

© Б.И.Шулутко, С.В.Макаренко, 2004
УДК 616.61-002.17

Б.И. Шулутко, С.В. Макаренко

ТУБУЛОИНТЕРСТИЦИАЛЬНЫЕ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ ПОЧЕК

B.I. Shulutko, S.V. Makarenko

TUBULOINTERSTITIAL INFLAMMATORY DISEASES OF THE KIDNEYS

Санкт-Петербургский медицинский институт Международного университета фундаментального обучения, Россия

Ключевые слова: тубулоинтерстициальные заболевания почек, диагностика, лечение.

Key words: tubulointerstitial diseases of the kidneys, diagnosis, treatment.

В данной лекции рассматривается сборная группа острых и хронических тубулоинтерстициальных воспалительных заболеваний почек (ТИВЗП), характеризующихся вовлечением в патологический процесс всех структур нефрона.

Тубулоинтерстициальные воспалительные заболевания почек (МКБ 10): N10 острый тубулоинтерстициальный нефрит (ТИН): инфекционный (пиелонефрит); N11 хронический ТИН: инфекционный (пиелонефрит); N13 обструктивная и рефлюксуропатия; N14 тубулоинтерстициальные и тубулярные поражения, вызванные лекарствами и тяжелыми металлами; N16 тубулоинтерстициальные поражения почек при других болезнях.

Тубулоинтерстициальные болезни встречаются гораздо чаще, чем гломерулярные, – 4,6% против 0,46% (по данным вскрытий). Частота варьирует в различных регионах и социальных средах. Аутопсия: 1,9% (1,7% – острый ТИН, 0,2% – хронический ТИН). Основную массу больных ТИВЗП составляют страдающие диффузными абактериальными формами [1]. Сравнительно часто инфекция мочевых путей (как самостоятельная форма заболевания).

Предлагаемая структура ТИВЗП:

I. Острый ТИН. А. Диффузные (лекарственный и инфекционный (апостематозный нефрит, пиелонефрит); Б. Очаговый (рефлюкс-нефропатия, ишемический).

II. Хронический ТИН, А. диффузный (токсический, иммунный (в том числе вторичный); Б. очаговый (пиелонефрит).

III. Тубулоинтерстициальный компонент первичных гломерулярных, сосудистых заболеваний почек.

ТУБУЛОИНТЕРСТИЦИАЛЬНЫЙ НЕФРИТ

Это мультифакторное (но не бактериальное) диффузное заболевание почек с преимущественным поражением тубулоинтерстициальной ткани, отличное от гломерулонефрита (ГН) и пиелонефрита. От ГН его отличает первичное поражение тубулоинтерстициальной ткани с вторичным вовлечением в процесс клубочков. От пиелонефрита – диффузный характер процесса и абактериальная природа. Рассматривается две формы – острая (ОТИН) и хроническая (ХТИН). Это разные заболевания.

Проблема острых лекарственных поражений почек выходит за рамки ОТИН. К последним относят острый канальцевый некроз, функциональную (электролитно-гемодинамическую) почечную недостаточность, собственно острый интерстициальный нефрит, острый лекарственный ГН, некротизирующий ангиит сосудов почек, билатеральный кортикальный некроз, внутриканальцевую обструкцию (кристаллами уратов, сульфаниламидов), некроз почечных сосочков.

ОСТРЫЙ ТУБУЛОИНТЕРСТИЦИАЛЬНЫЙ НЕФРИТ

ОТИН – это, по сути, неолигурическая обратимая острая почечная недостаточность, чаще – аллергической природы.

Этиология. Наиболее частой причиной возникновения ОТИН является воздействие лекарственных препаратов, в первую очередь антибиотиков, особенно пенициллина и его полусинтетических производных (ампициллин, метициллин), гентамицина; затем сульфаниламидов, нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП): индометацина, бруфена, фенпрофена, барбитуратов, циметидина,

каптоприла, рентгеноконтрастирующих веществ, а также сывороток и вакцин.

Патогенез. Основные патофизиологические механизмы лекарственной нефропатии можно свести к 5 вариантам.

1. Чрезмерный фармакологический эффект, приведший к нарушению функции почек, отравлению лекарством (например, при неумеренном использовании диуретика наступает гипотензия, почечная недостаточность, возможен алкалоз, гипокалиемия).

2. Особенность нефрогормональных, вазоактивных и транспортных механизмов в почках (задержка воды и гипонатриемия могут возникнуть при использовании гипогликемических средств).

3. Иммунологические почечные повреждения (лекарственные васкулиты, типичные варианты ОТИН).

4. Прямое канальцевое повреждение и токсичность (при назначении аминогликозидов развиваются острая почечная недостаточность, потери K^+ и Mg^{2+}).

5. Понижение почечной перфузии.

Клинические проявления. Типично острое начало в первые дни (часы). Характерна триада: лихорадка, эозинофилия, нарушение функции почек. Имеет место мочевого синдром: гематурия, возможно появление эритроцитарных цилиндров, стерильная лейкоцитурия, умеренная протеинурия, эозинофиурия. Обычно при своевременной диагностике ОТИН и вовремя начатом лечении креатининемия – основной критерий тяжести болезни – нормализуется в срок до 1–2 нед. Полиурия, изостенурия, гипостенурия, скудный мочевого синдром могут держаться дольше. Возможны и системные проявления ОТИН. Так, при «аминогликозидной» этиологии ОТИН нередко сочетается с поражением внутреннего уха с потерей слуха. Почечная недостаточность нарастает относительно медленными темпами, как правило обратима после отмены препарата. Возможны невыраженные люмбалгии. ОТИН – чаще благоприятно текущее заболевание.

Морфологические изменения. Характерны отек интерстиция, более выраженный в мозговом слое, очаговая инфильтрация моно- и полинуклеарами, плазмоклеточная инфильтрация. Возможно выявление иммуноглобулинов в стенке канальцев; в клубочках их, как правило, не находят. Существует вариант заболевания – острый канальцевый некроз.

Диагностика. Обязательна совокупность признаков.

Основные критерии:

– развитие почечной недостаточности (ПН), чаще всего в связи с назначением лекарственных препаратов; внезапное развитие ПН после приема, во время приема, в первые 2–3 дня приема лекарственных препаратов;

– возникновение острой почечной недостаточности (ОПН) на фоне предшествующего заболевания (последние являются поводом для приема лекарств);

– рост уровня креатинина при полиурии, наличие отчетливого мочевого синдрома, т. е. протеинурии и гематурии;

– отсутствие обычных причин ОПН: не было отравлений, не было сепсиса, аборта и др.;

– практически постоянное отсутствие гиперкалиемии;

– морфологические признаки (первый из них – отсутствие некронефроза). «Банальная» ОПН морфологически характеризуется развитием некротических изменений и в клубочках, и в канальцах. При ОТИН некротических изменений в клубочках не бывает, а канальцы такие изменения претерпевают, возможен и очаговый некроз. Характерны отек и гранулематозная инфильтрация интерстиция.

Лечение. 80% больных ОТИН не нуждаются в специальной терапии. Первое правило – отменить все предшествующее лечение. При полиурии, когда больной за сутки выделяет 2–4 л мочи, могут развиваться электролитные нарушения. И тяжесть состояния больного практически определяется не креатининемией (уремическая интоксикация, по сути дела, не успевает развиться), а тяжелой дисэлектролитемией. Жесточайшая мышечная слабость, явления сердечной недостаточности обусловлены электролитными расстройствами, в первую очередь – гипокалиемией. Наряду с нею развивается гипонатриемия. Эти нарушения нужно своевременно корректировать. Если заболевание протекает тяжело и приходится бороться с самой почечной недостаточностью, то целесообразно применение десенсибилизирующей терапии, начиная от «малой» (антигистаминные средства) и заканчивая глюкокортикостероидами (ГКС).

При обструктивной уропатии, вызванной закупоркой канальцев мочевого кислотой, оптимальной терапевтической мерой является применение аллопуринола, ингибитора окиси ксантина. Дополнительные меры – обильное поступление жидкости и щелачивание мочи натрия гидрокарбонатом. Если, несмотря на все эти меры, развивается прогрессирующая почечная недостаточность, то, как правило, эффективным для выведения мочевого кислоты оказывается гемодиализ. В большинстве

случаев благодаря последнему диурез в течение нескольких дней восстановится.

ХРОНИЧЕСКИЙ ТУБУЛОИНТЕРСТИЦИАЛЬНЫЙ НЕФРИТ

ХТИН – мультифакторное абактериальное диффузное воспалительное и/или метаболическое заболевание почек с преимущественным поражением тубулоинтерстициальной ткани.

Этиология. Понятие этиологии в данном случае условно, известные формы (анальгетическую, свинцовую, подагрическую и некоторые другие нефропатии) описывают как самостоятельные заболевания. По-видимому, любой препарат (ксенобиотик) может быть потенциальным этиологическим фактором.

Патогенез. В основе развития лекарственной нефропатии лежит повышенная чувствительность к определенным лекарственным препаратам (предопределенность, «фактор риска»), развивающаяся на фоне врожденных (аномалии) или приобретенных (травмы, заболевания почек) нарушений, приводящих к расстройству гемодинамики в почке. Сенсибилизация характеризуется повышенной выработкой IgE, выбросом медиаторов анафилаксии. В процесс вовлекается система простагландинов (ПГ), что еще в большей степени нарушает уже измененную микроциркуляцию с развитием отека и повреждением интерстиция. Лишь в единичных случаях прием распространенных лекарственных препаратов вызывает непосредственно токсический эффект с развитием поражения почек без аллергического компонента.

Фактором, предопределяющим уязвимость почек, может быть врожденный дефект почечной ткани, проявляющийся явной или скрытой наследственной нефропатией. В ее основе лежат различные генетические дефекты, что определяет большую вариабельность клинико-морфологических проявлений. К наследственным нефропатиям относятся некоторые почечные дисплазии, составляющие около 20% от их числа.

Морфологические изменения. Крайнее выражение лекарственной нефропатии – некроз папиллярной зоны или мозгового слоя. Исходом воспалительных и дистрофических поражений мозгового слоя чаще всего бывает выраженный склероз этих зон. Корковое вещество, связанное с сохраненными сосочками, не изменено. Канальцы облитерируются, теряют связь с чашкой, в результате весь нефрон атрофируется, канальцы сморщиваются, возникает интерстициальный фиброз, клубочки ишемически сморщиваются. Если подвергшиеся некрозу сосочки отделены, то полость может эпите-

лизироваться, а некоторые канальцы получают выход в чашку. В этих случаях клубочки и канальцы сохраняют функцию и часто гипертрофируются.

Клинические проявления. Наиболее поражаемый возраст – 3–4-е десятилетия жизни. Длительное время возможно латентное течение, могут быть нерезко выраженные астеновегетативные нарушения, мочевого синдром. Нефротический и гипертензионный синдромы редки. Возможно раннее снижение концентрирующей функции почек. Выявляется измененная чувствительность к различным лекарственным препаратам. Небольшая частота ПН делает это заболевание редко диагностируемым.

Учитывая многообразие форм ХТИН, можно говорить о некоторых специфических чертах клиники этих форм.

Так, при *анальгетической* нефропатии описываются, наряду с клиническими, определенные социальные характеристики. Лица старшего возраста (средний возраст 60 ± 10 лет), преимущественно женщины, злоупотребляющие курением, чаще страдают болями самой различной локализации. Клинически достаточно часто выявляются различные сопутствующие заболевания: ИБС, нарушения ритма сердца, язвенная болезнь, анемия, гиперлиппротеинемия. По сравнению с другими формами ХТИН *анальгетическая* нефропатия протекает тяжелее. Часты жалобы на головную боль и обильный прием анальгетиков. Для таких больных характерно злоупотребление и другими, кроме анальгетиков, лекарствами. Часты психические расстройства. Папиллярный некроз имеет место более чем у 50% больных *анальгетической* нефропатией. Частота пиурии, обычно стерильной, более 60%, АГ – 50%, злокачественная АГ редка, протеинурия также редка. Чаще, чем в 50% случаев, развивается анемия, быстрее прогрессирует атеросклероз.

При так называемом *фуросемидном* ХТИН имеют место более выраженные, чем при других формах ХТИН, электролитные расстройства и большая вероятность тубулярного ацидоза [2]. *Кадмиевые нефропатии* могут быть связаны с промышленными загрязнениями, впервые описаны в Японии, проявляются главным образом проксимальной канальцевой дистрофией, клинически напоминают картину гиперпродукции паратгормона: мочевые камни, остеопорозы, остеомалации, ложные переломы, в крови рост активности щелочной фосфатазы (ЩФ). Хроническая кадмиевая нефропатия может иметь исход в ПН. В тяжелых случаях кадмиевой интоксикации развиваются гастрит, энтерит, анемия, эмфизема легких и ле-

гочная гипертензия.

Сандиммуновая нефропатия [3]. Циклоспорин А (ЦсА, сандиммун) обладает выраженной нефротоксичностью, развивающейся как в пересаженной почке, так и в собственных почках реципиента при пересадке сердца, печени и т.д. При применении высоких доз сандиммуна (10–15 мг/кг) после трансплантации сердца или печени сандиммуновая нефропатия приводит к терминальной уремии на 7–8-м году пересадки у каждого 10-го реципиента; значительно реже наблюдается развитие сандиммуновой нефропатии при применении низких доз препарата – 5 мг/кг. К механизмам хронической нефротоксичности сандиммуна относятся сужение афферентной артериолы, индукция NO-зависимого апоптоза клеток тубулярного эпителия и интерстициального фиброза, стимуляция синтеза трансформирующего фактора роста и прямое повреждающее действие на эндотелий сосудов почек и рецепторы тромбоцитов.

Свинцовая нефропатия долгое время протекает скрыто. У 90% экскреция свинца с мочой почти вдвое превышает нормальную. У половины из них скорость клубочковой фильтрации снижена (меньше 90 мл/мин). Есть данные, подтверждающие иммунную природу свинцовой нефропатии. Из лиц, имевших свинцовую нефропатию и АГ, у половины почечная недостаточность развилась в сроки до 1 года, в контрольной группе (без АГ) такого быстрого прогрессирования не наблюдалось.

ХТИН правомочен *при подагре*, поскольку гиперурикемия обладает несомненной нефротоксичностью. Это доказывается обратимостью процесса при успешной терапии подагры аллопуринолом и при прекращении лечения – развитием почечной недостаточности. Аналогичная клиническая картина может иметь место также в связи с подагрой, но непосредственно вследствие пиелонефрита, уретеральной и внутриканальцевой обструкции.

Диагностика. ХТИН как самостоятельная лекарственная болезнь должна отвечать следующим клиничко-лабораторным и морфологическим критериям: наличие врожденной дисплазии почечной ткани или (редко) приобретенные повреждения последней (травмы, возможно заболевания); повышенная (врожденная и приобретенная) чувствительность к лекарственным препаратам, определяющая аллергические реакции немедленного или замедленного типа; значительное повышение содержания IgE; клиничко-лабораторные и морфологические признаки диффузного неструктивно-тубулоинтерстициального воспаления.

Обозначим некоторые типичные проявления [3]:

сочетание стойкой асептической лейкоцитурии с эпизодами почечной колики, сопровождаемой макрогематурией, при отсутствии нефролитиаза; полиурия, уменьшение размеров почек, анемия, не соответствующая тяжести ХПН. При ультразвуковой диагностике (УЗД) почек даже в стадиях далеко зашедшей почечной недостаточности может быть выявлена типичная картина гирлянд кальцифицированных сосочков вокруг почечного синуса. Изменения сосочков варьируют от отека до дефектов различной степени выраженности. Некротизированные сосочки могут остаться на месте и кальцифицироваться или оторваться в паренхиму почки, проявляясь рентгенологически как дефекты наполнения. При компьютерной томографии (КТ) выявляется уменьшение размеров обеих почек в сочетании с неровными контурами или кальцификацией сосочков. КТ – наиболее адекватный метод диагностического исследования, поскольку позволяет определить наиболее патогномичный признак заболевания – кальцификацию почечных сосочков.

Биопсия почки малоинформативна и показана лишь при наличии признаков поражения клубочков или сосудов.

Для лекарственных ХТИН характерны внепочечные изменения. Естественно, что для различных форм лекарственной болезни они различны. Наиболее типичны поражения ЖКТ (рецидивирующий стоматит, пептическая язва желудка); гематологический синдром (железодефицитная, гемолитическая и макроцитарная анемии, спленомегалия). Возможны нервно-психические расстройства, отмечающиеся у 80–90% больных и проявляющиеся головной болью, мигренью, личностными отклонениями, психозами. При этом часто отмечаются злоупотребление слабительными, психотропными препаратами, алкоголем, курением; пигментация кожных покровов больных (бледно-желтый цвет) вследствие наличия в коже вещества, близкого к липофусцину, которая может усиливаться при уремии и развитии сольтеряющего состояния; преждевременное старение.

Лечение. Прежде всего надо устранить причину заболевания. Если речь идет о злоупотреблении лекарствами, то надо прекратить их прием. В остальных случаях лечение симптоматическое. К сожалению, методов патогенетического лечения пока нет. Во всех ситуациях с наличием факторов риска лекарственного поражения почек следует запретить прием анальгетических смесей. Больным, у которых ранее развивалась ОПН после приема анальгетиков или НПВП, эти препараты назначать не следует. В случае возникшей край-

ней необходимости назначения анальгетического средства препаратом выбора может считаться парацетамол, обладающий наименьшей нефротоксичностью.

Помня о том, что длительный прием мочегонных может вызвать изменения в почечной ткани, не стоит прибегать к их длительному назначению.

Для профилактики нефротоксичности сандиммуна рекомендуют малые и средние дозы препарата с обязательным мониторингом его концентрации в крови. Эффективны и антагонисты кальция. Они корректируют «сандиммуновую» гипертонию и почечную вазоконстрикцию, оказывают положительное влияние на функцию Т-лимфоцитов и фармакодинамику сандиммуна. Применение верапамила, дилтиазема, амлодипина позволяет снизить суточную дозу сандиммуна.

ПИЕЛОНЕФРИТЫ

Очень тяжелая тема. В последние годы мы кардинально изменили представление о пиелонефрите. В прежние, традиционные, рамки это заболевание не укладывается. Детально с данным вопросом можно познакомиться в нашей монографии [4]. Здесь мы изложим авторское видение проблемы пиелонефрита.

ОСТРЫЙ ПИЕЛОНЕФРИТ

Острый пиелонефрит – острое катаральное и/или гнойное (апостематозное) воспаление. Острый пиелонефрит чаще формируется у молодых женщин и проходит через 10–20 дней после короткого курса антибиотиков. У мужчин, детей и «иммуноскомпрометированных» лиц тяжесть и продолжительность пиелонефрита зависит в большей мере от общего преморбидного состояния пациента и адекватности лечения, чем от инфицирования.

Этиология. Ятрогения – инструментальное исследование мочевого тракта – важнейший фактор. Кандидоз верхних отделов мочевого тракта обычно возникает вследствие гематогенного распространения. В некоторых сообщениях, однако, описываются острые пиелонефриты грибковой этиологии и папиллярный некроз, при которых первичным очагом инфекции являлся, как полагают, мочевой пузырь. Предположительно данные осложнения развивались на фоне существовавшей определенное время бессимптомной кандидурии.

Клинические проявления. Общие симптомы: ознобы, лихорадка, обильное потоотделение, головная боль, различной выраженности миалгии, артралгии. При тяжелой интоксикации возможны тошнота и рвота.

Описанная картина отражает наличие острого

инфекционного заболевания и может характеризоваться более определенными симптомами основного (подлежащего) воспалительного процесса. В анамнезе больных острым гематогенным пиелонефритом могут быть указания на перенесенные ангины, грипп, другие инфекции.

Как и при каждой острой инфекции, температурная кривая характеризуется быстрым подъемом, может быть постоянной или интермиттирующей. Ознобы повторяются, за ними следуют проливные поты, выраженная адинамия, возможна гипотензия.

При остром серозном пиелонефрите все названные симптомы могут быть не столь яркими, температура обычно на уровне субфебрильной, ознобов может не быть, хотя недомогание отчетливо.

«Почечные» симптомы: боли в поясничной области в той или иной форме присутствуют практически у каждого больного. Боли могут быть разными, от выраженных, типа колики, до ощущения постоянного давления, напряжения и стягивания в зоне, ограниченной треугольником – позвоночник, нижние ребра и условная линия на уровне самой нижней точки топографии ребра. Природа этих болей – «лоханочная». Восстановление уродинамики смягчает описанные неприятные ощущения. Обычны полиурия, поллакиурия, возможна никтурия. Не редкость такие признаки поражения мочевого пузыря, как частые (возможно ложные) позывы к мочеиспусканию.

Мочевой осадок. Обилие лейкоцитов, непостоянные эритроциты, цилиндрурия. Закономерно наличие бактерий в моче.

В случае катарального пиелонефрита общее состояние остается удовлетворительным, кожные покровы не изменены. Умеренная тахикардия, язык влажный, может быть слегка обложенным. Живот мягкий, безболезненный. Печень и селезенка не увеличены. Почки в такой ситуации обычно не увеличены, пальпация их безболезненна.

Пиелонефрит, вызванный протеем, протекает чаще тяжело, нередко осложняется полиорганной недостаточностью (печеночно-почечной) и бактериемическим (эндотоксическим) шоком.

Рассматривают 3 типа апостематозного нефрита: очаговый, диффузный и «мультиочаговый». Лучшим диагностическим методом является компьютерная томография. При гнойном пиелонефрите налицо признаки тяжелой интоксикации, тахикардия, возможно увеличение печени и селезенки. Пальпация почек всегда болезненна, размеры их увеличены. При пальпации брюшной полости в зоне расположения почек можно определить напряжение мышц. Сотрясение почек также болезненно.

Острый гнойный пиелонефрит имеет практи-

ческую значимость среди возможных причин декомпенсации сахарного диабета (СД). Тяжесть острого пиелонефрита зависит от типа, длительности течения и частоты декомпенсации диабета. Гнойный паранефрит и глубокие деструктивные формы пиелонефрита чаще возникают на основе инсулинозависимого СД (ИЗСД).

Урогенный острый пиелонефрит чаще сразу начинается гнойным воспалением. Такие больные жалуются на боли в проекции той или иной почки. Локализация болей может быть в проекции мочеточников, в этом случае больные будут жаловаться на боли в животе в правом или левом фланке. Отличительная черта таких болей – иррадиация вниз по ходу мочеточника, и почти всегда они сопровождаются дизурией.

Особая форма острого пиелонефрита – эмфизематозный пиелонефрит. Он характеризуется тяжелым гнойным поражением почечной паренхимы и периренальной ткани с образованием газа. Чаще всего эмфизематозный пиелонефрит возникает у больных СД – до 95%, описан при ДВС-синдроме. Этиологический фактор – *E.coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Aerobacter* и *Proteus*, у отдельных больных находят *Candida* и *Cryptococcus neoformans*. Наиболее адекватна диагностика с помощью УЗИ и КТ. Лечение хирургическое. Неоперированные больные погибают в 100% случаев против 30% оперированных.

Возможно развитие острого пиелонефрита после различных операций на мочевых путях. Отличает непредсказуемость микрофлоры, что может определять и тяжесть течения самого пиелонефрита.

Острый пиелонефрит у детей. Преобладают общие проявления интоксикации. Характерны высокая температура, тяжелое общее состояние, судороги, возможен коллапс. Часто острый пиелонефрит сопровождается недержанием мочи. Могут иметь место различные проявления поражения желудочно-кишечного тракта: упорные рвота, тошнота, боли в животе, поносы.

Диагностика. При постановке диагноза острого пиелонефрита большое значение придается лабораторным показателям. В частности, почти у всех больных наблюдаются изменения состава периферической крови, что проявляется лейкоцитозом со сдвигом лейкоцитарной формулы влево и умеренной нормохромной анемией. СОЭ повышена у всех больных. Выделяются положительные острофазовые пробы.

Изменения мочи: наиболее типичны нарушения концентрационной способности почек. Относительная плотность мочи редко превышает 1,012–1,014. Реакция мочи, как правило, кислая, но некоторые

виды бактерий могут нейтрализовать реакцию и даже вызвать ощелачивание мочи. Довольно закономерна протеинурия, однако суточная потеря белка редко превышает 1,0 г. При выраженной лейкоцитурии уровень белка в моче повышается более значительно.

Изменения осадка могут варьировать. В частности, лейкоцитурия, являющаяся наиболее серьезным подтверждением патологического процесса, может исчезать и возможно чередование пиурии с нормальными анализами мочи. Считается, что все может зависеть от закупорки мочеточника на больной стороне и поступления мочи из здоровой почки. Гематурия менее характерна, хотя некоторое увеличение количества эритроцитов наблюдается почти у всех больных. Макрогематурия типична для некроза почечных сосочков. В осадке мочи могут выявляться все варианты цилиндров.

Обязательным для больных острым пиелонефритом является бактериологическое исследование. Посевы мочи (с обязательным подсчетом числа микробных тел в 1 мл мочи) дают положительные высевы в 85% случаев, однако почти всегда это комменсалы, реже – грибы и вирусы. Серологические исследования выявляют наличие повышенного содержания антител (АТ) против тех или иных бактерий, иногда – против так называемого поливалентного антигена. Однако параллелизм между микробиологическими и клиническими проявлениями не всегда удается выявить.

Ультразвуковое исследование является обязательным при подозрении на пиелонефрит. При этом выявляется изменение чашечно-лоханочной системы на стороне поражения, а при наличии абсцесса уточняют его локализацию и величину.

Рентгенологическое исследование крайне важно для установления диагноза. На обзорном снимке плохо контурируются мышцы на стороне поражения. При этом на месте расположения больной почки определяется диффузное затенение и наличие своеобразного «ореола» вокруг почки вследствие отека окопочечной клетчатки. Иногда удается уловить небольшой склероз клетчатки на стороне больной почки. При проведении экскреторной урографии выявляется снижение функции почки на этой же стороне. Важный симптом – снижение подвижности больной почки, что особенно хорошо устанавливается на снимке, сделанном во время вдоха больного.

Морфологические изменения. Паренхима почек в различной степени разрушена и инфильтрирована полинуклеарами. В корковом веществе могут быть мелкие и крупные абсцессы с разрушением клубочков и канальцев. Небольшим повреждениям подвергаются канальцы и в менее

тяжело пораженных участках. В отечной интерстициальной ткани и просветах канальцев имеются полиморфноядерные лейкоциты. Клубочки резистентны к острым воспалительным изменениям и остаются нормальными даже в участках, где канальцы резко изменены. В редких случаях клубочки бывают инфильтрированы лейкоцитами. Такие изменения описываются как инвазивный гломерулит. Изменения захватывают почку неодинаково, широко распространенные воспалительные зоны могут соседствовать с участками нормального строения почки. В целом воспаление почечной ткани может быть серозным и гнойным, возможно развитие карбункула, абсцесса вплоть до формирования апостематозного нефрита.

Лечение острого пиелонефрита принципиально не отличается от схем лечения хронического пиелонефрита, поэтому все сложные вопросы, связанные с терапией острого пиелонефрита, будут разобраны в разделе лечения хронического.

ХРОНИЧЕСКИЙ ПИЕЛОНЕФРИТ

Хронический пиелонефрит – инфекционное иммуноопосредованное восходящее неспецифическое очаговое воспаление преимущественно тубулоинтерстициальной ткани в сочетании с поражением мочевыводящих путей. В основе лежит генетически обусловленное нарушение местного иммунитета, приводящее к повышению чувствительности к определенным возбудителям, нарушение уродинамики и развитие воспаления, захватывающего все структуры почечной ткани и слизистой оболочки мочевыводящих путей.

Распространенность заболевания не уточнена из-за гипердиагностики. Чаще встречается у женщин. Вся группа хронических воспалительных тубулоинтерстициальных заболеваний составляет 0,2% (у Н.А.Мухина – 1,8%) [3].

Таким образом, на долю хронического пиелонефрита остается совсем небольшое число случаев. Такое положение нам кажется близким к реальности.

Этиология. Бактериальная инфекция (*E. coli*, стрепто- и стафилококки, клебсиелла и др.). Необходимо учитывать способность адгезии возбудителя к слизистой оболочке мочевыводящего тракта.

Патогенез. Учитываются следующие условия развития пиелонефрита:

1) генетическая предрасположенность (выявление определенных антигенов системы HLA в зависимости от региона, в котором проводится исследование; у жителей Санкт-Петербурга выявлена связь с HLA A1, B7; A1, B17), изменение плотности рецепторного аппарата эпителия мочевыводящего тракта;

2) нарушение уродинамики почки (выявляется у всех больных хроническим пиелонефритом);

3) иммунологические сдвиги с преимущественным нарушением местного и гуморального иммунитета;

4) изменение гормонального фона (связь с приемом контрацептивов, ГКС и др.).

Морфологические изменения. Выявляются изменения канальцев типа атрофии и дистрофии, крупно- и мелкоочаговый склероз интерстиция мозгового и коркового слоев, лейко-лимфогистиоцитарная инфильтрация, отек интерстиция. На терминальной стадии – появление пиелонефритически и ишемически сморщенных клубочков. В макропрепарате – деформация чашечно-лоханочной системы почки.

Клиническая картина. Характерны мочевого, дизурический и интоксикационный синдромы.

Возможны боли в поясничной области, повышение температуры тела, ознобы, ощущение постоянного холода в пояснице, слабость, повышенная утомляемость, жажда, полиурия, поллакиурия. Выявляется асимметрия поражения, выражающаяся в повышенной чувствительности при пальпации той или иной почки, у части больных определяется нефроптоз.

Диагностика

1. Анализ мочи. Повторные анализы мочи имеют решающее значение в постановке диагноза. Снижение плотности мочи свидетельствует о вовлечении обеих почек в воспалительный процесс. Обнаруживаются лейкоцитурия, тубулярная протеинурия (до 1,5 г/сут), патологические значения показателей клеточного и гуморального иммунитета, рост концентрации β_2 -микроглобулинов.

2. Количественные пробы (Каковского – Аддиса, Амбурже). Значительное нарастание числа лейкоцитов.

3. Бактериологические исследования мочи (более 100 000 бактерий в 1 мл мочи).

4. Определение в моче бактерий, покрытых АТ, как показатель состояния местного гуморального иммунитета.

5. Идентификация антигенов системы HLA.

6. Рентгенологическая диагностика (замедление выведения контрастирующего вещества на стороне поражения, локальные спазмы чашечно-лоханочной системы, атония мочеточников. Наиболее характерна деформация чашек и лоханок, которая проявляется дефектами наполнения, связанными с отеком и инфильтрацией, а также феномен Ходсона).

7. Термография – повышение температуры в пояснично-крестцовой области (при активном процессе).

8. Радионуклидная ренография – асимметрия выведения.

9. Радионуклидное сканирование, динамичес-

кая сцинтиграфия почек – выявление крупноочаговых и мелкоочаговых дефектов наполнения.

10. Эхография почек. Оценивается соотношение паренхимы почки и ее синуса; у молодых, особенно у детей, – состояние пирамид почки, ее лоханки и чашечек. Описывают склерозирующие процессы, неоднородность чашечно-лоханочного комплекса, расширение чашечек.

11. Биопсия почек (в случае необходимости дифференциальной диагностики с гломерулонефритом и амилоидозом почек) – см. «морфологические изменения».

Дифференциальная диагностика с хроническим гломерулонефритом (ГН), амилоидозом, туберкулезом почек, некротическим папиллитом, интерстициальным нефритом, гипоплазией почки, мультикистозом почки, бессимптомной бактериурией.

Лечение. Начинать с устранения причин нарушения уродинамики.

Диета. Соблюдение строгой диеты при неосложненном пиелонефрите не требуется. При развитии АГ количество поваренной соли надо ограничить до 3–4 г. Больным с хроническим пиелонефритом разрешаются все овощи, фрукты, мясные и молочные продукты, яйца и т.д. При отсутствии задержки мочи больным рекомендуется выпивать не менее 1,5–2 л жидкости в течение суток.

При обострении процесса – антибактериальная терапия: необходим максимально кратковременный курс антибактериальных средств, после чего перейти к фитотерапии. Можно начать с применения ампициллина (per os по 1 г 4–6 раз в день). Используются левомицетин (per os по 0,5 г 4 раза в день), линкомицин (в/м по 2 г 2 раза в день), гентамицин (в/м по 0,08 г 2–3 раза в день), клафоран (в/м по 1 г 4 раза в день). При пиелонефрите, вызванном грамотрицательными бактериями, клебсиеллой, эффективны препараты из группы фторхинолонов (офлоксацин в дозе 200–400 мг/сут, цiproфлоксацин или пефлоксацин – 3–4-дневный курс; ломефлоксацин – однократный прием 400 мг per os). Предложен новый препарат из группы цефалоспоринов – лоракарбеф (по 400 мг 2 раза).

Антибиотик нового поколения – квинупристин-дальфопристин (группа стрептограминов) – активен против большинства грамположительных бактерий и атипичных возбудителей, таких как микоплазма, хламидии, легионеллы. В 90% случаев этот препарат подавляет *Staph. aureus*, в том числе метициллин-резистентные штаммы, активен также против *E. faecium*, включая штаммы, резистентные к ампициллину, гентамицину и ванкомицину.

По-прежнему возможно использование бисептола (котримоксазол, per os по 0,12 г и 0,48 г до 4 раз в день), невигамона, неграма (кислота нали-

диксовая) по 0,5–1 г 4 раза в день; нитроксолина (5-НОК) по 0,1 г 4 раза в течение 7–10 дней.

Растительные уросептики (толокнянка, зверобой, шалфей, ромашка, шиповник, брусника, спорыш, березовые почки, ягоды можжевельника, почечный чай) назначают по окончании антибактериальной терапии в период обострения, используются они и в качестве профилактического лечения.

Для улучшения микроциркуляции в почечной ткани назначают трентал, курантил. Используют общеукрепляющие и стимулирующие средства (витамины С, А, В₁, В₆, В₁₂, настойку женьшеня, элеутерококк, алоэ).

Санаторно-курортное лечение: Трускавец, Железноводск (в период ремиссии).

ИНФЕКЦИЯ МОЧЕВЫХ ПУТЕЙ

Самое распространенное заболевание мочевой системы. Картина инфекции мочевых путей (ИМП) выявлена у 70% женщин с бактериурией. Понятие собирательное, включает в себя циститы, пиелиты, пиелоститы, уретриты, простатиты. Клинически и инструментально (цистоскопия и др.) такое разграничение вполне целесообразно. Возможны многочисленные локальные заболевания мочевого пузыря: эрозивные циститы, полипозные циститы, – являющиеся прерогативой урологов.

Этиология. Чаще – комменсалы. За 10-летний период с 1 до 8% выросла распространенность кандидурии. *Candida albicans* как причина инфекции мочевых путей зарегистрирован в 11% случаев. Возникновение грибкового поражения связано, в частности, с применением антибиотиков широкого спектра действия, ГКС, противоопухолевых средств, иммунодепрессивных препаратов и с катетеризацией мочевого пузыря. Сопутствующие заболевания (например, СД) также могут предрасполагать к кандидозу. У больных с грибковой инфекцией мочевых путей *Candida albicans* выявляется в 48–59% случаев, *Torulopsis glabrata* – в 25–33%, другие представители *Candida* – в 8–28%.

Патогенез. Важнейшим патогенетическим механизмом можно считать инфицирование мочевых путей при нарушении уродинамики любого происхождения. Известно, что ширина пузырно-мочеточникового отверстия после рождения довольно быстро увеличивается и растет длина мочеточника, отсюда – пузырно-мочеточниковые рефлюксы. Этот фактор играет существенную роль в инфицировании мочевого тракта. Высока вероятность возникновения ИМП при катетеризации мочеточников, особенно у детей до 1 года. Велик риск развития ИМП у детей с ущемлением головки полового члена крайней плотью.

Клиническая картина. Все проявления хорошо известны. Учащенное, возможно болезненное мочеиспускание. Часты лихорадка, ознобы. Мочевой синдром стереотипен: лейкоцитурия, бактериурия. Их выраженность может быть весьма значительной и часто превосходить пиелонефрит. Возможны изменения крови – все признаки воспаления. Инструментальное исследование подтверждает интактность почек.

Клиническая картина инфекции мочевых путей выявлена у 27,9% женщин. Клинические проявления мочевой инфекции обнаружались при детальном исследовании у 70% лиц, имевших бактериурию, против 18% в контрольной группе.

ИМП постоянно чревата рефлюксом. Последний может быть на любом уровне: от мочевого пузыря до лоханки и даже почек (в последнем случае это будет уже не ИМП, а рефлюкс-нефропатия). Распространение инфекции вверх по мочевой системе возможно благодаря особому механизму интрамуральных туннелей, имеющих специальные клапаноподобные образования, расположенные в слизистой мочеточников. Важными способствующими факторами являются беременность, любая форма обструкции, ингибирующее перистальтику действие бактериального эндотоксина.

Особенно часта ИМП у пожилых, ее отличает частое бессимптомное развитие. Бессимптомная ИМП является серьезным фактором риска (особенно при возникновении обструкции) бактериемии, септического шока, респираторного дистресс-синдрома и смерти. Все это разворачивается в условиях больших трудностей дифференциальной диагностики.

ИМП при СД отличается упорством течения, зависимостью от уровня гликемии, преобладанием *E.coli* в посевах мочи, но обычно в сочетании с другой флорой.

Истинная ИМП никогда не приводит к рубцеванию почечной ткани. Последнее – прерогатива рефлюкс-нефропатии (РН), обструктивной уропатии, нефролитиаза, пиелонефрита. В целом риск рубцевания почек не превышает 10%.

Пионефроз – одно из серьезных осложнений бактериального поражения почек. Клиническая картина пионефроза довольно полиморфна. Считаемся обязательными симптомы, такие как боли в пояснице, лихорадка и лейкоцитоз, встречаются далеко не у каждого больного. Наиболее постоянный симптом – стойкая бактериурия, у 1/3 больных – сочетанная флора. Уросепсис, также считающийся характерным признаком, достаточно вариабелен (вплоть до полного отсутствия). Заболеванию предшествуют стойкая ИМП, АГ, злокачественные опухоли.

Диагностика. Важным представляется выявление в клинической картине разнообразных дизурических расстройств. Исключительное значение имеет обнаружение бактериурии. Значимой бактериурией называют обнаружение тех или иных микроорганизмов в числе более 100 тыс. колоний в 1 мл мочи. Вторым составляющим является лейкоцитурия.

Диагностика грибковой инфекции мочевого тракта не имеет таких четких критериев, как воспалительный процесс бактериального происхождения.

Лечение. Целесообразно использование только коротких курсов антибактериальной терапии, поскольку продолжительные мало что меняют в течении этого заболевания, давая осложнения. При неосложненной ИМП рекомендуется не более трех дней орального приема комбинации антибиотиков разных групп, и только при длительной и тяжелой лихорадке или других осложнениях заболевания показано парентеральное введение в течение 7–10 дней антибиотиков или сульфаниламидов. При ИМП достаточно трехдневного курса котримоксазола, то же – и для острого пиелонефрита.

Схемы лечения грибковой ИМП пока не разработаны. Наиболее распространено промывание мочевого пузыря амфотерицином В. Применяют и другие противогрибковые средства, в частности, производные имидазола-сетоконазол и миконазол. Длительное промывание мочевого пузыря с использованием 50 мг миконазола, растворенного в 1 л изотонического раствора хлорида натрия, проводимое ежедневно на протяжении 5 дней, приводит к подавлению грибковой ИМП. Возможно пероральное назначение флюцитозина по 200 мг/кг в день на протяжении 21–28 дней. Этот препарат эффективен при лечении системных грибковых инфекций, вызываемых *Candida* и *Torulopsis glabrata*. Флюцитозин хорошо абсорбируется при приеме внутрь, около 90% дозы препарата выводится в неизменном виде с мочой.

При бессимптомной кандидурии и наличии таких факторов риска, как СД или обструктивная уропатия, а также у больных, перенесших трансплантацию почки, профилактическая терапия безусловно показана.

ИМП вполне самоизлечима, необходимо лишь обеспечить хороший отток мочи.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Tierney L, McPhee S. *Current medical diagnosis and treatment*. 2002; 1857
2. Park Ch, You H, Kim Y et al. Chronic tubulointerstitial nephritis and distal renal tubular acidosis in a patient with furosemide abuse. *Nephrol Dial Transplant* 2001; 16: 867–869.
3. Тареева ИЕ (ред.). *Нефрология*. Медицина, М., 2000; 688
4. Шулушко БИ. *Нефрология*. Ренкор, СПб., 2002; 780

Поступила в редакцию 08.12.2003 г.