна из немногих болезней почек, которые можно предупредить. Наиболее рациональный подход к предупреждению АН - это запрещение продажи без рецепта любых анальгетических смесей, содержащих два анальгетика в сочетании с кофеином и/или кодеином. В Австралии ограничение отпуска без рецептов анальгетических смесей привело к резкому уменьшению частоты АН.

К развитию **хронических токсических ИН** могут приводить и некоторые другие лекарства, например противоопухолевые препараты (цисплатина), литий, применяемый в психиатрической практике, препараты золота и др. Говоря о ятрогенных поражениях, следует упомянуть и о радиационном токсическом ИН, который развивается иногда при лучевой терапии больных с опухолями почки (опухоль Вильмса), яичника, яичка, забрюшинного пространства.

Среди **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.

Структурные и функциональные изменения почек развиваются при **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.

Наконец, к токсическим интерстициальным поражениям могут приводить опухоли (внепочечные), выделяющие патологические белки, вазоактивные амины, гормоны. Наиболее изучен **токсический ИН** 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 энзимами. 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 реабсорбировавшихся 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).

Литература:

1. Сиротин Б.З. Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом. Хабаровск, 1994.
2. Тареева И.Е., Андросова С.О. Тубулоинтерстициальные нефропатии. В кн: Нефрология, под ред. И.Е.Тареевой, 1995, т.2, с.101-9.
3. Тареева И.Е., Николаев А.Ю., Андросова С.О. Лекарственные поражения почек. Там же, с. 299-312.
4. Elseviers MM, De Broe ME/ Amer J Kid Dis 1996; 28;48-55.
5. Tubulo-interstitial nephropathies. Churchill, Livingstone, 1983. Ed B Brenner, J Stein.