

Волгоградский государственный медицинский университет

Кафедра внутренних болезней педиатрического и стоматологического факультетов

Научно-исследовательская работа:

Хронический кератит. Классификация. Клиническая картина. Диагностика. Хроническая почечная недостаточность.

Выполнила: студентка  
педиатрического факультета  
4 курса группы  
Ломова А.Ф.

4

Волгоград 2018г

## **Оглавление**

Эпидемиология.....	3
Этиология и патогенез .....	4
Клиническая картина .....	6
Диагностика .....	8
Дифференциальный диагноз .....	9
Течение и прогноз .....	15
Список литературы .....	16

Хронический тубулоинтерстициальный (интерстициальный) 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.

## Эпидемиология

Вопрос распространённости ХТИН, также как и ОТИН, является одним из самых сложных. Существенные различия в распространённости нефритов микробного и лекарственного генеза в России и за рубежом определяется несовершенством технологий выявления и регистрации этой патологии, несогласованностью диагностических критериев, а иногда неспецифичностью клинических проявлений некоторых форм интерстициальных нефритов. По данным ряда центров при проведении пункционной нефробиопсии ХТИН регистрируется в 1,8-2,5% случаев. Однако по данным клинических исследований удельный вес ХТИН выше и колеблется от 4 до 12%.

При анализе причин хронической интерстициальной патологии почек было показано, что в 63,4% случаях нефрит развился вследствие хронического лекарственного воздействия (НПВС, анальгетики, фуросемид и др.), в 14,6% случаях – вследствие бактериального воздействия, в 10,8% - обструктивного воздействия, в т.ч. мочекаменной болезни, пиело-ренального рефлюкса, стриктуры мочеточника, аберрантных сосудов, в 3,2% – вследствие длительного экзогенного токсического воздействия, в 8% – неясного генеза.

## Этиология и патогенез

Причинами, приводящими к развитию ХТИН, могут быть инфекционные процессы, вызванные бактериями, вирусами, метаболические нарушения, тяжелые металлы, заболевания с иммунным генезом, неопластические заболевания, радиация, наследственные болезни почек. Крайне редко наблюдаются наследственные формы ТИН, связанные в частности с мутацией генов муцина-1, уромодулина, семейная хроническая интерстициальная нефропатия с гиперурикемией и др. Анальгетики и НПВС являются наиболее частыми причинами развития лекарственного ХТИН. ХТИН лекарственного генеза страдают преимущественно лица старше 40-45 лет. 65% лиц с анальгетической нефропатией составили лица трудоспособного возраста. Многие исследователи отмечают, что у женщин лекарственная патология почек развивается чаще, что обусловлено более частым применением анальгетиков и НПВС. Помимо НПВС и анальгетиков причинами развития ХТИН могут стать и другие препараты. Наиболее часто это антибиотики. Также описаны случаи ХТИН при терапии варфарином, тиазидными диуретиками, индапамидом, месалазином, ранитидином, циметидином. (табл. 1).

*Таблица 1. Лекарства, способные вызвать интерстициальный нефрит*

Класс лекарств	Примеры
Антибиотики	Аминогликозиды, цефалоспорины, фторхинолоны (ципрофлоксацин), этамбутол, изониазид, макролиды, пенициллин, рифампицин, сульфониламиды, тетрациклин, ванкомицин
Противовирусные препараты	Ацикловир, интерферон
НПВС, анальгетики	Практически все представители НПВС, фенацетин, метамизол натрия
Диуретики	Фуросемид, тиазидные, индапамид, триамтерен
Антисекреторные препараты	Блокаторы водородной помпы (омепразол, лансопразол), H <sub>2</sub> -гистаминоблокаторы (ранитидин,
Гипотензивные препараты	Амлодипин, каптоприл, дилтиазем

Разное	Аллопуринол, азатиоприн, карбамазепин, клофибрат, фенитоин, контрасты для ангиографии, препараты на основе поливимилиперолидона, ингибиторы кальцинейрина (циклоспорин А)
--------	---

Нередко ХТИН представляет собой тубулоинтерстициальный фиброз на фоне рецидивирующих ОТИН, например, вследствие применения анальгетиков и морфологических признаков воспаления увидеть в биоптате не представляется возможным, что у некоторых специалистов вызывает дефиниционные споры. У большинства больных при длительном приеме анальгетиков, НПВС или других препаратов как таковых эпизодов ОТИН не наблюдается, постепенно формируется тубулоинтерстициальный фиброз, а в биоптате наблюдаются невыраженные признаки воспаления в виде легкой лимфогистиоцитарной инфильтрации. Монотонное течение без эпизодов ОПП также характерно для поражения почек при сухом синдроме Шегрена.

Патологическое воздействие на почку реализуется посредством вазоспастических реакций, прямого тубулотоксического действия, активации коллагенообразования (усиливается синтез коллагена 1 типа), цитокиновой активации с сосудистым ремоделированием, стимулированием эпителиально-мезенхимального перехода и атрофией эпителия канальцев.

## Клиническая картина

Клиническая картина ХТИН однотипна и состоит из гипертензионного, мочевого синдромов и синдрома почечной дисфункции. При ХТИН может наблюдаться полиурия, обусловленная нарушением концентрационной способности почек, что можно рассматривать в рамках почечной формы несахарного диабета.

Частота гипертензионного синдрома составляет 33,3- 60%, а по некоторым данным повышение САД наблюдается у 81%, ДАД – у 90,5% лиц с гистологически верифицированным ХТИН, развившимся на фоне длительного приёма анальгетиков.

ХПН развивается у 40-64% пациентов с лекарственным ХТИН.

Мочевой синдром представлен гематурией - и/или невысокой протеинурией. При гистологически подтверждённом ХТИН гематурия выявляется у 81% пациентов, протеинурия - у 90,5%. При постановке диагноза без привлечения нефробиопсии частота протеинурии колеблется от 13% до 40%.

В моче у больных с лекарственным ХТИН нередко наблюдается лейкоцитурия, которая представлена лимфоцитурией и эозинофилиурией (60-70% случаев).

Полиурия встречается в 47,6% случаев ХТИН вследствие приёма НПВС.

Морфологические изменения, характерные для хронического интерстициального нефрита как правило не имеют этиологической метки и в большинстве случаев не способствуют установлению причины их развития. Исключение могут составить интерстициальные изменения при подагре, миеломе, парвовирусной инфекции в случае её идентификации в ткани биоптата у лиц с иммунодепрессией.

Анализ исследований по проблеме морфологической диагностики интерстициальных нефритов показал, что основными проявлениями являются:

- Тубулярная дистрофия и атрофия;
- Фиброз интерстиция;
- Инфильтрация клеточными элементами (лимфоцитами, гистиоцитами, макрофагами, реже – эозинофилами и др. клетками);
- Капиллярный склероз;
- Гломерулосклероз;
- Сосочковый кальциноз.

Сосочковый кальциноз является проявлением чаще анальгетической нефропатии и обусловлен капиллярным некрозом или дистрофией сосочковой зоны с последующим фиброзированием и импрегнацией солями кальция. Частота развития колеблется по разным данным от 0,2 до 5,8%, редко - до 50%.

Самым ранним поражением при ХТИН является капиллярный склероз, затем возникают центральные некрозы сосочков, позже – ТИН с корковой атрофией. При этом морфологические изменения на уровне коры возникают в ответ на обструкцию канальцев в некротизированном мозговом слое.



## Диагностика

Обязательными методами диагностики являются общий анализ мочи или анализ мочи с помощью тест-полоски и количественные методы оценки мочевого осадка (анализ по Нечиперенко или Аддису-Каковскому или Амбурже), а также оценка уровня креатинина крови с определением СКФ, УЗИ почек. Также показано проведение исследований, направленных на исключение других форм почечной патологии, урологической патологии, проявляющейся гематурией (простатит, опухоль предстательной железы, мочевого пузыря, почки, мочекаменная болезнь, нефроптоз, врожденные аномалии верхних мочевых путей обструктивного типа и др.). Важным методом ранней диагностики ХТИН лекарственного генеза является регулярный мониторинг анализа мочи и СКФ.

Таблица 2. Критерии диагностики НПВС/анальгетик-ассоциированного ХТИН

<b>Основные критерии:</b>
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 микроальбуминурии или протеинурии не более 3000 мг/сут или $\beta$ 2-микроглобулинурии или абактериальной лейкоцитурии,
<b>Дополнительные критерии:</b>
· Снижение СКФ менее 60 мл/мин на протяжении 3 мес и более
· Артериальная гипертензия
· Гипоизостенурия
Признаки интерстициального нефрита и/или тубулоинтерстициального фиброза по данным нефробиопсии

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

Использование этих критериев не означает, что ХТИН не может развиваться в более

короткие сроки и при применении меньших суммарных доз препаратов.

## Дифференциальный диагноз

Дифференциальная диагностика осуществляется посиндромно. Ключевым может явиться мочевои синдром, а также синдром АГ или ХПН.

В случае наличия гематурии или протеинурии необходимо исключить ряд заболеваний, проявляющихся данными изменениями мочевого осадка (рис. 2, рис. 3).

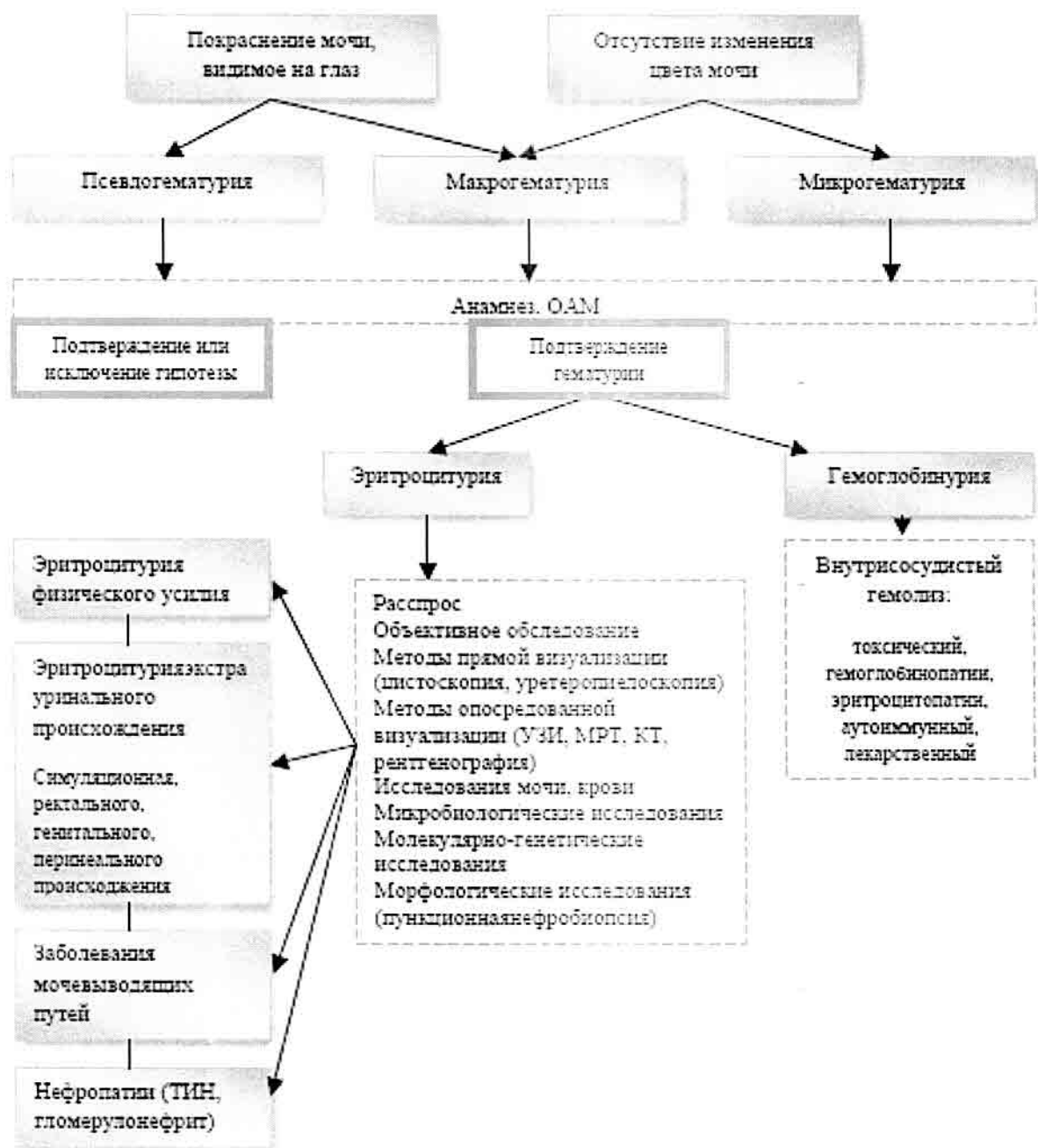


Рис. 2. Дифференциальная диагностика гематурии

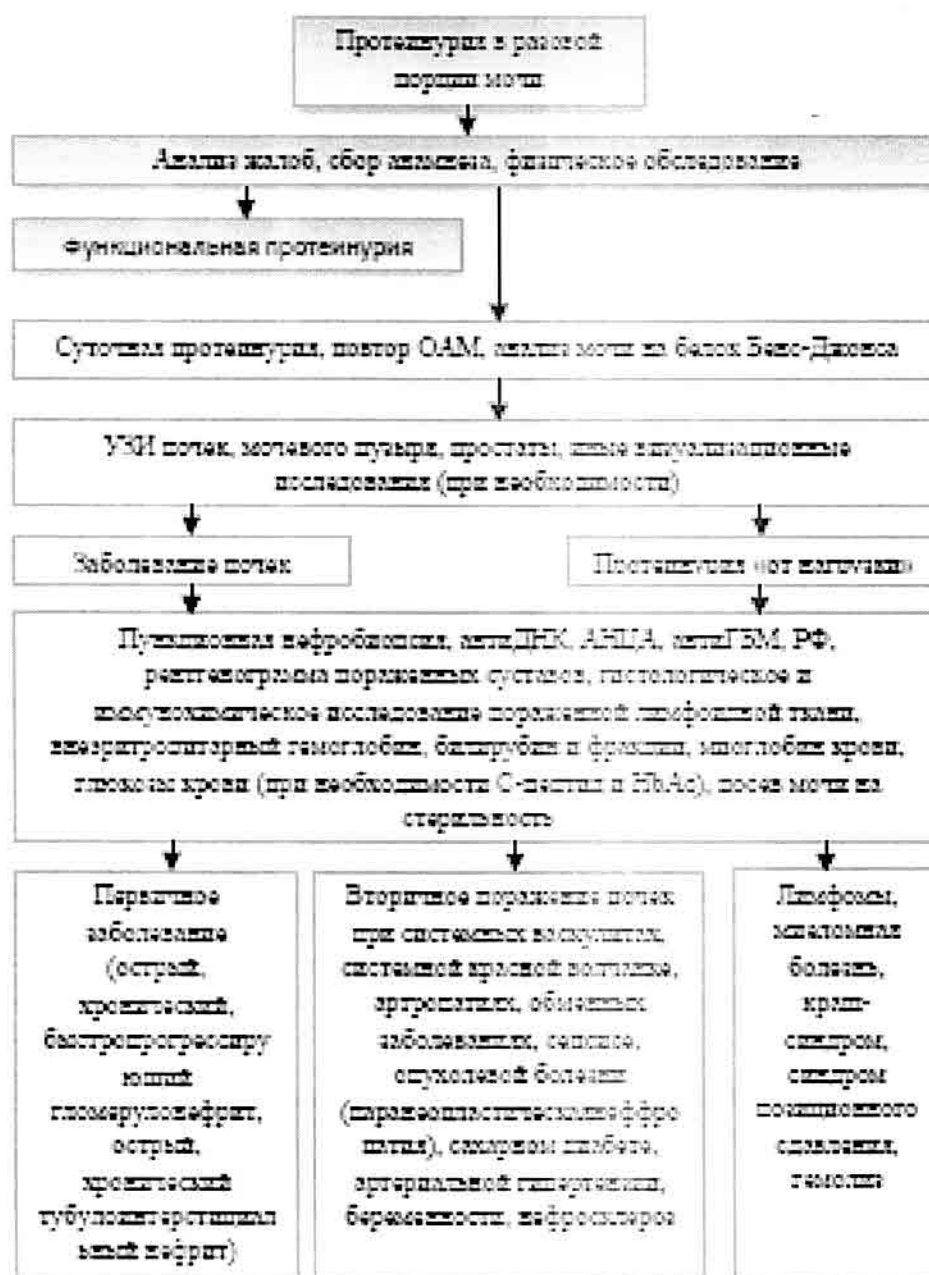


Рис. 3. Алгоритм дифференциальной диагностики протеинурии: антиДНК – тест антител к ДНК, ANCA – тест антител к антинейтрофильным цитоплазматическим антителам, антиГБМ – тест антител к гломерулярной базальной мембране, РФ – ревматоидный фактор, НbАс – гемоглинобинурия

## Лечение

**Рекомендация 3.** Больным с ХБП 3 стадии, а также хроническими заболеваниями почек в ассоциации с сердечно-сосудистыми заболеваниями или без терапия НПВС противопоказана, за исключением особых ситуаций (когда польза от применения НПВС превышает вред). В случае их назначения следует избегать более высоких доз, чем те, которые обычно рекомендованы (1В). При ХБП 4-5 стадий терапия НПВС противопоказана, за исключением эпизодического приема по неотложным показаниям (1В).

Перед началом лечения НПВС и анальгетиками должны быть оценены факторы риска почечного повреждения и почечная функция. К их числу следует отнести хронические болезни почек, сахарный диабет, артериальную гипертензию, хроническую сердечную недостаточность. Крайне нежелательно назначать по два и более препарата, обладающих анальгетической и противовоспалительной активностью. При снижении почечной функции приём НПВС целесообразно прекратить полностью.

**Рекомендация 4.** Необходимо по возможности установить причинный фактор, длительное воздействие которого вызвало развитие ХТИН, и устранить или ослабить его воздействие на организм (2С). В частности, отмена НПВП и анальгетиков сопровождается замедлением прогрессирования ХПН (2С).

В случае известной причины интерстициального нефрита, терапия направлена на её устранение или уменьшение её влияния на интерстиций. К этиотропным видам терапии следует отнести отказ от приёма анальгетиков, НПВП и др. препаратов, вызвавших поражение почек. Следует предположить важную роль блокаторов РААС (ингибиторы АПФ и АРА II) в замедлении прогрессирования почечной недостаточности

вследствие антигипертензивного, антифибротического и противовоспалительного действия. Поскольку наблюдаемые в почечной паренхиме патологические изменения в основном представлены интерстициальным фиброзом, лечение может быть направлено скорее на профилактику его развития, а также на замедление темпов почечного ремоделирования (устранение гиперфльтрации, снижение явлений фиброобразования и асептического воспаления, повышение устойчивости тубулярного аппарата к оксидативному стрессу и т.д.). Возможно, в качестве препаратов выбора должны выступать блокаторы РААС -ингибиторы АПФ и АРА II, ренопротективная активность которых доказана при целом ряде хронических ренопаренхиматозных заболеваний. Главным аргументом их потенциальной эффективности при НПВП-нефрите является способность замедлять прогрессирование хронической почечной недостаточности за счёт торможения ремоделирования тубулоинтерстициальной ткани, опосредованного активацией РААС.

**Рекомендация 5.** Терапия ингибиторами АПФ или блокаторами рецепторов к АТII может рекомендоваться для лечения АГ на фоне ХТИН наравне с бета-блокаторами, диуретиками и блокаторами медленных кальциевых каналов, однако учитывая ее ренопротективный потенциал, она имеет преимущества перед другими классами (2С). Применение ингибиторов АПФ или блокаторов рецепторов к АТ II у нормотензивных пациентов в субгипотензивных дозах с целью ренопротекции может рекомендоваться с осторожностью, не имеет хорошей доказательной базы и лишь основывается на результатах немногочисленных открытых клинических и экспериментальных исследований (HFD).

**Рекомендация 6.** Необходимо осуществлять коррекцию модифицируемых факторов риска прогрессирования ХПН и смерти больных с ХПН (артериальная гипертензия, гипергликемия, дислипидемия, гиперфосфатемия, гиперурикемия), что будет способствовать замедлению прогрессирования ХПН у больных с ХТИН (1В).

Важно помнить о том, что развившаяся ХПН вне зависимости от ее происхождения требует коррекции факторов риска ее прогрессирования. Эта коррекция осуществляется как немедикаментозно (при ХБП 3-4 стадиях – низкобелковая диета с ограничением приема белка до 0,8 г/кг/сут с возможным добавлением в терапию кетокилот), так и медикаментозно (антигипертензивная, гипополипидемическая, фосфор-связывающая, антигиперпаратиреоидная, антигиперурикемическая и др.).

**Рекомендация 7.** Терапия глюкокортикоидами при ХТИН не проводится, исключение составляют клинические ситуации, при которых показана терапия глюкокортикоидами заболевания, в рамках которого развивается ХТИН (НГД).

Терапия диуретиками применяется при развитии олигурии и гипергидратации. Возможно применение антиагрегантов, улучшающих микроциркуляцию в почках. Данный вид терапии имеет весьма скромную доказательную базу, состоящую преимущественно из открытых клинических исследований и лишь небольшого количества рандомизированных слепых исследований.

**Рекомендация 8.** Возможно применение в терапии ХТИН препаратов, улучшающих почечную микроциркуляцию (пентоксифиллин, ацетилсалициловая кислота, сулодексид, тиоктовая кислота и др.), что может замедлять темпы прогрессирования ХПН (НГД).

Вероятным позитивным эффектом могут обладать препараты, сделанные на основе простагландинов, обладающие сосудорасширяющими и антиагрегантными свойствами, нивелирующие эффекты НПВП.

### **Течение и прогноз**

У больных с ХТИН примерно в половине случаев регистрируется ХПН. Постепенно наблюдается снижение почечной функции с развитием ХБП 5 стадии. Прогрессирование ХПН при ХТИН обычно происходит меньшими темпами, чем при хронических гломерулонефритах, однако и методы терапевтического сдерживания при данной патологии весьма ограничены. В случае развития ХБП 5 стадии больному осуществляется ЗПТ в соответствии с общепринятыми подходами. Поскольку ХТИН чаще развивается в пожилом и старческом возрасте при ведении больных необходимо учитывать сопутствующую сердечно-сосудистую патологию и сахарный диабет, часто наблюдаемые у пациентов этой возрастной группы.



## Список литературы

1. Балкаров И.М., Лебедева М.В., Щербак А.В., Мухин Н.А. Клиника, диагностика и лечение хронического тубулоинтерстициального нефрита. // Клиническая фармакология и терапия. 2000;9(5):81-85.
2. Батюшин М.М., Дмитриева О., Терентьев В.П. Роль анальгетиков и нестероидных противовоспалительных препаратов в развитии интерстициальных поражений почек. Нефрология и Диализ. 2006;3:239-244.
3. Батюшин М.М., Пасечник Д.Г. Протеинурия: вопросы дифференциальной диагностики. Consilium Medicum. 2013;7:48-56.
4. Батюшин М.М., Пасечник Д.Г. Гематурия: понятие, причины и основы дифференциальной диагностики. Consilium Medicum. 2012;1:12-18.
5. Есаян А.М. Тканевая ренин-ангиотензиновая система почки. Новая стратегия ренопротекции. Нефрология. 2002;6(3):10-14.
6. Шилов Е., Андросова С. Лекарственные поражения почек. Врач. 2002;6:47-49.
7. Ayasreh-Fierro N., Ars-Criach E., Lopes-Martín V. et al. Familial chronic interstitial nephropathy with hyperuricaemia caused by the UMOD gene. Nefrologia. 2013;33(4):587-92.
8. Akhund L., Quinet R.J., Ishaq S. Celecoxib-related papillary necrosis. Arch. Intern. Med. 2003;163:114-115.
9. Bouvy M.L., Heerdink E.R., Hoes A.W., Leufkens H.G. Effects of NSAIDs on the incidence of hospitalisations for renal dysfunction in users of ACE inhibitors. Drug Saf. 2003;26(13):983-989.
10. Brater D.C. Anti-inflammatory agents and renal function. Semin. Arthritis Rheum. 2002;(32):33-42.
11. Ekici A.B., Hackenbeck T., Morinière V. et al. Renal fibrosis is the common feature of autosomal dominant tubulointerstitial kidney diseases caused by mutations in mucin 1 or uromodulin. Kidney Int. 2014;86(3):589-99.
12. Feinstein A.R., Heinemann L.A., Curhan G.C., Delzell E., Deschepper P.J., Fox J.M., Graf H., Luft F.C., Michielsen P., Mihatsch M.J., Suissa S., Van Der Woude F., Willich S. Relationship between nonphenacetin combined analgesics and nephropathy: a review. Ad Hoc Committee of the International Study Group on Analgesics and Nephropathy. Kidney Int. 2000;58(6):2259-2264.
13. Galesic K., Morovic-Vergles J., Jelakovic B. Nonsteroidal antirheumatics and the kidney. Reumatizam. 2005;52(2):61-66.
14. Gooch K., Culleton B.F., Manns B.J. et al. NSAID Use and Progression of Chronic Kidney Disease. The American Journal of Medicine. 2007;120:280.e1-280.e7.
15. Lanas A., Benito P., Alonso J. et al. Safe Prescription Recommendations for Non Steroidal Anti-inflammatory Drugs: Consensus Document Elaborated by

- Nominated Experts of Three Scientific Associations (SER-SEC-AEG).  
Reumatol Clin. 2014;10(2):68-84.
16. Leven C., Hudier L., Picard S. et al. Prospective study of drug-induced interstitial nephritis in eleven French nephrology units. *Presse Med.* 2014;43(11):e369-76.
  17. Liu S., Soong Y., Seshan S.V., Szeto H.H. Novel cardiolipin therapeutic protects endothelial mitochondria during renal ischemia and mitigates microvascular rarefaction, inflammation, and fibrosis. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2014;;306(9):F970-80.
  18. Nanayakkara S., Senevirathna S.T., Abeysekera T. et al. An integrative study of the genetic, social and environmental determinants of chronic kidney disease characterized by tubulointerstitial damages in the North Central Region of Sri Lanka. *J Occup Health.* 2014;56(1):28-38.
  19. Plantinga L., Grubbs V., Sarkar U. et al. Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drug Use Among Persons With Chronic Kidney Disease in the United States. *Ann Fam Med* 2011;9:423-430.
  20. Shirali A.C., Perazella M.A. Tubulointerstitial injury associated with chemotherapeutic agents. *Adv Chronic Kidney Dis.* 2014;21(1):56-6

## Рецензия на НИР

студента 4 курса педиатрического факультета \_\_6\_\_ группы

Лыгина Алина Дмитриевна

(по результатам прохождения производственной клинической практики  
помощник врача стационара, научно-исследовательской работа)

Представленная научно-исследовательская работа соответствует предъявляемым требованиям и выданному заданию.

Исследуемая проблема имеет высокую актуальность, а также большую теоретическую и практическую значимость.

В целом работа структурна, все части логически связаны между собой и соответствуют теме НИР. Содержание работы отражает хорошее умение и навыки поиска информации. Однако есть некоторые недочеты при обобщении и анализе полученного материала, формулировании выводов студентом. Отдельные пункты теоретической части раскрыты недостаточно полно. Кроме того, в работе присутствуют некоторые стилистические погрешности и неточности в оформлении литературы.

В целом работа заслуживает оценки «хорошо» (4).



(подпись)