

БОЛЕЗНИ ПОЧЕК И МОЧЕВЫВОДЯЩИХ ПУТЕЙ

МЕТОДИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ДЛЯ ТЕРАПЕВТОВ

Тубулоинтерстициальные болезни почек

Батюшин М.М.

Определение

Тубулоинтерстициальные болезни почек (ТИБ) – группа врожденных или приобретенных болезней почек, проявляющихся поражением тубулоинтерстиция и характеризующаяся острым или хроническим течением.

Острый тубулоинтерстициальный нефрит (ОТИН) представляет собой острое заболевание почек, развивающееся в ответ на воздействие экзо- и эндогенных факторов и проявляющееся воспалительными изменениями тубулоинтерстициальной ткани почек с частым развитием острого повреждения почек (ОПП), иногда с трансформацией в острую болезнь почек (ОБП).

Хронический тубулоинтерстициальный нефрит (ХТИН) представляет собой хроническое заболевание почек, развивающееся в ответ на длительное воздействие экзо- и/или эндогенных факторов и проявляющееся воспалительными изменениями тубулоинтерстициальной ткани с развитием интерстициального фиброза и тубулярной атрофии с частым развитием хронической почечной недостаточности (ХПН).

Код по МКБ-10

Болезни мочеполовой системы (Класс XIV).

N10–N16 Тубулоинтерстициальные болезни почек;

N10 Острый тубулоинтерстициальный нефрит

(Пояснение: инфекционный интерстициальный нефрит, пиелит, пиелонефрит);

N11 Хронический тубулоинтерстициальный нефрит

(Пояснение: инфекционный интерстициальный нефрит, пиелит, пиелонефрит);

N12 – Тубулоинтерстициальный нефрит, неуточненный как острый или хронический;

N14 - Тубулоинтерстициальные и тубулярные поражения, вызванные лекарствами и тяжелыми металлами;

N14.0 — Нефропатия, вызванная анальгетическими средствами;

N14.1 — Нефропатия, вызванная другими лекарственными средствами, медикаментами или биологически активными веществами;

- N14.2 — Нефропатия, вызванная неуточненным лекарственным средством, медикаментом и биологически активным веществом;
- N14.3 — Нефропатия, вызванная тяжелыми металлами;
- N14.4 — Токсическая нефропатия, не классифицированная в других рубриках;
- N15 – Другие тубулоинтерстициальные болезни почек;
- N15.0 — Балканская нефропатия;
- N15.8 — Другие уточненные тубулоинтерстициальные поражения почек;
- N15.9 — Тубулоинтерстициальное поражение почек неуточненное;
- N16 – Тубулоинтерстициальные поражения почек при болезнях, классифицируемых в других рубриках;
- N16.0 — Тубулоинтерстициальное поражение почек при инфекционных и паразитарных болезнях, классифицированных в других рубриках;
- N16.1 — Тубулоинтерстициальное поражение почек при новообразованиях;
- N16.2 — Тубулоинтерстициальное поражение почек при болезнях крови и нарушениях, вовлекающих иммунный механизм;
- N16.3 — Тубулоинтерстициальное поражение почек при нарушениях обмена веществ;
- N16.4 — Тубулоинтерстициальное поражение почек при системных болезнях соединительной ткани;
- N16.5 — Тубулоинтерстициальное поражение почек при отторжении трансплантата (Т86.-+);
- N16.8 — Тубулоинтерстициальное поражение почек при других болезнях, классифицированных в других рубриках.**

Важность роли повреждения тубулоинтерстициальной ткани в развитии и прогрессировании почечной недостаточности была показана в исследованиях советских и российских ученых: Тареева Е.М., Ратнер М.Я., Папаяна А.В., Мухина Н.А. Вялковой А.А., Бобковой И.Н., Чеботаревой Н.В. и ряда других. В последние годы отечественной школой нефрологов детально изучаются вопросы регуляции развития тубулоинтерстициальных повреждений при различных метаболических, иммунных и инфекционных процессах.

Эпидемиология

Сложность оценки распространенности ТИБ объясняется рядом обстоятельств, среди них отсутствие точных критериев диагностики некоторых форм ТИБ, низкий уровень знаний врачей первичного звена в данной сфере, отсутствие яркой клинической

симптоматики и патогномоничных симптомов некоторых форм болезни. К примеру, существенные различия в распространенности нефритов инфекционного и лекарственного генеза по данным разных авторов определяются несовершенством технологий выявления и регистрации этой патологии, несогласованностью диагностических критериев, а также неспецифичностью клинических проявлений некоторых форм ТИБ. По данным ряда центров в случае применения морфологической диагностки ОТИН регистрируется в 2,3–9% случаев. Следует учитывать, что в 3–19% случаев развития ОПП его причиной является ОТИН. При этом лекарственная этиология ОТИН выявляется в 70–90% морфологически подтвержденных случаев.

При проведении пункционной нефробиопсии ХТИН выявляется в 1,8–2,5% случаев. Однако по данным клинических исследований удельный вес ХТИН наблюдается в пределах от 4 до 12%.

Выделяют наследственные формы ТИБ, например, аутосомно-доминантная тубулоинтерстициальная болезнь почек (АДТБП), которые регистрируются крайне редко.

Патогенез

Причины развития острых и хронических форм ТИБ схожи и нередко хронические формы представляют собой трансформацию рецидивирующих острых форм. ТИБ развиваются в ответ на воздействие лекарств, солей тяжелых металлов и ряда других химических субстанций, радиации, а также при опухолевых заболеваниях крови и внутренних органов, нарушениях обмена веществ (подагра, сахарный диабет, гиперурикемия и т.д.), наследственных заболеваниях (болезнь Фабри и др.), инфекционных болезнях (бактериальных, вирусных, грибковых). Разнообразие причин формирует широту патогенетических механизмов повреждения почки. Выделяют как прямое тубулотоксическое действие повреждающего агента (аминогликозиды, токсины, инфекционные агенты), так и опосредованное, реализующееся через иммунные или иные механизмы (системная красная волчанка, паранеопластический синдром, болезнь Фабри и др.) или путем воздействия цитокинов, обладающих провоспалительными, профибротическими, цитотоксическими эффектами (гиперурикемия, лекарства).

В случае лекарственной этиологии наиболее часто ОТИН развивается в связи с приемом антибиотиков и нестероидных противовоспалительных средств (НПВС). НПВС являются причиной 44–75% случаев ОТИН, антибиотики - 33–45% случаев.

Одной из частых причин развития ТИН являются инфекции. По данным ряда исследований инфекционные формы ОТИН (пиелонефрит) составляют около 5–10% в структуре ОТИН. Наиболее частыми возбудителями являются *E.coli*, *Klebsiella spp.*, *Enterobacter spp.*

Причиной повреждения тубулоинтерстициальной ткани могут явиться некоторые травы и семена растений. Аристолоховая нефропатия является разновидностью тубулоинтерстициального нефрита, возникающая в ответ на применение трав, содержащих аристолохиевую кислоту. Изначально данную патологию называли травяной нефропатией.

Диагностика

Жалобы, анамнез и физикальные данные. Жалобы на уменьшение объема мочи (олигурию, анурию) или наоборот, увеличение объема мочи (полиурию, в том числе ночную полиурию), ухудшение общего самочувствия, слабость, появление отеков (встречаются редко в случае анурии или олигурии), головную боль вследствие повышения АД. Нередко больной не имеет жалоб. Поскольку большинство ТИБ являются приобретенными и развиваются по причинам лекарственного, токсического воздействия или в рамках каких-либо системных заболеваний, в клинической картине помимо жалоб, свойственных патологии почек, нередко могут присутствовать жалобы, отражающие ту патологию, которая явилась причиной ТИБ.

При постановке диагноза НПВС/анальгетик-ассоциированного ХТИН важно оценивать основные и дополнительные критерии (табл. 1). При этом учитывается продолжительность терапии препаратом и рассчитывается примерная суммарная доза принятого препарата за весь период его использования.

Табл. 1. Критерии диагностики НПВС/анальгетик-ассоциированного ХТИН

<i>Основные критерии:</i>
<ul style="list-style-type: none"> • Употребление НПВС (неселективных или селективных), в т.ч. фенацетин- или метамизол-содержащих анальгетиков на протяжении 12 мес и более в установленной суммарной дозе*; • Наличие стойкого мочевого синдрома длительностью более 3 мес в виде эритроцитурии или альбуминурии или протеинурии (не более 3,5 г/сут) или β_2-микроглобулинурии или абактериальной лейкоцитурии, резистентной к антибактериальной терапии.
<i>Дополнительные критерии:</i>
<ul style="list-style-type: none"> • Снижение СКФ менее 60 мл/мин на протяжении 3 мес и более; • Артериальная гипертензия; • Гипоизостенурия; • Признаки ХТИН по данным нефробиопсии; • Кальцинаты в мозговом слое и почечных сосочках.

Примечание: * — суммарная доза для метамизола обычно не менее 500 г, фенацетина — не менее 300 г, диклофенака не менее 150 г.

Рекомендуется больным с синдромом хронической боли, получающим НПВС и/или анальгетики, оценивать скорость клубочковой фильтрации (СКФ) и мочевой осадок не реже одного раза в год вне зависимости от кратности и дозы принимаемых препаратов, а также перед каждым курсом терапии НПВС, если исходно имелись данные о наличии хронической патологии почек, а также о развитии ОПП в анамнезе, но при этом СКФ и мочевой осадок ранее (более трех месяцев) не оценивались.

В случае подозрения на АДТБП с целью ее выявления и при проведении дифференциальной диагностики с другими формами ТИБ следует использовать диагностические критерии АДТБП, предложенные KDIGO.

А. Критерии предположительного диагноза АДТБП

- Семейный анамнез, соответствующий аутосомно-доминантному типу наследования ХБП, удовлетворяющий клиническим характеристикам (*прогрессирующее снижение функции почек, мало выраженные изменения мочевого осадка, отсутствие или слабо выраженная альбуминурия/протеинурия, отсутствие тяжелой АГ на начальных стадиях, отсутствие назначения лекарств, потенциально способных вызвать тубуло-интерстициальный нефрит, нормальные или уменьшенные размеры почек при УЗИ, ночная полиурия или энурез у детей вследствие снижения концентрационной способности почек).

- При отсутствии положительного семейного анамнеза ХБП, удовлетворяющего клиническим характеристикам, наличие следующих признаков при гистологическом исследовании биоптата почки (**интерстициальный фиброз, атрофия канальцев, утолщение или ламелляция базальных мембран канальцев, возможная дилатация канальцев – микроцисты, отрицательный результат иммунофлюоресценции на предмет исследования отложений комплемента или иммуноглобулинов) или внепочечных проявлений, согласующихся с мутациями HNF1B, или анамнеза ранней гиперурикемии и/или подагры.

В. Критерии установленного диагноза АДТБП

- Семейный анамнез, соответствующий аутосомно-доминантному типу наследования ХБП, удовлетворяющий ранее перечисленным клиническим характеристикам (*) и гистологическим признакам (**) по крайней мере, у одного больного члена семьи. (Примечание: невозможно поставить окончательный диагноз только с помощью биопсии почки)

или

- Выявление мутации в одном из четырех генов у больного или по крайней мере одного члена семьи.

Генетическое исследование не может использоваться широко ввиду его высокой стоимости и отсутствия соответствующих возможностей у большинства молекулярно-

генетических лабораторий, однако существуют определенные показания для такого исследования, когда его выполнение является желательным:

- Взрослые больные с ХБП с подозрением на АДТБП, которые желают подтвердить диагноз;
- Члены семьи больного с АДТБП с нормальной функцией почек, желающие стать донорами почки;
- Здоровые лица, которых интересует уточнение наличия генетической мутации;
- Взрослые, заинтересованные в проведении преемплантационной генетической диагностики, чтобы избежать наследования их ребенком мутантного аллеля;
- Дети с подозрением на мутацию REN гена.

В диагностике ТИНУ-синдрома (тубулоинтерстициальный нефрит с увеитом) рекомендуется использовать следующие диагностические критерии [54], при этом классифицировать случаи как «определенные», «вероятные» или «возможные»:

Определенный ТИНУ-синдром:

- ОТИН диагностирован гистологически или клинически (полный набор критериев) и типичный увеит.

Вероятный ТИНУ-синдром

- ОТИН диагностирован гистологически и атипичный увеит или
- ОТИН диагностирован клинически (неполный набор критериев) и типичный увеит.

Возможный ТИНУ-синдром

- ОТИН диагностирован клинически (неполный набор критериев) и атипичный увеит.

Критерии ОТИН:

- Гистологические: признаки ТИН в биоптате почки;
- Клинические: наличие следующих критериев (полный набор критериев, если присутствуют 3 фактора, перечисленных ниже; неполный набор, если присутствуют <3 фактора, перечисленных ниже):

1. Нарушение функции почек (повышение креатинина сыворотки или снижение клиренса креатинина);

2. Патология анализа мочи: повышение уровня β 2-микроглобулина (референсные значения 0-0,3 мкг/мл), невысокая протеинурия (уровень ниже нефротического [$\leq 2+$ при полуколичественном анализе или протеин-креатининовое соотношение до 3,0 г/г или 3,0 г/сут у взрослых или до 3,5 г/1,73м²/сут у детей), эозинофилурия, пиурия или гематурия без признаков инфекции, эритроцитарная цилиндрурия или нормогликемическая глюкозурия;

3. Признаки общего неблагополучия на протяжении 2 недель, характеризующегося комбинацией следующих симптомов и лабораторных находок:

а. Симптомы и синдромы: лихорадка, снижение веса, анорексия, недомогание, усталость, сыпь, абдоминальные и фланговые боли, артралгия или миалгия;

б. Лабораторные находки: анемия, нарушение функции печени, эозинофилия или СОЭ 40 мм/час.

- Физикальное обследование рекомендуется провести в полном объеме, обратив внимание на отсутствие существенных изменений при пальпации почек, или, в ряде случаев, появление болезненности (пиелонефрит, реже ОТИН). Может отмечаться повышение АД или его снижение при острой сосудистой недостаточности. Отмечается полиурия, реже олигурия или анурия. Редкие отеки проявляются одутловатостью лица, реже - нижних конечностей, полостными или паренхиматозными отеками. Физикальное обследование включает осмотр больного, пальпацию почек, мочевого пузыря, регистрацию АД. Анализируется водный баланс с расчетом объема потребленной и выведенной из организма жидкости с целью диагностики олигурии, анурии, полиурии, особенно при острых формах ТИБ.

Лабораторная диагностика включает в себя оценку уровня креатинина, мочевины и мочевой кислоты в крови в динамике, поскольку их нарастание будет свидетельствовать о прогрессировании поражения почек. Оценить наличие ОПП в соответствии с рекомендациями по ОПП или ХБП. Биохимический анализ крови с определением общего билирубина и его фракций, аланин- и аспаратаминотрансферазы, уровней калия, натрия, глюкозы, общего белка и его фракций. В ряде случаев могут возникнуть показания для оценки кислотно-щелочного состояния (КЩС), уровней кальция и фосфата крови, липидограммы и ряда других исследований. Рекомендуется проводить оценку общего анализа мочи и анализа мочи по Нечипоренко, при наличии протеинурии – определение протеинурии. Посев мочи на стерильность и чувствительность флоры к антибиотикам проводится в случае предположения инфекционного генеза ТИН при отсутствии информации о возбудителе, полученной в течение шести месяцев до обращения и при условии, что больной не получал антибактериальные препараты. При подозрении на гиперурикемический (уратный) ТИН рекомендуется проводить оценку суточной экскреции мочевой кислоты с целью выявления гиперурикозурии на стадии диагностики патогенетической формы нарушения пуринового обмена (ретенционная, гиперпродукционная).

Симптомы и синдромы при ТИБ:

- Мочевой синдром (эритроцитурия, протеинурия, лейкоцитурия, уратурия, другие формы салурии)
 - Синдром артериальной гипертензии
 - Синдром гипергидратации (гиперволемиа, отеки, олиг/анурия, положительный водный баланс)
 - Симптомокомплекс почечной дисфункции (ОПП, ОБП, ХБП)
 - Симптомы полиурии, никтурии.
- Среди методов инструментальной диагностики рекомендуется всем пациентам выполнение УЗИ почек, мочевого пузыря, предстательной железы (лицам мужского пола) с целью исключения других причин (в частности, острого простатита, мочекаменной болезни, гидронефроза и т.д.). УЗИ также призвано исключить гнойные формы пиелонефрита (карбункул, абсцесс почки, апостематозный нефрит, паранефрит), требующих экстренного хирургического лечения. В ряде случаев рекомендуется выполнять исследование других внутренних органов при подозрении на их вовлечение в патологический процесс. Также рекомендуется выполнять дополнительные визуализирующие исследования при пиелонефрите, такие как спиральная компьютерная томография или магнитно-резонансная томография, если у пациента сохраняется лихорадка после 72 часов от момента начала лечения на фоне антибактериальной терапии, или при подозрении на осложнения, например сепсис [50] или при развитии почечной колики, обструкции мочевых путей, если иными методами визуализации не удалось оценить причину ее развития и состояние мочевыводящих путей.
- Пункционную нефробиопсию рекомендуется проводить в случае возникновения трудностей дифференциальной диагностики ХТИН с хроническим гломерулонефритом или неясности генеза ХТИН и в случае быстрых темпов прогрессирования почечной дисфункции, а также при ОПП неясного генеза, причиной которого также может явиться ОТИН, также в случае развития ТИН в рамках аутоиммунной патологии. Не рекомендуется рутинно выполнять пункционную нефробиопсию с гистологическим исследованием биоптата для диагностики ТИБ.

Классификация

По этиологии:

- *инфекции* (вирусы, бактерии, паразиты, грибки);

• *лекарственные препараты*: аминогликозиды, β-лактамы антибиотики (пенициллины, оксациллин), цефалоспорины, фторхинолоны, тетрациклины, противотуберкулезные препараты (рифампицин, этамбутол и др.), сульфаниламиды, ацикловир, НПВС (ибупрофен, индометацин, метамизол натрия и др.), петлевые и тиазидные диуретики, аллопуринол, циметидин, фениндион, циклоспорин, циклофосфамид, амфотерицин В, препараты лития, противосудорожные, блокаторы водородной помпы и др.;

• *нефротоксины*: тяжелые металлы и их соли (свинец, кадмий, золото, железо, медь, сулема, ртуть, литий и др.), рентгеноконтрастные вещества (особенно йодсодержащие), растворители (метанол, этиленгликоль, четыреххлористый углерод, углеводороды), алкоголь (ацетальдегид и другие метаболиты этилового спирта), гербициды, пестициды, биологические токсины (грибы, яды змей и насекомых), аристоксиевая нефропатия;

• *иммунные заболевания*: синдром Шёгрена, системная красная волчанка, саркоидоз, системные васкулиты, реакция отторжения трансплантата, хронический активный гепатит, тиреоидит, эссенциальная криоглобулинемия, острый ТИН с увеитом (ТИНУ);

• *обструкции мочевых путей*: пузырно-мочеточниковый рефлюкс (рефлюкс-нефропатия, папиллярный некроз, доброкачественная гиперплазия предстательной железы, мочекаменная болезнь, стриктуры уретры);

• *метаболические заболевания*: уратная (подагрическая, гиперурикемическая) нефропатия, гиперкальциемия, гиперкалиемия;

• *прочие причины*: наследственные заболевания почек (поликистоз, синдром Альпорта, дисплазии почек), новообразования (миеломная болезнь, болезнь легких цепей Ig, гемобластозы, лимфомы, гаммапатии ренального значения), сосудистые заболевания (нефроангиосклероз), радиация, амилоидоз.

По течению: острый, хронический.

По патогенезу: первичный, вторичный.

Первичный ТИН:

• инфекционный (бактериальный пиелонефрит, хантавирусная инфекция, лептоспироз);

• иммуно-опосредованный (синдром Шегрена, болезнь антител к базальной мембране);

• лекарственно-индуцированный (острый ТИН, вызванный анальгетиками, литием, циклоспорином, китайскими травами);

- токсический (свинец, ртуть, литий);
- алкогольный;
- метаболические заболевания (подагрическая нефропатия, гиперкальциемический и гипокалиемический ТИН);
- наследственный ТИН (болезнь Вильсона–Коновалова, цистиноз, гиперосалурия);
- гематологические заболевания (серповидноклеточная анемия, болезнь легких цепей, амлоидоз);
- неясной этиологии (балканская нефропатия).

Вторичный ТИН:

- гломерулярные заболевания, сосудистые заболевания, структурные нарушения, поликистоз, обструктивная нефропатия, рефлюкс-нефропатия.

По характеру канальцевых расстройств:

- канальцевые нарушения парциальные: снижение концентрационной способности почек; почечный канальцевый ацидоз; частичный или полный синдром Фанкони (фосфатурия, бикарбонатурия, аминоацидурия, урикозурия, глюкозурия); гипонатриемия; гиперкалиемия;
- нарушение эндокринной функции почек: гипорениновый гипоальдостеронизм; дефицит кальцитриола (почечная остеодистрофия); дефицит эритропоэтина;
- нарушение фильтрационной функции почек (гиперкреатининемия, снижение СКФ).

Варианты канальцевых нарушений:

- полный синдром канальцевых нарушений (проксимальный и дистальный);
- проксимальные канальцевые нарушения (полный синдром Фанкони или парциальные нарушения — проксимальный канальцевый ацидоз, глюкозурия, протеинурия);
- дистальные канальцевые нарушения (дистальный ацидоз, гипер- или гипокалиемия, гипер- или гипонатриемия);
- парциальные нарушения канальцевых функций.

Примеры формулировки диагноза:

ОТИН лекарственного генеза (метамизол натрия). ОПП 2 стадии от 15.10.2022, олигурия.

ХБП С3АА1. Хронический гиперурикемический ТИН.

Острый инфекционный ТИН правой почки (острый катаральный пиелонефрит правой почки, вызванный E.coli).

Дифференциальная диагностика

Дифференциальная диагностика при ТИБ реализуется по двум направлениям:

- 1) дифференцировать ТИБ от других заболеваний почек и мочевыводящих путей (гломерулонефрит, гипертоническая нефропатия, цистит, простатит, мочекаменная болезнь);
- 2) дифференцировать ТИБ внутри данной группы (отличить острые и хронические формы, отличить разные варианты ТИБ по этиологии).

Лечение

Первостепенной задачей лечения больных с ТИБ является ограничение или прекращение действия причинного повреждающего фактора, если таковой имеется, и максимальное восстановление функции почек (при острых ТИБ), или замедление прогрессирования ХБП (при хронических формах ТИБ). В случае ОТИН несмотря на проводимое лечение, достичь восстановления исходной почечной функции удастся лишь в 30-70% случаев.

Рекомендуется в процессе лечения острых форм ТИБ обратить особое внимание на поддержание водно-электролитного гомеостаза, кислотно-щелочного равновесия крови, АД. В связи с этим возможно применение кристаллоидных изоосмолярных растворов, содержащих натрия хлорид или декстрозу (глюкозу), раствора натрия гидрокарбоната, петлевых диуретиков, антигипертензивных препаратов. Следует ограничить применение блокаторов РААС на время развития ОПП ввиду противоречивости данного вопроса.

Метаболический ацидоз не требует специальной терапии, если рН крови не ниже 7,2, а концентрация стандартного бикарбоната составляет >15 ммоль/л. С целью коррекции используется 4% раствор натрия гидрокарбоната. Для экстренной коррекции гиперкалиемии необходимо ввести раствор кальция хлорида (3–5 мл 10% внутривенно струйно) или кальция глюконата (10 мл 10% внутривенно струйно). Более продолжительный антигиперкалиемический эффект достигается инфузией раствора декстрозы (глюкозы) с инсулином, которую следует начинать после введения кальция глюконата. Обычно используется 40% раствор декстрозы (глюкозы) в количестве до 300 мл с подкожным дробным введением 8–12 ЕД инсулина на каждые 100 мл 40% раствора декстрозы (глюкозы). Также возможно применение препаратов, связывающих калий в кишечнике (например, кальция полистирол сульфат по 1 порошку три раза в день).

Умеренная и/или бессимптомная гипонатриемия специальной коррекции не требует. Тяжелая острая гипонатриемия, т.е. продолжающаяся менее 48 часов, особенно при

появлении неврологической симптоматики, является показанием к немедленной коррекции путем введения 3% раствора натрия хлорида. Применение петлевых диуретиков (фуросемид, этакриновая кислота) показано при явлениях гипергидратации.

При острой мочекишлой (уратной) нефропатии рекомендуется применение инфузий кристаллоидов, декстрозы (глюкозы), ошелачивающего питья (с добавлением цитратных смесей – цитрата калия или бикарбоната калия в средних дозах 40-80 мэкв/день под контролем уровня калия крови) с отменой урат-снижающих препаратов из категории урикозуриков. При гиперурикемическом (уратном) ХТИН в том числе в рамках подагры показано длительное применение урикозстатиков (аллопуринол, фебуксостат), замедляющих прогрессирование ХБП.

Рекомендуется назначение патогенетической терапии, направленной на прекращение или ослабление воздействия эндогенных факторов с учетом известной этиологии заболевания.

Остается открытым вопрос применения ГКС при ОТИН. В большинстве случаев применение ГКС не рекомендуется ввиду их сомнительной эффективности. Однако в случае развития ОТИН вследствие диффузных заболеваний соединительной ткани аутоиммунного генеза, а также случае отсутствия улучшения почечной функции после прекращения воздействия этиологических факторов или выраженных проявлений почечной дисфункции прибегают к их применению (например, преднизолон в дозе 0,3-0,5 мг/кг веса ежедневно внутрь или внутривенно в дозе 100-150 мг или по схеме пульс-терапии – метилпреднизолон в дозе 500-1000 мг внутривенно капельно трижды в течение трех дней). Также ГКС применяются при ТИНУ-синдроме (преднизолон в дозе 1-1,5 мг/кг/сут). Возможно местное применение ГКС при увеите в случае легкого течения синдрома и отсутствия необходимости в применении системной стероидной терапии или в случае сохранения признаков увеита после купирования проявлений ОТИН и снижения или отмены стероидной терапии.

Больным с ХБП 3А-5 ст. и хроническим течением ТИБ применение НПВС/анальгетиков в течение пяти и более дней относительно противопоказано, за исключением особых ситуаций (когда польза от применения НПВС превышает вред). В случае их назначения следует избегать высоких доз и их комбинаций.

Применение ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента или блокаторов рецепторов к ангиотензину II у нормотензивных пациентов хроническим течением ТИН в субгипотензивных дозах с целью ренопротекции полезна в случаях наличия протеинурии. При лечении АГ данные классы антигипертензивной терапии должны рассматриваться в качестве приоритетных из-за их ренопротективной эффективности.

Рекомендуется широкое применение блокаторов натрий-глюкозного котранспортера 2 типа – дапаглифлозин, эмпаглифлозин, канаглифлозин с ренопротективной целью при хронических формах ТИБ, как ассоциированных с сахарным диабетом 2 типа, так и без него (дапаглифлозин 10 мг 1 таблетка в день, эмпаглифлозин 10 мг 1 таблетка в день).

Рекомендуется осуществлять коррекцию модифицируемых факторов риска развития прогрессирования ХБП при ТИБ (АГ, гипергликемия, дислипидемия, гиперфосфатемия, гиперурикемия).

Рекомендуется применение в терапии хронических форм ТИБ препаратов типа пентоксифиллина, сулодексида, обладающих ренопротективными свойствами.

Рекомендуется проводить антибактериальную терапию при ХТИН инфекционного генеза (пиелонефрит) в период обострения в соответствии с рекомендациями по лечению инфекций мочевых путей

Возможно применение спазмолитиков: дротаверина, параверина и др. с целью снятия спазмов с участков мочевыводящих путей с зонами затрудненной уродинамики вследствие отека и спазма. В качестве дезинтоксикационной терапии возможно применение кристаллоидных растворов (физиологический раствор хлорида натрия, раствор декстрозы, глюкозы и др.), а также коллоидных растворов - при развитии тяжелой интоксикации, гиповолемии, шока.

Заместительная почечная терапия

При развитии ОПП рекомендуется решение об экстренном проведении заместительной почечной терапии с учетом показаний. Рекомендуется решение о проведении плановой заместительной почечной терапии принимать при формировании ХБП С5 формулируются с учетом показаний, единых для различной этиологии ТИБ.

Показания к консультации других специалистов

Врач-нефролог: уточнение диагноза; нарушение концентрационной функции почек у пациентов с общими и системными заболеваниями (свидетельствует о вовлечении почек в системный процесс), дифдиагностика первичного ТИН, ТИН при ХГН и аномалиях развития (поликистоз почек, гипоплазии, синдром Фанкони).

Врач-уролог-онколог: подозрение на рак мочевых путей у больных с анальгетической нефропатией, мочекаменная болезнь с обструкцией мочевых путей, острый пиелонефрит.

Врач-инфекционист: геморрагическая лихорадка с почечным синдромом, лептоспироз.

Врач-фтизиатр: туберкулез мочевых путей или подозрение на него.

Врач-гематолог: миеломная нефропатия, болезнь Вальденстрема, болезнь Шенлейна–Геноха и подозрение на другие гемобластозы, протеинурия при общих и системных заболеваниях, гаммапатии ренального значения.

Врач-ревматолог: подозрение на подагру, системные васкулиты, системные заболевания соединительной ткани.

Врач-нефролог отделения гемодиализа: терминальная почечная недостаточность.

Врач-реаниматолог: ОПП, потребность в острой заместительной почечной терапии.

Критерии выздоровления или ремиссии

Выздоровление возможно исключительно при развитии острых форм ТИБ. Критериями выздоровления являются нормализация анализа мочи и восстановление почечной функции. В ряде случаев в процессе реконвалесценции при острых формах ТИБ возможна трансформация в ХБП ввиду неполного восстановления почечной функции. При хронических формах ТИБ о развитии ремиссии можно думать в отношении тех из них, которым свойственно циклическое течение (обострение, ремиссия). Например, это возможно при хронических инфекционных и аутоиммунных формах ТИН. Критериями является как критерии ремиссии основного заболевания (например, системного васкулита), так и ХТИН (нормализация анализов мочи и восстановление или улучшение функции почек).

Реабилитация

Реабилитация предполагает систему мероприятий по снижению риска повторного воздействия причинного фактора и комплекс мер, направленных на снижение прогрессирования ХБП.

Рекомендуется наблюдение больного с острыми формами ТИБ врачом-терапевтом совместно с врачом-нефрологом для контроля процесса восстановления функции почек, купирования процесса воспаления, борьбы с факторами риска и причинными факторами. Реабилитационные мероприятия предполагают мониторинг уровня креатинина, мочевины, в ряде случаев, мочевой кислоты, а также общего анализа мочи и общего анализа крови. Необходимо также производить коррекцию ранее проводимой терапии с определением возможных сроков ее отмены, анализировать и при необходимости корректировать особенности питания и образа жизни больного.

Наблюдение больного с хроническими формами ТИБ врачом-терапевтом и врачом-нефрологом проводится с целью оценки прогрессирования ХБП, купирования воспаления, борьбы с факторами риска и причинными факторами. Проводится мониторинг креатинина, мочевины, в ряде случаев, мочевой кислоты, а также общего анализа мочи и общего анализа крови. Необходимо периодически оценивать липидный, углеводный обмен, уровни

фосфатов, кальция, паратгормона в крови и ряда других показателей, осуществлять воздействие на модифицируемые факторы риска ХБП (артериальная гипертензия, гипергликемия, ожирение, дислипидемия, протеинурия, гиперурикемия, анемия и др.). Также важно, по-возможности, воздействие на факторы, которые явились причиной хронических форм ТИБ.

Профилактика

Профилактика ОТИН заключается в предупреждении или прекращении воздействия вредных факторов, например, ряда лекарственных препаратов. Эффективное и своевременное лечение инфекции мочевых путей может также явиться фактором снижения риска ОТИН инфекционного генеза. Выявление и устранение токсических производственных и иных факторов риска также снижает риск ОТИН.

Диспансерное наблюдение

Острый ТИН наблюдается у врача-терапевта в течение одного года с периодичностью не реже 1р/3мес в случае ликвидации последствий ОТИН в виде ОПП, нормализации мочевого осадка, отсутствия признаков ХБП. При трансформации ОПП в ОБП (острую болезнь почек) должен быть реализован более частый мониторинг 1р/мес. Далее в случае развития ХБП продолжить наблюдение у терапевта и нефролога с периодичностью 1 р в год. Диспансерное наблюдение предполагает проведение исследований: общего анализа мочи, анализа мочи по Нечипоренко, креатинина (расчет СКФ), мочевины, мочевой кислоты крови, общего анализа крови. Ультразвуковое исследование почек нужно выполнять не реже 1 р/год.

Список литературы

1. Нефрология. Клинические рекомендации / под ред. Е. М. Шилова, А. В. Смирнова, Н. Л. Козловской. Москва: «ГЭОТАР-Медиа», 2016. 816с.
2. Сигитова О. Н., Ким Т. Ю., Шарипова Р. Р. Современная классификация, факторы прогрессирования, лечение и исходы первичных мезангиопролиферативных нефритов. // Каз. мед. ж., 2017. том 98. № 5. С. 784–791.
3. Сигитова О.Н., Архипов Е.В. Тубулоинтерстициальный нефрит : учеб. пособие для врачей. Казань: КГМУ, 2013. 38 с.
4. Дударева Л.А., Батюшин М.М. Хронический тубулоинтерстициальный нефрит, индуцированный приемом нестероидных противовоспалительных препаратов: эпидемиологические особенности и возможности ранней диагностики. Нефрология. 2013; № 5: – с. 22-26.
5. Михайлова З., Михайлова Ю. Подагрическая нефропатия: диагностика, подходы к лечению. Врач. 2018; № 7: с.26-29.
6. Krishnan N., Perazella M.A. Drug-induced acute interstitial nephritis: pathology, pathogenesis, and treatment. Iran J Kidney Dis. 2015; № 1 (9): p. 3-13.
7. Niemczyk L., Jędras M. Acute tubule-interstitial nephritis. Wiad Lek. 2016; № 5 (69): p. 714-716.

8. Ruebner R.L., Fadrowski J.J. Tubulointerstitial Nephritis. *Pediatr Clin North Am.* 2019; № 1 (66): p. 111-119.
9. Шишкин А.Н. Влияние ятрогении и лекарственной зависимости на поражение внутренних органов. *Здоровье – основа человеческого потенциала: проблемы и пути их решения.* 2016; № 2: с. 667-670.
10. Moledina D.G., Perazella M.A. Treatment of Drug-Induced Acute Tubulointerstitial Nephritis: The Search for Better Evidence. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2018; № 12 (13): p. 1785-1787.
11. Praga M., Sevillano A., Auñón P., González E. Changes in the aetiology, clinical presentation and management of acute interstitial nephritis, an increasingly common cause of acute kidney injury. *Nephrol Dial Transplant.* 2015; № 9 (30): p. 1472-1479.
12. Jadot I., Declèves A.E., Nortier J., Caron N. An Integrated View of Aristolochic Acid Nephropathy: Update of the Literature. *Int J Mol Sci.* 2017; № 2 (18): p. 297.
13. Han J., Xian Z., Zhang Y. Systematic Overview of Aristolochic Acids: Nephrotoxicity, Carcinogenicity, and Underlying Mechanisms. *Front Pharmacol.* 2019; № 10: p. 648.
14. Clive D.M., Vanguri V.K. The Syndrome of Tubulointerstitial Nephritis With Uveitis (TINU). *Am J Kidney Dis.* 2018; № 1 (72): p. 118-128.
15. Çaliskan S., Özsoy E., Kaba S. et al. Xanthogranulomatous Pyelonephritis. *Arch Iran Med.* 2016; № 10 (19): p. 712-714.
16. Eckardt K.U., Alper S.L., Antignac C. et al. Autosomal dominant tubulointerstitial kidney disease: diagnosis, classification, and management – A KDIGO consensus report. *Kidney Int.* 2015; № 4 (88): p. 676-683.
17. Ayasreh N., Miquel R., Matamala A. et al. A review on autosomal dominant tubulointerstitial kidney disease. *Nephrologia.* 2017; № 3 (37): p. 229-356.
18. Nast C.C. Medication-Induced Interstitial Nephritis in the 21st Century. *Adv Chronic Kidney Dis.* 2017; № 2 (24): p. 72-79.
19. Wheeler E., Thomas S. Diagnosis and Long-term Management of Uromodulin Kidney Disease. *Cureus.* 2019; № 3 (11): p. 4270.
20. Bleyer A.J., Kidd K., Zivna M., Kmoch S. Autosomal dominant Tubulointerstitial kidney disease. *Adv Chronic Kidney Dis.* 2017; Vol. 24: p. 86-93.
21. Carvalho T.J., Calça R., Cassis J., Mendes A. Tubulointerstitial nephritis and uveitis syndrome in a female adult. *BMJ Case Rep.* 2019; № 1 (12): p. 227688.
22. Karras A. Acute interstitial nephritis. *Rev Prat.* 2018; № 2 (68): p. 170-174.
23. Ramachandran R., Kumar K., Nada R. et al. Drug-induced acute interstitial nephritis: A clinicopathological study and comparative trial of steroid regimens. *Indian J Nephrol.* 2015; № 5 (25): p. 281-286.
24. Bonkat G., Bartoletti R.R., Bruyere F. et al. Urological Infections. Guidelines of European Association of Urology. 2019. URL: http://uroweb.org/guideline/urological-infections/#note_159.
25. Щербак А., Бобкова И.Н., Козловская Л.В. Профилактика и лечение поражения почек у больных с уратным дисметаболизмом. *Врач.* 2013; №6: с. 6-10.
26. Дзгоева Ф.У., Ремизов О.В. Постконтрастное острое повреждение почек. Обновленные рекомендации комитета по безопасности контрастных средств европейского общества урогенитальной радиологии (ESUR) 2018. Часть 1. *Нефрология.* 2019; № 3 (23): с. 10-20.
27. Stack A.G., Johnson M.E., Blak B. et al. Gout and the risk of advanced chronic kidney disease in the UK health system: a national cohort study. *BMJ Open.* 2019; № 8 (9): p. 031550.
28. Kim W.J., Song J.S., Choi S.T. et al. The Role of a "Treat-to-Target" Approach in the Long-Term Renal Outcomes of Patients with Gout. *J Clin Med.* 2019; № 7 (8): p. 1067.
29. Kim S.H., Lee S.Y., Kim J.M., Son C.N. Renal safety and urate-lowering efficacy of febuxostat in gout patients with stage 4-5 chronic kidney disease not yet on dialysis. *Korean J Intern Med.* 2019. doi: 10.3904/kjim.2018.423.
30. Lee J.W., Lee K.H. Comparison of renoprotective effects of febuxostat and allopurinol in hyperuricemic patients with chronic kidney disease. *Int Urol Nephrol.* 2019; Vol. № 3 (51): p. 467-473.
31. Liu X., Wang H., Ma R. et al. The urate-lowering efficacy and safety of febuxostat versus allopurinol in Chinese patients with asymptomatic hyperuricemia and with chronic kidney disease stages 3-5. *Clin Exp Nephrol.* 2019; № 3 (23): p. 362-370.

32. Yu H., Liu X., Song Y. et al. Safety and Efficacy of Benzbromarone and Febuxostat in Hyperuricemia Patients with Chronic Kidney Disease: A Prospective Pilot Study. Clin Exp Nephrol. 2018; № 6 (22): p. 1324-1330.
33. Chou H.W., Chiu H.T., Tsai C.W. et al. Comparative effectiveness of allopurinol, febuxostat and benzbromarone on renal function in chronic kidney disease patients with hyperuricemia: a 13-year inception cohort study. Nephrol Dial Transplant. 2018; № 9 (33): p. 1620-1627.
34. Surendra M., Raju S., Chandragiri S. et al. Steroid therapy in drug induced acute interstitial nephritis - Retrospective analysis of 83 cases. Saudi J Kidney Dis Transpl. 2019; № 1 (30): p. 157-165.
35. Chowdry A.M., Azad H., Mir I. et al. Drug-induced acute interstitial nephritis: Prospective randomized trial comparing oral steroids and high-dose intravenous pulse steroid therapy in guiding the treatment of this condition. Saudi J Kidney Dis Transpl. 2018; № 3 (29): p. 598-607.
36. Hausler U., Guminski B., Helmchen U. et al. Tubulointerstitial nephritis with uveitis (TINU) syndrome. A relatively rare rheumatological differential diagnosis with unexplained uveitis. Z Rheumatol. 2013; № 4 (72): p. 393-397.
37. Liu D., Wang L.N., Li H.X. et al. Pentoxifylline plus ACEIs/ARBs for proteinuria and kidney function in chronic kidney disease: a meta-analysis. J Int Med Res. 2017; № 2 (45): p. 383-398.

Электронные ресурсы

<https://rusnephrology.org/>
<https://nephrologist.ru/commission/>
www.nephro.ru
www.nephrologyjournal.ru
<http://jasn.asnjournals.org/>

Сокращения

ТИБ – тубулоинтерстициальная болезнь

НПВС – нестероидные противовоспалительные средства

ОТИН – острый тубулоинтерстициальный нефрит

ХТИН - хронический тубулоинтерстициальный нефрит

АДТБП - аутосомно-доминантная тубулоинтерстициальная болезнь почек

АД – артериальное давление

АГ – артериальная гипертензия

ГКС - глюкокортикостероиды

