Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования "Красноярский государственный медицинский
университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого" Министерства
здравоохранения Российской Федерации.

Кафедра педиатрии ИПО

Зав. кафедрой: д.м.н, проф. Таранушенко Т.Е.

Проверил: к.м.н., доцент Макарец Б.Г.

Реферат

На тему: «Острый тубулоинтерстициальный нефрит у детей.»

Выполнила: врач-ординатор 2-го года обучения

Лапатинская Екатерина Андреевна

г. Красноярск, 2024 год

ОГЛАВЛЕНИЕ

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	3
ВВЕДЕНИЕ.....	4
ЭПИДЕМИОЛОГИЯ.....	5
ОПРЕДЕЛЕНИЯ.....	6
ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ.....	7
КЛИНИКА.....	9
КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ ИЗ ПРАКТИКИ.....	11
ВЫВОДЫ.....	13
СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ.....	14

Список сокращений

ТИН, АТИН- тубулоинтерстициальный нефрит

ХТИН- хронический тубулоинтерстициальный нефрит

ОТИН- острый тубулоинтерстициальный нефрит

ОПП-острого повреждения почек

ОБП-острая болезнь почек

ХБП-хроническая болезнь почек

ИПП- ингибиторы протонной помпы

НПВП-нестероидные противовоспалительные препараты

НС-нефротический синдром

УЗИ-ультразвуковая диагностика

Введение

Тубулоинтерстициальный нефрит (ТИН) является важной причиной острого повреждения почек. Двумя наиболее распространенными причинами в детской возрастной группе являются иммуноопосредованные реакции на лекарственные препараты и инфекции и синдром тубулоинтерстициального нефрита и увеита (ТИНУ). Клинические признаки ТИН неоднородны и не патогномоничны, что подчеркивает необходимость высокого индекса подозрения для постановки раннего диагноза, который максимизирует потенциал для полного восстановления почек.[1]

Эпидемиология

Распространенность интерстициального нефрита точно не определена, что во многом связано с редким проведением биопсии почки. По данным аутопсии, частота тубулоинтерстициального нефрита колеблется от 1,47 до 5%. При биопсии почки у детей с нефропатиями тубулоинтерстициальный нефрит выявляется в 5-7% случаев, а у детей с острой почечной недостаточностью - в 2%. По данным ряда морфологов, тубулоинтерстициальные заболевания встречаются значительно чаще (4,6%), чем клубочковые заболевания (0,46%). Также имеются указания на то, что тубулоинтерстициальный нефрит отмечается у 14% детей с нефропатией, состоящих на диспансерных учетах. [1]

Определения

Тубулоинтерстициальные болезни почек (ТИБ) – группа врожденных или приобретенных болезней почек, проявляющихся поражением тубулоинтерстиция и характеризующаяся острым или хроническим течением. [2]

Острый тубулоинтерстициальный нефрит (ОТИН) - это 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). [2]

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 болезни почек (ХБП). [2]

Острый тубулоинтерстициальный нефрит (АТИН) представляет собой инфильтрацию почечного интерстиция воспалительными клетками, включая нейтрофилы, моноциты, лимфоциты и эозинофилы. Наблюдается с частотой 3-7% при биопсии почек у детей. Среди причин АТИН чаще всего обвиняют лекарственные препараты (нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), бета-лактамы антибиотики и ингибиторы протонной помпы (ИПП)). Далее следуют инфекции, иммуноопосредованные заболевания, тубулоинтерстициальный нефрит и синдром увеита (ТИНУ), гранулематозные заболевания и генетические причины. [2]

Этиология и патогенез

Причины развития острых и хронических форм ТИБ схожи и нередко хронические формы представляют собой рецидивы острых процессов. В целом 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, наследственных заболеваниях, инфекционных болезнях (вирусных, грибковых и др.). Разнообразие причин определяет широту патогенетических механизмов повреждения почки. Выделяют как прямое тубулотоксическое действие повреждающего агента (аминогликозиды, токсины, инфекционные агенты), так и опосредованное, реализующееся через иммунные механизмы (системная красная волчанка, паранеопластический синдром, ТИНУ и др.) или путем воздействия цитокинов, обладающих провоспалительными, профибротическими, цитотоксическими эффектами (гиперурикемия, лекарства). [2]

В патогенезе ТИБ выделяют несколько звеньев: интратенальная вазоконстрикция; блокада микроциркуляции за счет отека интерстиция, и/или развития тромботической микроангиопатии (ТМА); прямая тубулотоксичность; воспаление интерстиция за счет, в том числе, реакций гиперчувствительности замедленного типа и др. [2]

Воздействие этиологических факторов приводит к лимфогистиоцитарной инфильтрации и отеку канальцев и интерстиция, дистрофии и некрозу эпителия канальцев. В процессе развития ОТИН наблюдается нарастание морфологических изменений в виде тубулоинтерстициального фиброза, что может приводить к формированию ХБП, а рецидив ОТИН фактически рассматривается как ХТИН. [2]

Проблема лекарственного поражения почек является одной из актуальных в современной нефрологии. В половине случаев этиологией острого тубулоинтерстициального нефрита (ОТИН) являются лекарственные препараты. Наиболее часто ОТИН развивается в связи с приемом антибиотиков и НПВС. Последние являются причиной 44–75% случаев ОТИН, антибиотики - 33–45% случаев. [2]

Одной из частых причин развития ТИН являются инфекции. По данным ряда исследований инфекционные формы ОТИН (пиелонефрит) составляют около 5-10% в структуре ОТИН. Механизмы попадания микроорганизмов включают в себя гематогенный, путь, по продолжению (*per continuitatem*) из нижних мочевых путей путем рефлюкса, лимфогенный путь. [2]

Причинами развития ОТИН могут быть также системные заболевания, аутоиммунные и метаболические патологические процессы. [2]

При анализе причин хронической тубулоинтерстициальной патологии почек было показано, что нередко она формируется в результате рецидивирования ОТИН, бывают случаи «плавного» развития ХТИН без предшествующих клинически манифестированных эпизодов ОТИН. В связи с этим причины ОТИН и ХТИН нередко схожи. [2]

В патологическом воздействии на почку при ХТИН присутствуют все те же механизмы, однако существенно активизируется коллагенообразование, развивается рарефикация микроциркуляторного русла интерстиция с формированием тубулоинтерстициального фиброза. [2]

Среди редких причин развития ТИБ следует выделить также тубулоинтерстициальный нефрит в рамках IgG4-ассоциированной болезни. Болезнь относится к группе хронических аутовоспалительных процессов с формированием поликлональных лимфоидных инфильтратов в пораженных органах с повышением в сыворотке крови IgG в целом и IgG4 в частности, отложением IgG4+депозитов в тканях. [2]

Также редкой формой ТИН является ТИНУ-синдром (тубулоинтерстициальный нефрит и увеит). Триггерами развития синдрома являются внешние факторы (инфекции, токсические и лекарственные воздействия, в частности, НПВС), описана также генетическая основа предрасположенности к развитию патологии. В большинстве случаев патогенез ТИНУ-синдрома представлен аутоиммунным или инфекционным механизмами. Одной из редких форм ОТИН является саркоидоз. Наравне с клиническими признаками ТИН у больных наблюдается поражение легких, увеличение лимфатических узлов, характерное для саркоидоза. Также редко встречается ксантогранулематозный пиелонефрит, проявляющийся выраженным воспалительным процессом в почке с формированием воспалительных гранул. В виду того, что данный вид патологии часто требует хирургического лечения, то лечение ксантогранулематозного пиелонефрита осуществляется главным образом урологами. [2]

Помимо приобретенных форм ТИБ выделяют также наследственные формы, обусловленные мутациями в ряде генов. В частности, аутосомно-доминантная тубулоинтерстициальная болезнь почек вследствие мутации гена уромодулина (АДТБП-UMOD), муцина-1 - АДТБП-MUC1, ренина - АДТБП-REN, ядерного фактора гепатоцитов 1В - АДТБП-HNF1В. [2]

Клиника

Наиболее частыми жалобами при первичном поступлении были тошнота и рвота. За ними следовали боль в боку, лихорадка, недомогание и потеря веса. При физикальном осмотре болезненность реберно-verteбрального угла (ЦВС) наблюдалась у 61,1% пациентов. Ни у одного из пациентов не было увеита. Этиологическая оценка показала, что половина пациентов принимала НПВС до появления признаков и симптомов. За этим последовали бета-лактамы антибиотики и ИПП. Один пациент принимал лекарство, содержащее активное вещество миртазапин, и только у одного пациента ранее не было выявлено контакта с лекарственными препаратами. Не было ни одного пациента, принимающего более одного лекарства одновременно или использующего продукт на растительной основе. Пациент, принимавший миртазапин, принимал препарат около трех месяцев, а один из пациентов, принимавших НПВП, принимал препарат около 20 дней. За исключением этих двух пациентов, в анамнезе не было хронического приема лекарств. Ни у одного из пациентов в анамнезе не было инфекции или других хронических/системных заболеваний. [3]

Средний уровень креатинина в сыворотке крови и экскреция белка с мочой составляли $2,08 \pm 1,06$ мг/дл и $9,0 \pm 4,6$ мг/м²/ч, соответственно, при этом плотность мочи была низкой ($1005,8 \pm 4,4$). Ни одному пациенту не потребовалась заместительная почечная терапия. Гипоальбуминемия наблюдалась у 16,7% пациентов, эозинофилия – у 61,1%. При анализе мочи у 27,8% пациентов наблюдалась протеинурия 2+. При этом лейкоцитурия выявлена в 22,2% случаев, а гематурия – в 11,1%. Паренхиматозная эхогенность почек была повышена у 10 пациентов на УЗИ. Пяти пациентам была выполнена биопсия почки. Биопсия почки показала интерстициальные инфильтраты и интерстициальный отек, состоящие из моноклеарных клеток, в основном лимфоцитов и эозинофилов, которые были диффузными у одного пациента (хронически применявшего миртазапин) и очаговыми у остальных четырех пациентов. [3]

Все пациенты были госпитализированы, и стероидная терапия была начата в дозе 1 мг/кг/сут (максимум 60 мг/сут) у пяти пациентов без снижения или дальнейшего повышения уровня креатинина в сыворотке крови в течение последующего наблюдения. Средняя продолжительность применения стероидов составила $3,37 \pm 3,29$ (0,5-9) месяцев. Несмотря на то, что средний возраст пациентов, которым требовалась стероидная терапия в дополнение к поддерживающим мерам, по-видимому, был выше, чем у тех, кто использовал только поддерживающую терапию, разница не была статистически значимой ($p > 0,05$). Хотя это и не было статистически

значимым, тошнота и рвота чаще встречались в группе, не принимавшей стероиды. Все остальные жалобы, такие как боль в боку, недомогание, лихорадка или потеря веса, чаще встречались в группе стероидов. Было обнаружено, что прием НПВП в качестве раздражающего агента в анамнезе был наиболее частой причиной в обеих группах, но частота была несколько выше у пациентов, которым необходимо было начать стероидную терапию. Стероиды не были начаты ни у одного из пациентов, применявших бета-лактамы антибиотики или ИПП. В мужской группе эозинофилия присутствовала у всех пациентов, в то время как гипоальбуминемия не была выявлена ни у кого. Большинство пациентов с пиурией или гематурией нуждались в лечении стероидами, что было значительно выше, чем у пациентов без этих признаков. Гипостенурия чаще встречалась в группе, не принимавшей стероиды, тогда как протеинурия (зонд-стик) реже встречалась в этой группе. Кроме того, экзогенность почек была повышена у всех пациентов стероидной группы, а стероид применялся у всех пациентов, которым была выполнена биопсия почки.

В конце периода наблюдения, составляющего в среднем $31,2 \pm 19,1$ (5-60) месяцев, функции почек нормализовались у всех пациентов. Помимо уровня креатинина в сыворотке крови, снизились показатели эозинофилов, экскреции белка с мочой, пиурии и гематурии, а плотность мочи увеличилась у всех пациентов. С другой стороны, время, необходимое для достижения базального значения креатинина в сыворотке крови и регрессии уровня экскреции белка с мочой в течение 24 ч до нормального диапазона, было больше у пациентов, получавших стероиды, по сравнению с пациентами, получавшими поддерживающую терапию. В группе, получавшей стероиды, у двух пациентов в анамнезе было хроническое использование лекарств, и у одного из этих двух пациентов при биопсии почки было диффузное, а не очаговое воспаление, в отличие от других пациентов. У них было самое длительное время, в течение которого средний уровень креатинина в сыворотке крови возвращался к исходному уровню $165,0 \pm 106,0$ (90-240) дней по сравнению с остальными пациентами. Количество эозинофилов в крови быстрее достигало нормальных значений у потребителей стероидов. Хотя это и не было статистически значимым, плотность мочи также нормализовалась быстрее у пациентов, получавших стероиды.

Клинический случай из практики

8-летний мальчик поступил в связи с рецидивирующим НС, связанным с ветряной оспой. Пациент страдал стероидочувствительной НС с 2-летнего возраста и перенес девять рецидивов НС. Ранее его лечили преднизолоном, метилпреднизолоновыми импульсами (8 импульсов во время лечения пятого рецидива заболевания), циклофосфамидом и хлорамбуцилом. Пациент также не получал прививку от ветряной оспы. У пациента также была диагностирована реноваскулярная гипертензия, компьютерная томография показала двойное артериальное кровоснабжение обеих почек и стеноз добавочной правой почечной артерии. При поступлении пациентку лечили преднизолоном в дозе 1,25 мг/кг/48 ч и гипотензивными препаратами амлодипином и эналаприлом. Первоначально у пациента также наблюдался легкий генерализованный отек и сыпь при ветряной оспе, нормальный диурез и хорошо контролируемая артериальная гипертензия. Обнаружена протеинурия нефротического диапазона 519 мг/дл, но без полных лабораторных критериев рецидива нефротического синдрома. Начальное лечение включало предыдущую дозу преднизолона в сутки и внутривенное введение ацикловира в стандартной дозе. На третьи сутки лечения у пациента появились боли в животе и нарастающие показатели почечной дисфункции. В иммунологических исследованиях количество лейкоцитов составило $10,1 \times 10^3$ /мкл, количество лимфоцитов $3,2 \times 10^3$ /мкл, количество нейтрофилов $5,7 \times 10^3$ /мкл, количество моноцитов $1,2 \times 10^3$ /мкл; концентрация IgM 112 мг/дл (n: 36-198), пониженная концентрация IgG 269 мг/дл (n: 853-1440), нормальная концентрация IgA 75,4 мг/дл (n: 38-235), нормальная концентрация С3 121 мг/дл (n: 88-201), С4 20,1 мг/дл (n: 16-47), антинуклеарные и антинейтрофильные антитела к цитоплазме были отрицательными; также были обнаружены отрицательные результаты серологического исследования гепатита (антиHBs 22,2 мМЕ/мл, отрицательные антитела к HBs антигену и антиHCV) и ЦМВ (IgM 0,08 – n: < 0,7, IgM < 4 – n: < 4 UA/мл) и серологии на ВЭБ (ВЭБ VCA IgM 0,05 – < 0,11, VCA/EA IgG 0,81 – n: < 0,09, EBNA IgG – 0,00 n: < 0,09). Анализ мочи показал персистирующую протеинурию при 300 мг/дл и 6-10 лейкоцитов на поле зрения. УЗИ выявило увеличенные, гиперэхогенные почки. При подозрении на острый ТИН, связанный с лечением ацикловиром, ацикловир был отменен, а доза преднизолона была увеличена до 60 мг в сутки. Разрешение протеинурии и нормализация функции почек наблюдались на шестые сутки пребывания в стационаре. [4]

При поступлении у пациента функция почек была нормальной.

Противовирусное лечение ацикловиром было начато в связи с активной инфекцией, вызванной вирусом ветряной оспы, рецидивом протеинурии и

лечением ГКС. Через 2-3 дня лечения ацикловиром появились боли в животе и ОПП. [4]

Встречаемость ОПП у детей с НС встречается редко. В исследовании Pstrusińska *et al.* ОПП был отмечен у 8 из 1006 детей (0,8%) с НС в возрасте от 6 до 17,5 лет. ОПП может быть следствием гиповолемии, тубулярного некроза, двустороннего тромбоза почечных вен, острого пиелонефрита, быстро прогрессирующей гломерулярной болезни и ТИН. Высокая распространенность (27%) ТИН как причины ОПП у взрослых и значительно ниже у детей (3-7%) обуславливает рассмотрение этого объекта в дифференциальной диагностике ОПП. [4]

В литературе имеются единичные сообщения о случаях ТИН у детей с активной формой НС. В некоторых случаях из-за одновременного лечения несколькими лекарственными препаратами трудно идентифицировать возбудителя, вызвавшего иммунологическую реакцию. [4]

У пациента, в связи с временной ассоциацией между симптомами и приемом ацикловира, при отсутствии других причин почечной недостаточности, таких как гиповолемия и тромботические или инфекционные осложнения, в первую очередь рассматривалась возможность токсического действия ацикловира. Нефротоксичность ацикловира хорошо задокументирована. Препарат нарушает функцию почек путем кристаллизации в почечных канальцах, особенно у пациентов с гиповолемией. В анализе, проведенном Rao *et al.*, снижение скорости клубочковой фильтрации (СКФ) было отмечено у 35% (131 из 373) детей, получавших внутривенное введение ацикловира. С помощью модифицированной для педиатрической популяции шкалы RIFLE (снижение рСКФ на 25-49% определяет риск, на 50-74% определяет повреждение почек и на < 75% определяет почечную недостаточность), риск был обнаружен у 81 из 373 (22%) детей, получавших лечение, у 36 из 373 (9,7%) детей и у 14 из 373 (3,8%) детей. Этот анализ показал, что риск нефротоксичности был выше у детей, получавших более высокие дозы препарата, в возрасте > 8 лет, с высоким индексом массы тела и получавших сопутствующую терапию цефтриаксоном. Ацикловир также может оказывать нефротоксическое действие, индуцируя иммунологический процесс, приводящий к развитию ТИН. Заболевание проявляется протеинурией, нарушением функции почек, лейкоцитурией, эритроцитурией, эозинофиурией, эозинофилией, а также системными симптомами и признаками, включая лихорадку, боль в животе, сыпь и артралгию. Протеинурия, как правило, протекает в легкой форме, но может быть и в нефротическом диапазоне и приводить к клинико-лабораторным проявлениям НС.[4]

Выводы.

АТИН является основной причиной острого повреждения почек у детей. Это может быть связано с различными клиническими проявлениями, которые варьируются от бессимптомного, спонтанно выздоравливающего клинического состояния до очень тяжело-клиническое течение, прогрессирующее до почечной недостаточности. Первым и самым важным этапом лечения является устранение этиологического состояния. Еще одним важным этапом лечения является раннее начало лечения стероидная терапия, которая может вызвать быстрое заживление, уменьшая воспаление и, следовательно, риск фиброза. Тем не менее, необходимы рандомизированные контролируемые исследования, чтобы определить дальнейшие этапы лечения и установить более точный протокол лечения. [5]

Список использованной литературы

1. Вергезе, С., Лакриц, К.Э., Эдди, А.А. (2023). Тубулоинтерстициальный нефрит у детей. В: Шефер, Ф., Гринбаум, Л.А. (ред.) Детская болезнь почек. Springer, Cham.
2. Клинические рекомендации «Тубулоинтерстициальные болезни почек у взрослых» 2021 год.
3. «Клиническая характеристика детей с острым тубулоинтерстициальным нефритом: одноцентровый опыт». Александр Муачевич и Джон Р. Адлер, Эмре Левентоглу, Автор, Бахрие Узун Кенан, Бахар Бююккарагёз, и Севджан А Баккалоглу. «Кюреус». 2023 март; 15(3): Э36379.
4. «Острый тубулоинтерстициальный нефрит после лечения ветряной оспы ацикловиром у детей с нефротическим синдромом – сообщение о двух случаях». Малгожата Паньчик-Томашевска, Эльжбета Кузма-Мрочковска, Петр Скшипчик, Анна Шиманик-Гжелак, и Ядвига Малдык. «Цент Eur J Immunol». 2020; 45(4): 494–497.
5. Leventoğlu E, Uzun Kenan B, Büyükkaragöz B, et al. (March 19, 2023) Clinical Characteristics of Children With Acute Tubulointerstitial Nephritis: A Single-Center Experience. Cureus 15(3).