

## ОСТРЫЙ ТУБУЛОИНТЕРСТИЦИАЛЬНЫЙ НЕФРИТ: ТРУДНОСТИ ДИАГНОСТИКИ

Симонян А.Х.<sup>1</sup>, Айвазян А.А.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> ЕГМУ, Кафедра пульмонологии и нефрологии

<sup>2</sup> ЕГМУ, Университетская больница «Мурацан»

Получена: 20.09.2021, рецензирована: 18.10.2021, принята: 27.10.2021.

**Ключевые слова:** острый тубулоинтерстициальный нефрит, острое повреждение почек, нестероидные противовоспалительные препараты.

Острый тубулоинтерстициальный нефрит (ОТИН) - 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).

Истинная распространенность ОТИН неизвестна в связи с разнообразием этиологических факторов, гетерогенностью клинических проявлений и необходимостью проведения прижизненного морфологического исследования почек для подтверждения диагноза. Как правило, ОТИН является основной причиной «неизвестной почечной недостаточности» с сохраненным диурезом и нормальными размерами почек [1, 5]. По данным [19], заболевание встречается в 5–27% почечных биоптатов у больных с ОПП [16].

С учетом того, что морфологическое исследование почечной ткани выполняется далеко не во всех случаях заболевания, частота ОТИН представляется значительно более высокой. Основной причиной возникновения ОТИН является воздействие лекарственных препаратов. Потенциально любые препараты способны вызвать ОТИН, однако чаще всего - это нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), антибиотики и ингибиторы протонной помпы [10, 19]. Развитие ОТИН возможно также при бактериальных и вирусных инфекциях, метаболических нарушениях, заболеваниях с иммунным генезом, неопластических заболеваниях, воздействии радиации, наследственных

болезнях почек; в части случаев ОТИН имеет идиопатический характер. Факторами, повышающими риск развития ОТИН, являются возраст старше 60 лет, сахарный диабет, хроническая болезнь почек (ХБП), сосудистые заболевания, гипоальбуминемия, множественная миелома, сердечная и печеночная недостаточность, дегидратация, сепсис, операции на сердце, трансплантация органов [3, 6, 16].

Механизмы повреждающего почку действия лекарственных, инфекционных и прочих агентов связывают с развитием иммунных реакций клеточного или гуморального типа, в большей части, аллергических. При этом отмечаются лимфогистиоцитарная инфильтрация и отек интерстициальной ткани, дистрофия и некроз эпителия канальцев. В процессе разрешения ОТИН наблюдается нарастание репаративных явлений в виде тубулоинтерстициального фиброза, что может приводить к формированию хронической почечной недостаточности (ХПН) [7].

Клиническая картина ОТИН во многом определяется этиологией, а также индивидуальной реакцией организма и может варьировать от синдрома гиперчувствительности до бессимптомного повышения креатинина в плазме [8]. ОПП - одно из основных и наиболее постоянных признаков ОТИН. Чаще встречается ОПП 3-й стадии, тогда как ОТИН с ОПП 1-2-й стадий - намного реже, ввиду гиподиагностики. Могут наблюдаться как полиурия, так и олигурия и анурия. Последние два симптома свидетельствуют о более тяжелом поражении почек. Мочевой синдром проявляется протеинурией менее 1 г/сут, эритроцитурией, абактериальной лейкоцитурией, в том числе эозинофилией. В редких случаях могут отсутствовать патологические изменения в моче, что надо учитывать при диагностике лекарственного ОТИН [11, 12, 15]. Существенным лабораторным признаком заболевания является нарушение функций канальцев почек - в первую очередь отмечается выраженное снижение относительной плотности мочи. Из экстраренальных проявлений возможны артралгия, лейкоцитоз, эозинофилия, боль в

### \* АДРЕС ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ

А.Х. Симонян

Кафедра пульмонологии и нефрологии ЕГМУ

Адрес: ул.Корюна 2, 0025, Ереван

Эл. почта: arminsimonyan@rambler.ru

Тел.: (+374) 77 76 20 48

пояснице, сыпь, лихорадка [7].

Однако ОТИН далеко не всегда характеризуется яркими клиническими проявлениями. Клиническая картина может быть неспецифической и часто отсутствовать за исключением симптомов формирующейся почечной недостаточности. Так, в последние годы классическая триада, характерная для лекарственного ОТИН: температура, сыпь, артралгия, а также эозинофилия, являющиеся системными проявлениями гиперчувствительности к препарату, наблюдается реже; полная триада - только у 10% больных. Неспецифические общие симптомы: анорексия, потеря в весе, тошнота, рвота, обычно наблюдаются и при ОПП другой этиологии [4]. Вместе с тем за кажущейся бессимптомностью может скрываться выраженное почечное поражение, опасное с точки зрения быстрого и необратимого ухудшения функции почек. Ввиду неспецифичности большинства симптомов, частого отождествления ОТИН с ОПП без определения природы почечной недостаточности, нередко имеет место гиподиагностика заболевания. Так, среди наших пациентов с ОТИН многие поступили в клинику с другими диагнозами: острый пиелонефрит, острый гломерулонефрит, преренальная ОПП, ХПН.

Мы наблюдали больную А., 57 лет, у которой в октябре 2014 года без видимой причины появились тошнота, рвота, сонливость, общая слабость, эпизоды фебрильной лихорадки. При амбулаторном обследовании был диагностирован острый некалькулезный холецистит, назначено лечение цефтриаксоном, НПВП, церукалом и желчегонными препаратами, однако, без эффекта. Состояние больной продолжало ухудшаться, в связи с чем в ноябре госпитализировалась в терапевтическое отделение, где впервые был определен уровень креатинина крови – 286 мкмоль/л. По поводу предполагаемой преренальной ОПП получала инфузионную терапию, но положительной динамики не отмечалось – уровень креатинина повысился до 560 мкмоль/л и больная была направлена на лечение в клинику «Мурацан». При поступлении в отделение (12.2014) отмечалось состояние средней тяжести. Из-за выраженной слабости пациентка с трудом передвигалась, тошнота и рвота не поддавались лечению ни одной из групп противорвотных препаратов, сохранялись эпизоды повышения температуры тела до 38,5°C. При осмотре: кожные покровы бледные, чистые, АД 110/70 мм. рт. ст., тоны сердца ритмичны (80 уд/мин), печень и селезенка не пальпируются, отеков нет, диурез 1300-1400 мл/сут. Из лабораторных показателей обращали

на себя внимание: анемия (Hb 109 г/л), увеличение СОЭ (46 мм/ч), гипергаммаглобулинемия (24 г/л), высокий уровень креатинина крови (593 мкмоль/л), снижение относительной плотности мочи (1005-1010), протеинурия (0,42 г/л), лейкоцитурия (12-15 в поле зрения). По данным УЗИ – нормальные размеры почек с повышенной кортикальной эхогенностью.

Тщательное обследование в клинике, в том числе КТ, эзофагогастродуоденоскопия, колоноскопия, R-исследование костей черепа позволили исключить неопластические заболевания, ревматологическую патологию, хроническую артериальную гипертензию и диагностировать идиопатический ОТИН. В качестве причины нефрита рассматривались вирусы, лекарственные препараты, однако установить точную этиологию заболевания нам не удалось. Проведение биопсии почки для подтверждения диагноза также оказалось невозможным. Учитывая тяжесть состояния больной, прогрессирование ОПП, было принято решение о терапии глюкокортикостероидами (ГКС) – провели 3 сеанса пульс-терапии метилпреднизолоном (по 500 мг внутривенно) с последующим его пероральным применением (48 мг/сут). На фоне первого же введения ГКС отмечалось улучшение в состоянии пациентки - тошнота и рвота прошли, уменьшилась слабость, спустя 2 недели уровень креатинина сыворотки снизился втрое, в дальнейшем наблюдалась полная нормализация этого показателя. Быстрый положительный эффект пульс-терапии стероидами стал окончательным доводом в пользу диагноза ОТИН. При последующем наблюдении в течение 7 лет патологии не выявлено.

Следующий случай пациентки с недиагностированным ОТИН и развитием ХБП.

Больная Е., 64 лет обратилась в клинику в июле 2021 года уже на стадии ХПН с креатинином крови 360 мкмоль/л. Из анамнеза: считала себя больной с мая 2020 года, когда возникли боли в плечевом суставе, около 1 месяца получала НПВП. Через месяц отметила резкое ухудшение самочувствия – появились выраженная слабость, из-за которой не могла вставать с постели, тошнота, прогрессирующее снижение массы тела (за 2 месяца похудела на 15 кг). При амбулаторном обследовании в августе 2020 года была выявлена анемия (Hb 86 г/л). Для исключения онкологического заболевания больную направили на КТ-обследование. При определении креатинина с целью введения контрастного вещества уровень его составлял 640 мкмоль/л. Нативная КТ не выявила онкологического процесса, со стороны почек патологии также не об-

наружено. Больной диагностирована ХБП 5-й стадии, назначено симптоматическое лечение хронической почечной недостаточности. К декабрю 2020 года уровень креатинина постепенно снизился до 250 мкмоль/л. Учитывая анамнестические данные, мы предположили, что развитие ХБП у больной вероятнее всего было следствием лекарственного ОТИН. При обследовании в клинике были исключены все другие возможные причины ХБП. Наряду с этим заслуживал внимания и результат МРТ почек – картина резидуальных явлений перенесенного папиллярного некроза, что также указывало на лекарственный ОТИН, вызванный НПВП. В данном случае прекращение приема НПВП привело к улучшению функции почек, однако ее полного восстановления не наблюдалось. В дальнейшем отмечено прогрессирование ХБП до терминальной стадии почечной недостаточности.

Установить диагноз ОТИН на основании клинических признаков и лабораторных данных (без результатов пункционной биопсии почки) действительно сложно, но тем не менее возможно при тщательном учете анамнеза, основных особенностей клинико-лабораторных проявлений заболевания и его течения. Важное значение для диагностики ОТИН имеет выявление причинного фактора, что наравне с развитием мочевого синдрома и ОПП позволяет поставить правильный диагноз. К примеру, при наличии у больного (получающего какой-либо лекарственный препарат) повышенного сывороточного уровня креатинина, а также патологических сдвигов в анализах мочи клиницист должен рассмотреть возможность развития лекарственного ОТИН, который от начала приема лекарства может манифестировать в период от нескольких дней до месяцев. Безусловно, самый достоверный диагноз ОТИН – диагноз морфологический. Однако биопсию почек проводят не во всех случаях ОТИН. Она нецелесообразна прежде всего при ОТИН лекарственного происхождения, особенно если устранение провоцирующего фактора приводит к регрессу признаков почечного поражения и уместна в случаях, когда клиническая картина не позволяет в полной мере определиться с диагнозом. Пункционную нефробиопсию проводят при диагностике ОТИН неясного генеза, при прогрессировании ОПП в условиях отмены воздействия причинного фактора и проводимой терапии, при развитии ОТИН вследствие диффузных заболеваний соединительной ткани иммунного генеза [2, 6].

При проведении дифференциальной диагностики

ОТИН ведущим считается синдром ОПП. В случае обнаружения у больного гиперкреатининемии прежде всего необходимо исключить ХПН («тихие уремики» без анамнеза), далее – установить форму ОПП. При этом исключают обструктивные уропатии, преренальные причины ОПП в виде шока различной этиологии. Ренальные формы ОПП предполагают дифференциальную диагностику с острым гломерулонефритом, быстро прогрессирующим гломерулонефритом или обострением хронического гломерулонефрита, тромботической микроангиопатией и др.

Лечение ОТИН проводится с учетом известной этиологии заболевания. Важной задачей при этом является ограничение или прекращение действия причинного повреждающего фактора. Так, если выявлен препарат, который стал причиной ОТИН, отмена его – первый обязательный этап лечения. При своевременном устранении провоцирующего фактора у больных может наблюдаться регресс заболевания и полное восстановление функции почек.

Вопрос о необходимости терапии ОТИН стероидами до сих пор остается противоречивым, так как отсутствуют контролируемые рандомизированные исследования, посвященные оценке ее эффективности [9]. В то же время заслуживает внимания позиция ряда авторитетных иностранных нефрологов относительно лечения этими препаратами [13, 15, 17]. По их мнению, в отсутствие улучшения функции почек в течение недели после прекращения действия провоцирующего фактора необходимо незамедлительное назначение ГКС. Показано, что применение ГКС в ранние сроки ОТИН сокращает длительность заболевания, повышает возможности восстановления почечной функции и предотвращает хронизацию процесса [14, 18].

Таким образом, диагностика ОТИН и в настоящее время представляет значительные трудности. Вместе с тем ОТИН наиболее перспективное в плане лечения и профилактики заболевание среди других нефропатий. Особенно это касается лекарственного ОТИН, в случае которого для полного выздоровления иногда бывает достаточно отмена повреждающего препарата. Поэтому чрезвычайно важное значение имеют глубокое изучение данной патологии, клинический анализ индивидуальных особенностей конкретного больного, тщательное уточнение анамнестических данных, что позволит своевременно диагностировать и лечить заболевание, тем самым предопределив благоприятный прогноз.

ЛИТЕРАТУРА

1. Аляев Ю.Г., Глыбочко П.В., Пушкарь Д.Ю.// Клинические рекомендации по диагностике и лечению острой почечной недостаточности // Российское общество урологов, 2014
2. Андросова С.О., Фомин В.В., Шилов Е.М. Тубулоинтерстициальный нефрит. Гл. 32 в кн. Нефрология. Нац. Рук. М.: Гэотар-Медиа, 2009, с. 403-412
3. Громыко В.Н., Пилотович В.С. Лекарственные нефропатии. Медицинские новости. 2016;(6): 49–52
4. Детская нефрология: Практическое руководство / Под ред. Э. Лойманна, А.Н. Цыгина, А.А. Саркисяна, М.: Литтерра, 2010, 400 с.
5. Дядык А.И., Куглер Т.Е. Лекарственный острый тубулоинтерстициальный нефрит. // Альманах клинической медицины, 2017, 45(7), с. 586–98
6. Клинические рекомендации по диагностике и лечению острого тубулоинтерстициального нефрита (проект). Научное общество нефрологов России. Рабочая группа: Шилов Е.М., Батушин М.М., 2015, с. 17
7. Клинические рекомендации. Тубулоинтерстициальные болезни почек. Ассоциация нефрологов России– взято с сайта 21.08.2021 <https://rusnephrology.org/wp-content/uploads/2021/02/tubulointerstitial.pdf>
8. Руководство по нефрологии: Пер. с англ./ Под ред. Дж.А. Витворт, Дж.Р. Лоренса, М.: Медицина, 2000, 480 с. ил.
9. Сигитова О.Н., Архипов Е.В. Тубулоинтерстициальный нефрит. Вестник современной клинической медицины, 2010;3(3): 45–9
10. Симонян А.Х. Острая почечная недостаточность лекарственного генеза: Учебно-методическое пособие для студентов, клинических ординаторов и врачей//Ер.: Ереванский государственный медицинский университет имени М. Гераци, 2013, 46 с.
11. Baker R. Acute tubulointerstitial nephritis: overview. In: Turner N.N., Lameire N., Goldsmith D.J., Winearls G., Himmelfarb J., Remuzzi G., Bennet W.G., de Broe M.E., Chapman J.R., Covic A., Jha V., Sheerin N., Unwin R., Woolf A. editors. Oxford Textbook of Clinical Nephrology. 4th edition. Oxford University Press; 2016, pp. 669–77
12. Brodsky S., Nadasdy T. Acute and chronic tubulointerstitial nephritis. In: Jennette C., D'Agati V., Olson J., Silva F. Heptinstall's Pathology of the Kidney. 7th edition. Wolters Kluwer; 2014, pp. 1111–65
13. Fernandez-Juarez G., Perez J.V., Caravaca-Font n F. et al. Duration of Treatment with Corticosteroids and Recovery of Kidney Function in Acute Interstitial Nephritis. Clin. J. Am. Soc. Nephrol., 2018; 13(12): pp. 1851-1858
14. Gonzalez E., Gutierrez E., Galeano C., Chevia C., de Sequera P., Bernis C., Parra E.G., Delgado R., Sanz M., Ortiz M., Goicoechea M., Quereda C., Olea T., Bouarich H., Hernandez Y., Segovia B., Praga M; Grupo Madrilenio De Nefritis Intersticiales. Early steroid treatment improves the recovery of renal function in patients with drug-induced acute interstitial nephritis. Kidney Int., 2008;73(8): 940–6
15. Izzedine H., Guetin V. Drug-induced acute tubulointerstitial nephritis. In: Turner N.N., Lameire N., Goldsmith D.J., Winearls C.G., Himmelfarb J., Remuzzi G., Bennet W.G., de Broe M.E., Chapman J.R., Covic A., Jha V., Sheerin N., Unwin R., Woolf A. editors. Oxford Textbook of Clinical Nephrology. 4th edition. Oxford University Press; 2016, pp. 679–86
16. Izzegine H., Perazella M.A. Anticancer drug-induced acute kidney injury. Kidney Int. Rep., 2017;2(4): 504–14
17. Krishnan N., Perazella M.A. Drug-induced acute interstitial nephritis: pathology, pathogenesis, and treatment. Iran J. Kidney Dis., 2015;9(1): 3–13
18. Muriithi A.K., Leung N., Valeri A.M., Cornell L.D., Sethi S., Fidler M.E., Nasr S.H. Biopsy-proven acute interstitial nephritis, 1993–2011: a case series. Am. J. Kidney Dis., 2014;64(4): 558–66
19. Nast C.C. Medication-induced interstitial nephritis in the 21st century. // Adv. Chronic Kidney Dis., 2017, 24(2), pp. 72–9

ԱՄՓՈՓՈՒՄ

ՍՈՒՐ ՏՈՒԲՈՒՆՈՒՆՏԵՐՍՏԻՑԻԱԿԱԼ ՆԵՖՐԻՏ. ԱՆՏՈՐՈՇՄԱՆ ԴԺՎԱՐՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐԸ

Սիմոնյան Ա.Խ.<sup>1</sup>, Այվալյան Ա.Ա.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> ԵՊԲՀ պոլիմոնոլոգիայի և նեֆրոլոգիայի ամբիոն

<sup>2</sup> ԵՊԲՀ «Մուրացան» համալսարանական հիվանդանոց

**Բանալի բառեր՝ սուր տուբուլոնտերստիցիալ նեֆրիտ, երիկամների սուր վնասում, ոչ ստերոիդային հակաբորբոքային դեղեր:**

Հոդվածում ներկայացված են սուր տուբուլոնտերստիցիալ նեֆրիտի (ՍՏԻՆ) վերաբերյալ ժամանակակից պատկերացումները, քննարկվում են դրա ախտորոշման ընթացքում ծագող դժվարությունները: Նշվում է, որ ՍՏԻՆ-ի ոչ սպեցիֆիկ ախտանշաններով պայմանավորված և կլինիցիստների՝ այս ախտաբանության անբավարար իմացության հետևանքով հիվանդությունը կարող է ժամանակին չախտորոշվել և դառնալ երիկամների քրոնիկական հիվանդության առաջացման պատճառ: Նկարագրված են ՍՏԻՆ-ի ուշ ախտորոշմամբ

հիվանդների կլինիկական դեպքերը: Միևնույն ժամանակ ՍՏԻՆ-ը շատ դեպքերում հաստատված էթիոլոգիա ունեցող հիվանդություն է, որը հեռանկարային է բուժման ու կանխարգելման առումով: Հետևաբար ընդգծվում է ՍՏԻՆ-ի առավել մանրակրկիտ ուսումնասիրության անհրաժեշտությունը՝ ներառյալ դրա կլինիկական ու լաբորատոր դրսևորումների և ընթացքի առանձնահատկությունները: ՍՏԻՆ-ը ժամանակին ախտորոշելը կապահովի հիվանդության բուժման և կանխարգելման մեծ արդյունավետությունը, ուստի և կորոշի դրա բարենպաստ կանխատեսում:

## SUMMARY

## ACUTE TUBULOINTERSTITIAL NEPHRITIS: DIAGNOSTIC DIFFICULTIES

Simonyan A.Kh.<sup>1</sup>, Ayvazyan A.A.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>YSMU, Department of Pulmonology and Nephrology

<sup>2</sup>YSMU, University Hospital "Muratsan"

**Keywords:** *acute tubulointerstitial nephritis, acute kidney injury, non-steroidal anti-inflammatory drugs.*

The article expounds the modern concepts of acute tubulointerstitial nephritis (ATIN), uses the difficulties that arise in its diagnosis. It is noted that because of the non-specificity of ATIN symptoms, insufficient knowledge of this pathology by clinicians, the disease can be diagnosed out of time and cause the development of chronic kidney disease. Clinical cases of patients with late diagnosis of ATIN are described. At the same time, in most

cases ATIN is a disease with an identified etiology, which is perspective in terms of treatment and prevention. Therefore, the need for a more thorough study of ATIN, including the features of its clinical and laboratory manifestations and course, is emphasized. Timely diagnosis of ATIN will ensure high efficiency of treatment and prevention of the disease and, thus, determine its favorable prognosis.