

Н.А. Коровина, И.Н. Захарова

ЛЕЧЕНИЕ ХРОНИЧЕСКОГО ТУБУЛОИНТЕРСТИЦИАЛЬНОГО НЕФРИТА У ДЕТЕЙ

ГОУ ДПО Российская медицинская академия последипломного образования Росздрава, Москва

Тубулоинтерстициальный нефрит (ТИН) – полиэтиологическое заболевание, в основе которого лежит острое или хроническое абактериальное неспецифическое воспаление межпочечной ткани почек, сопровождающееся вовлечением в патологический процесс канальцев, кровеносных и лимфатических сосудов почечной стромы. Острый ТИН имеет, как правило, манифестное начало заболевания. В большинстве случаев прекращение воздействия этиологического фактора сопровождается ликвидацией абактериального воспаления в почечной ткани. Однако у части больных возможно последующее длительное течение патологического процесса с формированием хронического ТИН. Наряду с этим возможно развитие хронического ТИН без предшествующего острого периода заболевания.

До сих пор нет достоверных сведений о частоте ТИН. Не вызывает сомнения, что это заболевание встречается чаще, чем диагностируется. По мнению Cameron Y. [1], ТИН встречается у 2% нефрологических больных. По нашим данным [2], ТИН составляет 2,79% от общего числа нефропатий. В нефрологическом отделении МНИИ педиатрии и детской хирургии Росздрава ТИН диагностируется у 1,5% [3]. Массовый скрининг позволил Т.Л. Настаушевой [4] определить частоту ТИН в Воронежской области – 8,29 на 1000 детского населения, тогда как в Республике Беларусь его распространенность составила всего 0,8% [5].

Нами установлено, что в детском возрасте немаловажное значение в развитии хронического ТИН приобретают врожденные и наследственные факторы, к которым относятся следующие:

- метаболические нарушения (оксалурия, уратурия, нарушение обмена триптофана и др.);
- нарушения почечной уро- и гемодинамики (повышенная подвижность почек, аномалии сосудов);
- нарушение дифференцировки почечной ткани;
- нарушение стабильности цитомембран;
- гипоиммунные состояния;
- внутриутробные вирусные инфекции (ЦМВ, герпес-вирусы) [6].

На основании клинико-экспериментальных исследований нами показана возможность формирования хронического ТИН в результате длительной персистенции респираторных вирусов. Есть описания хронического ТИН у детей, связанного с хронической персистенцией вируса Эпштейна–Барра.

Развитие хронического абактериального ТИН возможно при инфицированности туберкулезом с развитием токсико-аллергической формы заболевания [7, 8].

Одной из причин хронического ТИН может быть влияние лекарств (фенацетин, аспирин, анальгин, амидопирин, парацетамол) и токсических микроэлементов (ртуть, кадмий и др.) [9].

Лечение больных хроническим ТИН требует длительного применения этиотропных и патогенетических средств. К сожалению, дифференцированные методы терапии ТИН до сих пор недостаточно обоснованы. Не вызывает сомнения необходимость прежде всего этиологического подхода при выборе лечебных мероприятий.

Общие принципы терапии предусматривают:

- воздействие на этиологический фактор с целью прекращения его влияния на ткань почки;
- уменьшение (ликвидация) абактериального воспаления в интерстициальной ткани почек;
- коррекцию гипоксии, гемодинамических нарушений в почечной паренхиме;
- предотвращение снижения почечных функций.

При определении протокола лечения конкретных больных ТИН необходимо учитывать коррекцию предрасполагающих факторов.

Этиотропное лечение в зависимости от характера тубулоинтерстициального процесса включает:

- коррекцию метаболических нарушений (оксалурии, гиперурикемии, уратурии, кальциурии, цистинурии);
- уменьшение репликации вирусов в почечной ткани;
- уменьшение токсического влияния различных факторов на интерстициальную ткань почки (лекарств, пищевых добавок, солей тяжелых металлов и др.).

В лечении больных ТИН метаболического генеза важным является назначение диеты с ограничением определенных продуктов и повышенного питьевого режима с целью:

- элиминации продуктов обмена и продуктов воспаления;
- уменьшения кристаллизации солей и агрегации кристаллов;
- обеспечения водного «дренажа» мочевыводящих путей.

Для увеличения диуреза прием жидкости увеличивается на 30–50% от должествующего возрастного количества при условии сохранной функции сердечно-сосудистой системы и почек. Суточное количество жидкости распределяется равномерно в течение дня. При выраженной кристаллурии необходимо предусмотреть короткие курсы дополнительного приема жидкости в вечернее время или перед сном. Рекомендуются отвары сухофруктов, листьев плодовых деревьев (яблоня, груша, вишня и др.), неконцентрированные морсы различных ягод, отвар овса и ячменя, минеральная вода слабой минерализации.

При ТИН циркуляторного и метаболического генеза важно соблюдение режима «частых» мочеиспусканий (через 2–3 ч в зависимости от возраста). Показаны ежедневные водные процедуры (душ, ванна, обтирания). В комплекс терапии включается лечебная физкультура (лежа, сидя), особенно больным с гемодинамическими нарушениями в почечной ткани.

При ТИН, обусловленном воздействием экологически неблагоприятных факторов (воздействие ионизирующей радиации, инкорпорация солей тяжелых металлов и др.), применяются в течение 3 недель энтеросорбенты (альгисорб, натрия алгинат, энтеросгель, фильтрум, лактофильтрум) [9]. Продукты питания должны быть экологически чистыми и щадящими тубулярный отдел нефрона, а питьевой режим у таких детей должен быть достаточным.

По данным И.М. Османова [9], М.С. Игнатовой [3], энтеросорбенты способны связывать и выводить тяжелые металлы из организма. Натрия алгинат применяется в дозе 15–20 мг/кг/24 ч. Кальция алгинат в дозе 150 мг/кг/24 ч сочетается с приемом мембраностабилизаторов (димефосфон 15% раствор 1 мл/5 кг 3 раза в день, ксидифон 3–10 мг/кг/24 ч) и витаминов А, Е, В₆. Витамины рекомендуется принимать в первую половину дня. Энтеросгель принимается 3 раза в день в дозе 5,0 детям до 7 лет, старше 7 лет – 15,0 в течение 2 недель.

Детям, проживающим в регионах с повышенным уровнем тяжелых металлов, рекомендуется проведение профилактических курсовых мероприятий, включающих в себя повышенный питьевой режим, картофельно-капустную диету, курсы энтеросорбентов в половинных дозах в течение 4 недель (дважды в год), витаминотерапию.

Наш многолетний опыт лечения больных ТИН свидетельствует о целесообразности использования прежде всего диетического питания, направленного на ликвидацию обменных нарушений, уменьшение воспаления и восстановление функции почек.

В наиболее активный период ТИН оправдано применение диеты 7а, 7б с последующим переходом на стол 7в по мере уменьшения воспалительного процесса в почечной ткани и восстановления функций почек [10]. Больным с метаболическими вариантами ТИН можно назначать различные варианты антиоксалурической диеты и картофельно-капустную диету с широким применением картофеля, капусты, кабачков, тыквы и других овощей.

Из рациона питания исключаются мясные бульоны, листовые овощи, крепкий чай, какао. При оксалурии ограничивается употребление продуктов, содержащих большое количество натрия и кальция (творог, молоко, рыба). Мясо рекомендуется употреблять в отварном виде. В рацион питания входит большое количество фруктов (яблоко, груша, абрикос, курага), натуральных фруктовых и овощных соков. В случае сочетанных метаболических нарушений назначается индивидуальная диета.

В восстановительный период лечения больных ТИН метаболического генеза можно назначать мало- и среднеминерализованные щелочные минеральные воды. При выборе минеральной воды учитывается общая ее минерализация, ионный состав, содержание биологически активных компонентов. Прием минеральных вод типа Славяновская, Смирновская, Эссентуки 4 и др., являющихся источником таких микроэлементов, как бром, йод, барий, кобальт, оказывает положительное влияние на обмен веществ, обладает слабым противовоспалительным и спазмолитическим действием. Минеральная вода из Словении – Донат-Магния, содержащая 1060 мг магния в 1 л воды, оказывающая влияние на энергетический, пластический и электролитный обмен, также может быть использована при ТИН метаболического генеза. Так как фосфаты кристаллизуются при щелочной реакции мочи, для подкисления рекомендуются минеральные воды типа Нарзан, Арзни, Дзау. Применение минеральных вод препятствует кристаллизации солей, травмирующих почечные канальцы и интерстиций. Минеральные воды назначаются из расчета 2–3 мл на кг массы (разовая доза) комнатной температуры, 3 раза в день, за 15–20 мин до еды в течение 3–4 недель.

В терапии ТИН при нарушении обмена щавелевой кислоты (как и при эконефропатиях) используются курсы энтеросорбентов (энтеросгель, алгинат и др.). Их прием должен осуществляться за 1–2 ч до еды или через 2 ч после еды.

Указанную терапию ТИН целесообразно сочетать с назначением повторных курсов пиридоксина из расчета 1–3 мг/кг массы в сутки и препаратов магния (магне В₆, магнерот) в течение 2–3 недель

каждого месяца до уменьшения экскреции оксалатов с мочой. Наряду с витамином В₆, можно применять отвар овса или ячменя, которые также являются источниками витамина В₆. Для коррекции метаболических нарушений могут быть использованы отруби, унитиол, магне В₆, димефосфон, оказывающие стабилизирующее влияние на цитомембраны. Наряду с терапией, корригирующей оксалатно-кальциевый обмен, используются антиоксидантные препараты: ретинол (витамин А) в дозе 1–15 мг/кг массы в сутки, токоферол (витамин Е) 1–1,5 мг / кг в течение 3–4 недель, веторон в дозе 1 капля на год жизни или 1–2 табл. в день. Повторные курсы антиоксидантов назначают каждые 3 месяца, особенно в зимнее и весеннее время года.

По нашим данным, использование в течение 2 недель у больных ТИН метаболитического генеза препарата веторон, содержащего в 1 мл 20 мг водорастворимого β-каротина и 8 мг витамина Е, сопровождалось уменьшением энзимурии и улучшением анализов мочи [2]. В качестве антиоксидантов могут использоваться витаминно-минеральные комплексы, содержащие селен (алфавит, триовит и др.).

Больным хроническим ТИН любого генеза при нарушении тубулярных функции почек показано назначение препаратов, нормализующих энергетических обмен клетки – карнитина (элькар, карнитон), убихинона (водорастворимый коэнзим Q₁₀ – кудесан). Энергетика клетки определяется содержанием АТФ, важнейшим элементом его синтеза является коэнзим Q₁₀, который обладает выраженной антиоксидантной активностью, что способствует сохранению целостности клетки. Уникальность коэнзима Q₁₀ как антиоксиданта состоит в том, что в отличие от других антиоксидантов (витаминов А, Е, β-каротина), его активная форма постоянно регенерируется ферментами. Кроме того, коэнзим Q₁₀ может восстанавливать активность витамина Е. Разработанный в России препарат Кудесан содержит в 1 мл 30 мг водорастворимого коэнзима Q₁₀ и 4,5 мг витамина Е. Кудесан назначается детям от года до 5 лет в дозе 5 капель 1 раза в день, от 5 до 10 лет – по 8 капель 1 раз в день, старше 10 лет – по 10–15 капель 1 раз в день в течение 3–4 недель.

В качестве мембранотропного средства можно использовать повторные курсы 2% раствора ксидифона из расчета 3–7 мг/кг в сутки за 30 мин до еды в течение 2–4 недель. Назначение ксидифона необходимо сочетать с витамином Е.

При развитии ТИН вследствие нарушения пуринового обмена, кроме диеты, показано применение урикозурических средств. К средствам, подавляющим синтез мочевой кислоты, относятся препараты оротовой кислоты (оротат калия, диодорон, ороцид, оратурик). Оротовая кислота действует как конкурентный аналог гипоксантина, а также потенцирует действие аллопуринола. Оратурик назначается по 1 ч. л. – 1 д. л. 3 раза в день в течение

20–30 дней. Оротат калия применяется по 10–20 мг/кг в сутки 2–3 раза в день в течение 3–4 недель, курс лечения повторяют каждые 2–3 месяца.

Более слабое влияние на активность ксантин-оксидазы оказывает никотинамид, но он переносится детьми лучше, чем аллопуринол. Препарат применяется в дозе 0,005–0,025 г в 2–3 приема в день повторными курсами по 1–2 месяца.

В терапевтической практике при нарушении пуринового обмена применяют препарат бензпромарон (нормурит, гипурик, урикован), который увеличивает выведение мочевой кислоты вследствие снижения ее канальцевой реабсорбции. Не исключается, что под действием этих препаратов ингибируется синтез мочевой кислоты. На фоне применения бензпромарона у взрослых наблюдается улучшение функций почек и отсутствие образования конкрементов. Для предупреждения отложения конкрементов в мочевых путях препарат применяют только у детей старшего возраста с обязательным одновременным расширением водного режима и ощелачиванием мочи.

При нарушении пуринового обмена оправдано применение панангина, аспаркама, так как эти препараты способствуют образованию растворимых солей урата калия.

Для коррекции пуринового обмена рекомендуется ряд комбинированных препаратов, которые подщелачивают мочу, обладают спазмолитическим и противовоспалительным действием. Магурлит тормозит образование и способствует растворению конкрементов, состоящих из смеси мочевой кислоты с оксалатом кальция. Доза магурлита подбирается индивидуально по индикатору для определения рН мочи. Если доза магурлита подобрана адекватно, то рН мочи не должен превышать 6,7–7,0. Необходимо избегать чрезмерного подщелачивания мочи, так как возможно образование фосфатных конкрементов. Комбинированное или последовательное применение урикозурических препаратов, хофитола способствует уменьшению содержания в крови и моче метаболитов пуринового обмена, воспалительного процесса в почечной ткани, улучшению мочевого синдрома. Коррекцию пуринового обмена проводят под контролем содержания в крови мочевой кислоты и экскреции уратов с мочой.

При развитии ТИН, обусловленного воздействием лекарственных препаратов, необходима немедленная отмена препарата, являющегося причинным фактором и обладающего нефротоксичным действием, и применение средств, улучшающих регенерацию тубулярного эпителия.

В настоящее время в ряде случаев удается расшифровать вирусную этиологию ТИН, что позволяет использовать этиотропную терапию [11]. Перспективным является применение противовирусной терапии герпетической, цитомегаловирусной инфекции (ацикловир (зовиракс, виroleкс),

ганцикловир (цимевен), валацикловир (валтрекс)). Ганцикловир применяется при цитомегаловирусной этиологии заболевания у детей старше 12 лет в дозе 5 мг/кг в сутки ежедневно или через день. При ТИН, обусловленном герпес-вирусной, Эпштейна–Барра вирусной инфекцией, показано применение двухэтапной противовирусной терапии: на первом этапе применяется ацикловир или валацикловир в течение 10 дней из расчета 250–500 мг дважды в день, а затем виферон в течение 10 недель. При поствирусном ТИН, особенно связанном с воздействием респираторных вирусов, возможно применение препаратов рекомбинантного α_2 -интерферона (виферона) в виде ректальных свечей в течение 3–4 недель, что способствует уменьшению цитопатического действия вирусов [17]. Виферон применяется в зависимости от возраста: виферон-1 (150 МЕ) детям моложе 7 лет и виферон-2 (500 МЕ) детям старше 7 лет по 1 свече дважды в день в течение 7–10 дней, затем прерывисто 2–3 раза в неделю в течение 4 недель.

Программа патогенетического лечения различных вариантов хронического ТИН предусматривает:

- уменьшение гипоксии почечной ткани;
- коррекцию микроциркуляторных нарушений;
- снижение активности ПОЛ;
- ликвидацию нестабильности цитомембран;
- уменьшение абактериального воспаления в почечной ткани.

При выраженной активности ТИН может быть оправдано применение глюкокортикостероидной терапии, особенно в остром периоде заболевания для уменьшения воспалительного процесса и предупреждения склероза. Преднизолон назначают в дозе 1 мг/кг в сутки в первую половину дня в течение 14 дней с последующим уменьшением дозы препарата и его отменой.

Выявление при ультразвуковом исследовании признаков нарушения почечной гемодинамики является основанием для назначения эуфиллина (3 мг/кг/сут), курантила (3 мг/кг/сут). Нами установлено, что восстановление индексов резистентности на дуговых и сегментарных артериях происходит не ранее, чем через 10–14 дней применения указанных препаратов [13, 14]. Положительная динамика мочевого синдрома и почечного кровотока наблюдается при использовании актовегина в дозе 4 мг/кг внутривенно 3 дня, затем внутрь в дозе 20 мг/кг в сутки в течение 4 недель. В качестве нефропротекторов применяются ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (эналаприл) в дозе 2,5–5 мг/сут в утренние часы в течение 2–4 недель при отсутствии выраженных склеротических изменений по данным доплерографии и статической нефросцинтиграфии с Tc-99m-DMSA [14].

Выявление у больных ТИН снижения фагоцитоза и функционального состояния Т-лимфоцитов

служит основанием для использования повторных курсов препаратов лизоцима (лизобакт, бифилиз) в течение 2–3 недель и γ -интерферона (виферон) [15].

При всех вариантах ТИН показана фитотерапия, направленная на улучшение уро- и лимфодинамики, регенераторных процессов в канальцах, восстановление тубулярных функций, уменьшение экскреции оксалатов и уратов. Назначаются фитопрепараты, обладающие противовоспалительным, антисептическим, регенерирующим действием. Одними из вариантов сбора трав могут быть следующие: зверобой, мать-и-мачеха, ячмень обыкновенный, клевер пашенный, толокнянка (детям в возрасте старше 3 лет), череда или мята, спорыш, овес, василек полевой.

В комплексном лечении больных хроническим ТИН может использоваться комплексный препарат Канефрон Н, который содержит траву золототысячника, листья розмарина и корень любистока. Препарат улучшает кровоснабжение почек, способствует уменьшению протеинурии и патологической кристаллизации мочи [16]. При различных этиологических вариантах ТИН целесообразно применение Канефрона Н в качестве противовоспалительного средства повторными курсами по 2 недели в месяц. Входящие в Канефрон Н флавоноидные компоненты оказывают ангиопротективное, противовоспалительное и спазмолитическое действие. Благодаря антиоксидантным свойствам Канефрон Н оказывает выраженный защитный эффект от повреждения свободными радикалами [18].

При лечении больных ТИН постоянно проводится санация очагов хронической инфекции. Длительное течение ТИН требует применения методов восстановительной терапии, к которой отно-

сятся бальнеотерапия, курсы минеральной воды, магнитотерапия. Для улучшения кровообращения в почечной ткани и уродинамики полезны ванны (хвойные, хлоридно-натриевые, жемчужные и др.), назначаемые по 5–10 мин ежедневно или через день в течение 10–12 дней.

В связи с длительным, нередко прогрессирующим течением заболевания, частым снижением тубулярных функций почек необходима диспансеризация больных ТИН в условиях этапного наблюдения (поликлиника, местный санаторий, курорт, стационар). Один раз в год больных ТИН целесообразно направлять в санатории и на курорты (с лечебно-минеральными водами) с последующим контролем за динамикой мочевого синдрома и функциональным состоянием почек. Противопоказанием к санаторно-курортному лечению являются острый период, хронический ТИН с выраженной почечной недостаточностью, мочекаменная болезнь при наличии конкрементов, требующих их удаления оперативным путем или литотрипсией, макрогематурия. Больным ТИН с нарушениями пуринового и оксидно-кальциевого обмена показано лечение минеральными водами на курортах г. Железноводска (Славяновская, Смирновская), Ессентуков, Пятигорска и других курортах. При ТИН на фоне метаболических нарушений, сопровождающихся щелочной реакцией мочи, показаны курорты г. Кисловодска. При нарушении обмена цистина показаны курорты г. Пятигорска, Железноводска, Ессентуков. Лечение на курортах возможно в любое время года. Детям с ТИН рекомендуется диспансерное наблюдение в течение всего периода детства. Кратность наблюдения определяется характером течения и частотой обострений заболевания.

ЛИТЕРАТУРА

1. Cameron J.S. Immunologically mediated interstitial nephritis: primary and secondary. *Adv. Nephrol.* 1989; 18: 207–248.
2. Захарова И.Н. Клинические и патогенетические аспекты тубулоинтерстициальных заболеваний почек у детей. Автореф. дисс. ... докт. мед. наук. М., 2001.
3. Игнатова М.С., Коровина Н.А. Диагностика и лечение нефропатий у детей. М.: Геотар-Медиа, 2007.
4. Настаушева Т.Л. Тубулоинтерстициальные поражения почек у детей с учетом факторов внешней среды. Автореф. дисс. ... докт. мед. наук. Воронеж, 1997.
5. Рычкова Т.И. Интерстициальный нефрит у детей, проживающих в различных регионах Республики Беларусь (клинико-экспериментальное исследование). Автореф. дисс. ... докт. мед. наук. Минск, 1994.
6. Коровина Н.А. Семиотика и патогенез хронического интерстициального нефрита у детей: Автореф. дисс. ... докт. мед. наук. М., 1980.
7. Боженков Ю.А. Интерстициальный нефрит у детей, обусловленный туберкулезной инфекцией: Автореф. дисс. ... докт. мед. наук. Хабаровск, 1989.
8. Рогачевич Т.К. Семиотика и морфофункциональная характеристика нефропатий у детей, инфицированных микобактериями туберкулеза. Автореф. дисс. ... докт. мед. наук. М., 2005.
9. Османов И.М. Роль тяжелых металлов в формировании заболеваний органов мочевой системы. *Рос. вестн. перин. и педиатр.* 1996; 1: 36–40.
10. Гордеева Е.А. Разработка новых подходов к алимен-

тарной коррекции дизметаболических нефропатий у детей. Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. М., 2005.

11. Joh K., Kanetsuna Y., Ishikawa Y. et al. Epstein-Barr genome-positive tubulointerstitial nephritis associated with immune complex-mediated glomerulonephritis in chronic active EB virus infection. *Virchows. Arch.* 1998; 432 (6): 567–573.

12. Gurgoze M.K., Akarsu S., Yilmaz E. et al. Proinflammatory cytokines and procalcitonin in children with pyelonephritis. *J. Urol.* 2005; 173 (4): 1345–1348.

13. Магомедова М.П. Состояние кинин-калликреиновой системы и ингибиторов протеолиза при тубулоинтерстициальных заболеваниях почек у детей. Автореф. дисс. ... докт. мед. наук. М., 1993.

14. Скоков Ю.М. Влияние ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента на почечную гемодинамику при нефропатиях у детей. Автореф. дисс. ... докт. мед. наук. М., 1999.

15. Репина Е.А. Диагностическое значение Р-белков при нефропатиях у детей. Автореф. дисс. ... докт. мед. наук. М., 1997.

16. Гресь А.А., Вощула В.И., Рыбина И.Л., Шлома Л.П. Мочекаменная болезнь: опыт применения и эффективность Канефрона Н. Минск. Медицинские новости. 2004; 8: 89–93.

17. Верепакова Т.С., Хазан П.Л. Растительный препарат Канефрон Н в лечении и профилактике инфекции мочевых путей. М. Врачебное сословие. 2005; 4–5: 44–46.

18. Riemann K. Studies carried out in order to collate practical data in accordance with §22 (3) of the German Drug Law (Medicines Act, Gesomed Study 2), Final Report, Internal documentation, Bionorica AG 1990 (unpublished).