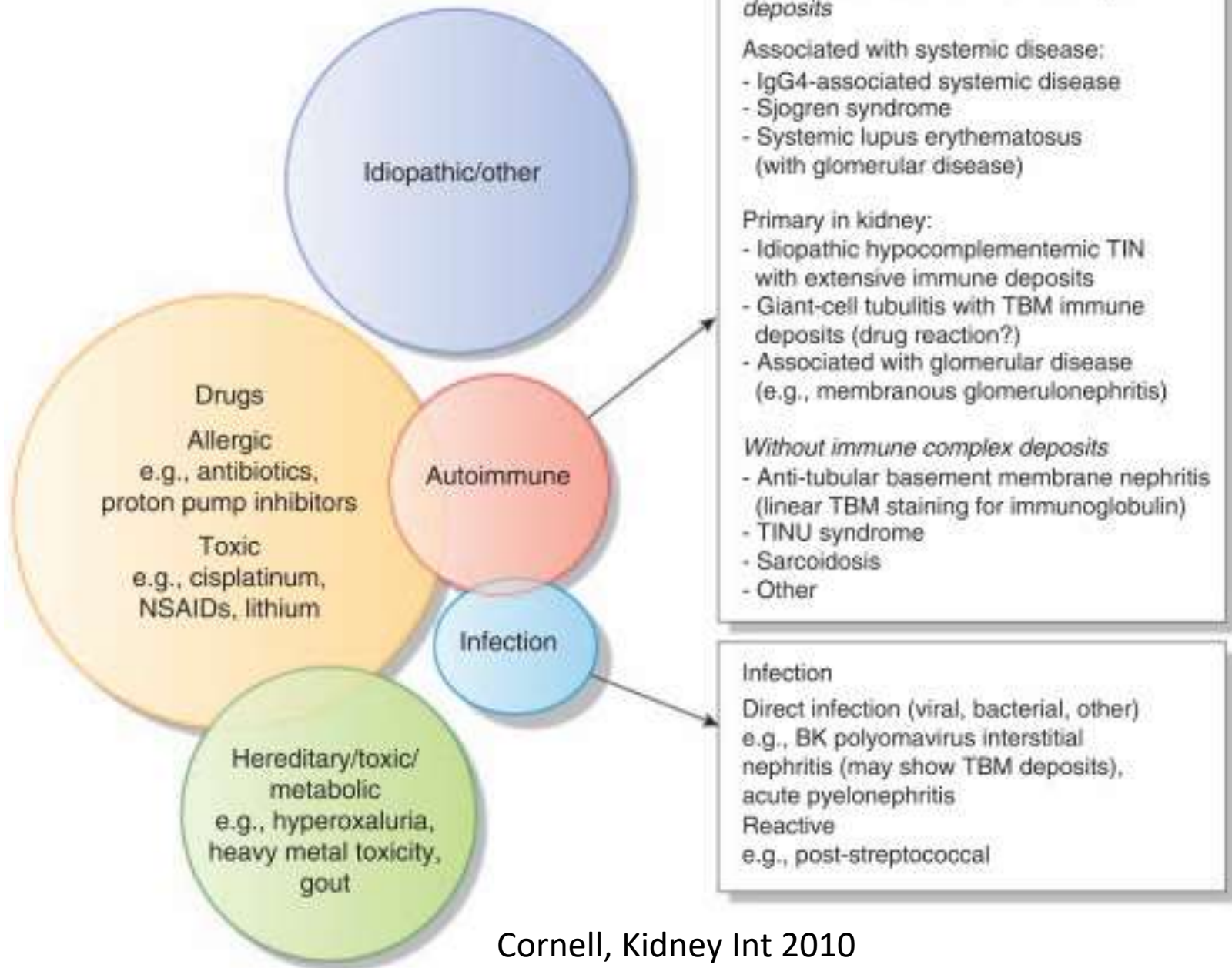


# СОВРЕМЕННАЯ КЛАССИФИКАЦИЯ ТУБУЛОИНТЕРСТИЦИАЛЬНОГО НЕФРИТА

Санкт-Петербург

7 июня 2018

Е.В. Захарова



**Термин тубулоинтерстициальный нефрит относится к заболеваниям почек с вовлечением канальцев и/или интерстиция без поражения клубочков**

## **Варианты тубулоинтерстициального нефрита**

- **Лекарственный**
- **Наследственный**
- **Метаболический**
- **Токсический**
- **Аутоиммунный**
- **Инфекционный**
- **Идиопатический**

## Лекарственный ТИН

Аллергический	Антибиотики, ингибиторы протонной помпы
Токсический	НПВС, платина, литий

Cornell, Kidney Int 2010

### Наиболее тубулотоксичные противоопухолевые препараты

- ❑ **Вызывающие тубулоинтерстициальные повреждения**
  - Цисплатин
  - Карбоплатин
  - Оксалиплатин
  - Метотрексат
  - Пеметрексед
  - Ифосфамид
  - Семустин, кармустин, ломустин
  - Пентостатин
  - 5-Азацитадин
  - Мелфалан

- ❑ **Вызывающие электролитные расстройства**
  - Цетуксимаб
  - Панитумумаб
  - Иматиниб
- ❑ **Вызывающие обструкцию мочевых путей**
  - Циклофосфамид
  - Ифосфамид

## Противоопухолевые и противовирусные препараты а также иммуносуперссанты, вызывающие тубуло-интерстициальные поражения

Острый тубулонекроз		Платина, золедронат, ифосфамид, митрамицин, пентостатин, иматиниб, диазихон, пеметрексед
Тубулопатии		
	Синдром Фанкони	Цисплатин, ифосфамид, азацитадин, диазихон, иматиниб, пеметрексед
	Сольтеряющий синдром	Цисплатин, азацитадин
	Синдром потери магния	Цисплатин, цетуксимаб, панитутумаб
	Нефрогенный несахарный диабет	Цисплатин, ифосфамид, пеметрексед
	Синдром непропорциональной продукции АДГ	Циклофосфамид, винкристин
Острый интерстициальный нефрит		Сорафениб, сунитиниб, ингибиторы иммунных контрольных точек
Кристалл-нефропатия		Метотрексат, в/в ацикловир, индинавир, атазанавир
Интерстициальный фиброз		Циклоспорин, такролимус

## Наследственный/метаболический/токсический ТИН

Токсический	Например, тяжелые металлы
Метаболический	Например, подагра
Наследственный	Например, гипероксалурия

Cornell, Kidney Int 2010

### Токсические нефропатии

Аристолохиевая кислота

- Нефропатия китайских трав
- Балканская нефропатия

### Метаболические нефропатии

- Фосфатная
- Гиперкальциемическая
- Гемоглобинурическая
- Миоглобинурическая
- Холестериновая эмболия

## Наследственные тубулоинтерстициальные заболевания

Аутосомно-доминантная поликистозная болезнь

Аутосомно-рецессивная поликистозная болезнь

Аутосомно-доминантный тубулоинтерстициальный нефрит

Нефронофтиз

Наследственные митохондриопатии

Метилмалоновый ацидоз

Кариомегалический интерстициальный нефрит

Другие

- Кристаллические нефропатии
- Нарушения канальцевого транспорта (синдром Барттера, болезнь Дента)
- Семейный тубулоинтерстициальный нефрит с гипокалиемией
- Синдром Лоу
- Наследственный аполипопротеиновый А-1 амилоидоз

**Аутосомно-доминантная тубулоинтерстициальная болезнь почек  
(объединяет группу фиброзирующих заболеваний почек с аутосомно-доминантным типом наследования)**

<b>Старые термины</b>	<b>Ответственные гены</b>
Медуллярная кистозная болезнь почек (тип 1 и 2)	Уромодулин/Муцин-1
Семейная ювенильная гиперурикемическая нефропатия	Уромодулин/Ренин
Синдром почечных кист с диабетом	Ядерный фактор гепатоцитов 1 $\beta$





## Характерные клинические проявления, морфологические признаки

### Клиника

- Аутосомно-доминантный тип наследования
- Прогрессирующее снижение функции почек
- «Пустой» мочевой осадок
- Отсутствие протеинурии
- Отсутствие тяжелой гипертензии на ранних стадиях
- Отсутствие указаний на лекарственную природу заболевания
- Нормальные или уменьшенные в размерах почки по данным УЗИ
- Никтурия или энурез в детстве

### Морфология

- Интерстициальный фиброз
- Атрофия канальцев
- Утолщение и расщепление тубулярных базальных мембран
- Дилатация канальцев (микро-кисты)
- Отсутствие депозитов комплемента и иммуноглобулинов



# Характеристика АДТБП

	<b>Уромодулин</b>	<b>Муцин 1</b>	<b>Ренин</b>	<b>Ядерный фактор гепатоцитов 1<math>\beta</math></b>
<b>Патогенез</b>	Внутриклеточное накопление УМ в восходящем отделе петли Генле, апоптоз клеток, тубулинтерстициальный фиброз	Внутриклеточное накопление фрагментов МУ-1 в дистальных канальцах, апоптоз клеток, тубулинтерстициальный фиброз	Аномальное накопление ренина в клетках юкстагломерулярного аппарата	Дефект фактора транскрипции, влияющего на развитие канальцев
<b>Возраст дебюта</b>	20-70 лет	18-70 лет	Детский возраст	Внутриутробно – до 25 лет
<b>Возраст тХПН</b>	45-55 лет	40-50 лет	30-40 лет	Взрослый возраст
<b>Клиника</b>	Ранняя подагра, снижение концентрационной способности почек	Снижение концентрационной способности почек	Артериальная гипотензия, повышенный риск ОПП	Диабет 2 типа с ранним дебютом, подагра, аномалии половых органов, атрофия поджелудочной железы
<b>Дебют в детстве</b>	Редко (подагра)	Нет	Часто	Часто (кисты при УЗИ пренатально)
<b>Лабораторные данные</b>	Гиперурикемия, снижение экскреции уратов	Нет данных	Гиперурикемия, гиперкалиемия, анемия	Гипомагниемия, гипокалиемия, нарушения функции печени
<b>УЗИ</b>	Кортикальные, кортико-медуллярные, медуллярные кисты 30-40%	Кортикальные, кортико-медуллярные, медуллярные кисты 15%	Нет кист	Двусторонние кисты, единичные ранние, у взрослых 60-80%
<b>Морфология</b>	Расслоение тубулярных базальных мембран, микрокисты канальцев	Расслоение тубулярных базальных мембран, микрокисты канальцев		Гломерулярные кисты, олигомеганефрония, расслоение тубулярных базальных мембран, микрокисты канальцев

## Нефронофитз

	Инфантильный	Ювенильный	Подростковый
<b>Возраст дебюта</b>	Внутриутробно – 1 год	4-6 лет	В детстве
<b>Возраст тХПН</b>	До 5 лет	13 лет	19 лет
<b>Клиника</b>	Олигогидрамнион, гипертензия	Полиурия, полидипсия, подагра, нарушение концентрационной способности почек	То же самое 10-20%
<b>Кисты</b>	Кортикальные, медуллярные, гломерулярные	На границе кортикального и медуллярного слоев ± медуллярные	Кортикальные > медуллярные

## Болезни накопления с поражением почек

### Тубулоинтерстициальные болезни

Аутосомно-доминантная тубулоинтерстициальная болезнь почек (медуллярная кистозная болезнь почек тип I и II)	Накопление уромодулина в восходящем отделе петли Генле	Тубулоинтерстициальный фиброз, кортикальные, кортико-медуллярные, медуллярные кисты 30-40%
	Накопление фрагментов муцина-1 в дистальных канальцах	Тубулоинтерстициальный фиброз, кортикальные, кортико-медуллярные, медуллярные кисты 15%
Болезнь Фабри	Накопление гликофинголипида в	
Нефропатический цистиноз	Накопление цистина в проксимальных канальцах и интерстиции	Синдром Фанкони
Галактоземия	Накопление галактоз-1-фосфата в проксимальных канальцах	
Наследственная непереносимость фруктозы	Накопление фруктоз-1-фосфата в проксимальных канальцах	
Гликогеноз	Накопление гликогена в проксимальных канальцах	
Тирозинемия	Накопление малеилацетоацетата и фумарилацетоацетата в проксимальных канальцах	
Болезнь Вильсона	Накопление меди в проксимальных канальцах	
Проксимальная тубулопатия легких цепей (приобретенная)	Накопление аномальных легких цепей в проксимальных канальцах	
Первичная гипероксалурия тип I, II и III	Накопление оксалата кальция в тубулоинтерстиции	

## Аутоиммунные тубулоинтерстициальные нефриты

С иммунокомплексными депозитами	При системных заболеваниях	СКВ Синдром Шегрена IgG4-ассоциированная болезнь
	С первичным поражением почек	Гипокомплементемический ТИН с депозитами на ТБМ Гигантоклеточный тубулит с депозитами на ТБМ Ассоциированный с ГН, например с мембранозной нефропатией
Без иммунных комплексов (прямое воздействие антител)	Анти-ТБМ нефрит линейным отложением иммуноглобулинов Синдром ТИНУ (тубулоинтерстициальный нефрит с увеитом) Саркоидоз Другие	

## Системная красная волчанка

АТ к Sm  0,0-25,0 Ед/мл

АТ к Scl-70  0,0-25,0 Ед/мл

АТ к RNP-70  0,0-25,0 Ед/мл

Анти центром А  0,0-10,0 Ед/мл

АТ к dsDNA  0,0-20,0 Ед/мл

АТ к Jo-1  0,0-25,0 Ед/мл

АТ к гл мус (ASMA)  отр

АТ к АГ жел (АПЖ)  отр

АТ к LKM-1  отр

АТ к АГ миокарда  отр

Паратгормон  15,0-65,0 пг/мл

Витамин D3-25/OH  >30,0 нг/мл

Антитела к SLA/LP  < 12,0 МЕ/мл

Антитела к LC1  <12,0 МЕ/мл

C3c  0,9-1,8 г/л

C4  0,1-0,4 г/л

Прокальцитониновый тес  < 0,10 нг/мл

ANCA screen  < 1,0

ANA screen  < 1,2

pANCA/АТ к MPO  0,0-5,0 Ед/мл

cANCA/АТ к PR3  0,0-5,0 Ед/мл

(hs) 0,0-10,0 Ед/мл

АТ к баз. мемб. клуб. почки  0,0-20,0 Ед/мл

АТ к митохонд. (AMA-M2)  0,0-10,0 Ед/мл

АТ к циркул. нуклеос.  0,0-20,0 Ед/мл

антитела к гистонам  0,0-40,0 Ед/мл

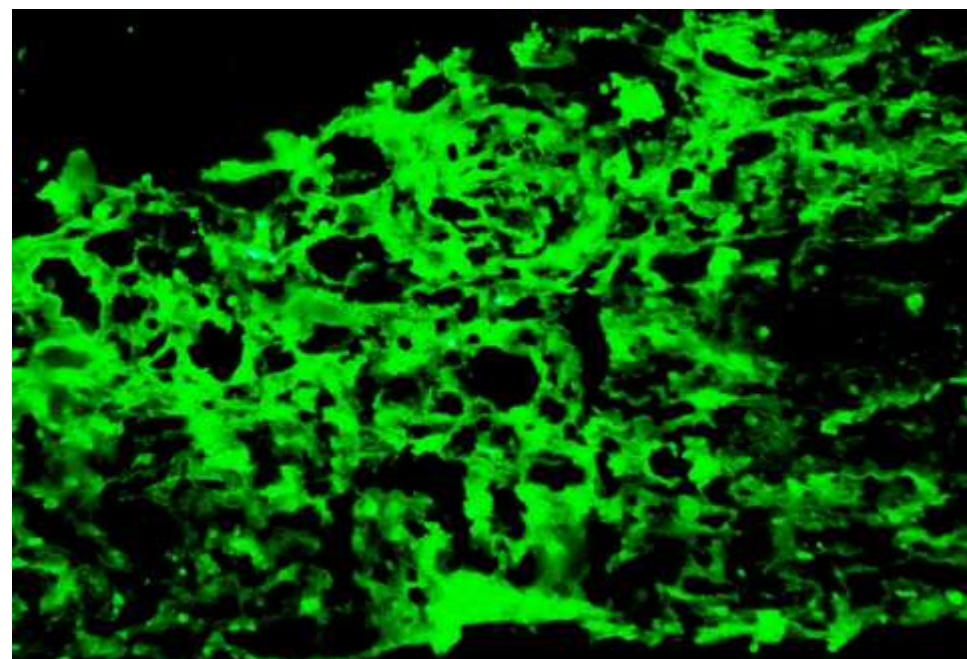
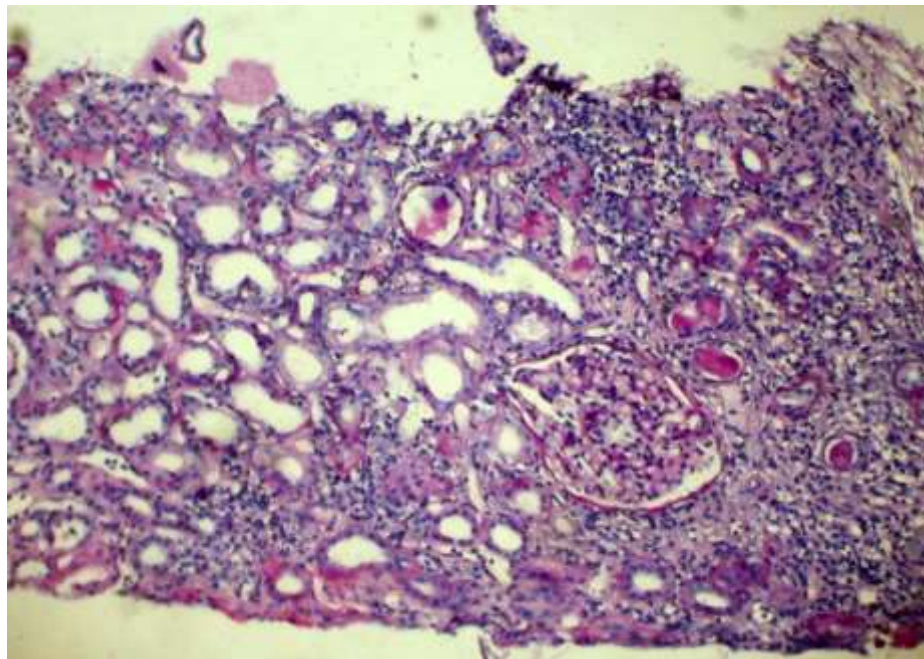
антитела к MCV  0,0-20,0 Ед/мл

антитела к c1q  0,0-10,0 Ед/мл

Антинукл АТ (Нер-2)

<1/160







# Синдром Шегрена

Инсулин  3,0-25,0 мкЕД/мл

С-пептид  1,1 -4,4 нг/мл

анти-Ro/SS-A  0,0-25,0 Ед/мл

анти-La/SS-B  0,0-25,0 Ед/мл

АТ к Sm  0,0-25,0 Ед/мл

АТ к Scl-70  0,0-25,0 Ед/мл

АТ к RNP-70  0,0-25,0 Ед/мл

Анти центром А  0,0-10,0 Ед/мл

АТ к dsDNA  0,0-20,0 МЕ/мл

IgA  0,7-4,0 г/л

IgM  0,4-2,3 г/л

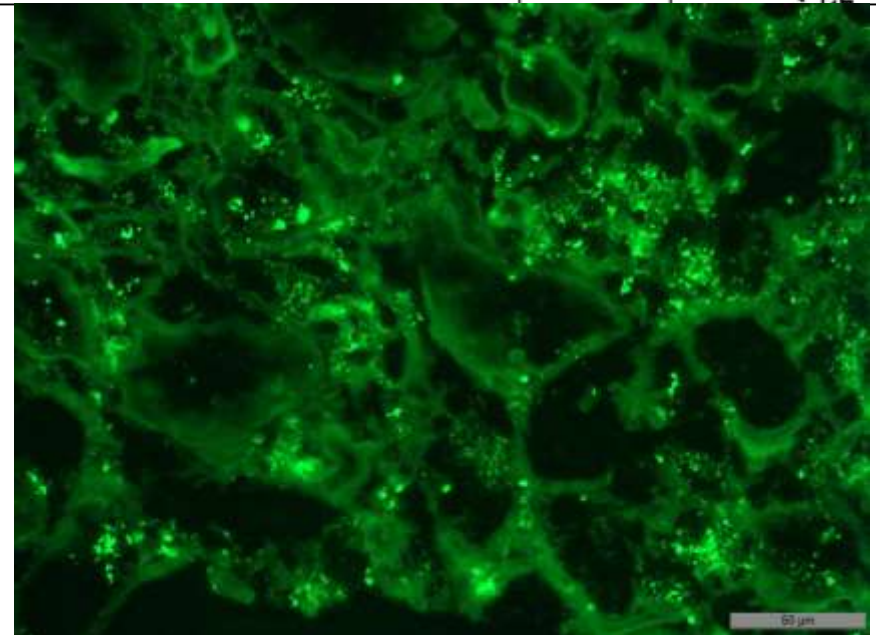
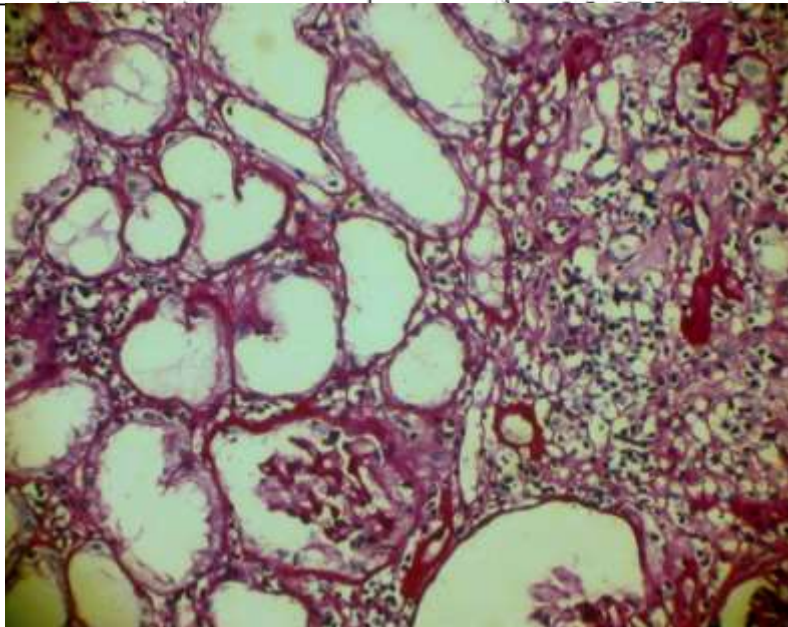
С3с  0,9-1,8 г/л

С4  0,1-0,4 г/л

Прокальцитониновый тес  < 0,10 нг/мл

ANCA screen  < 1,0

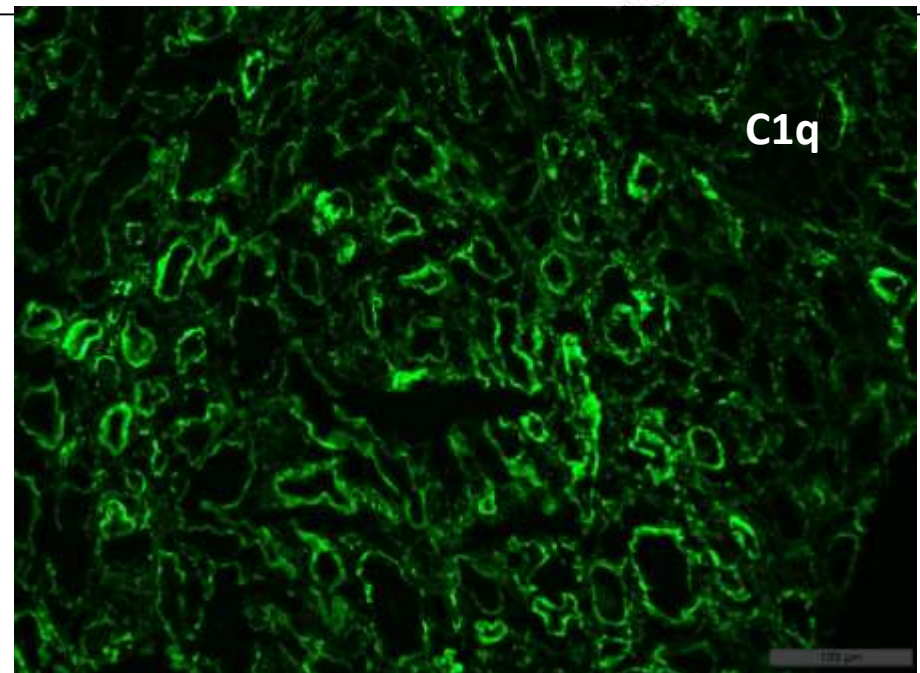
ANA screen  < 1,2





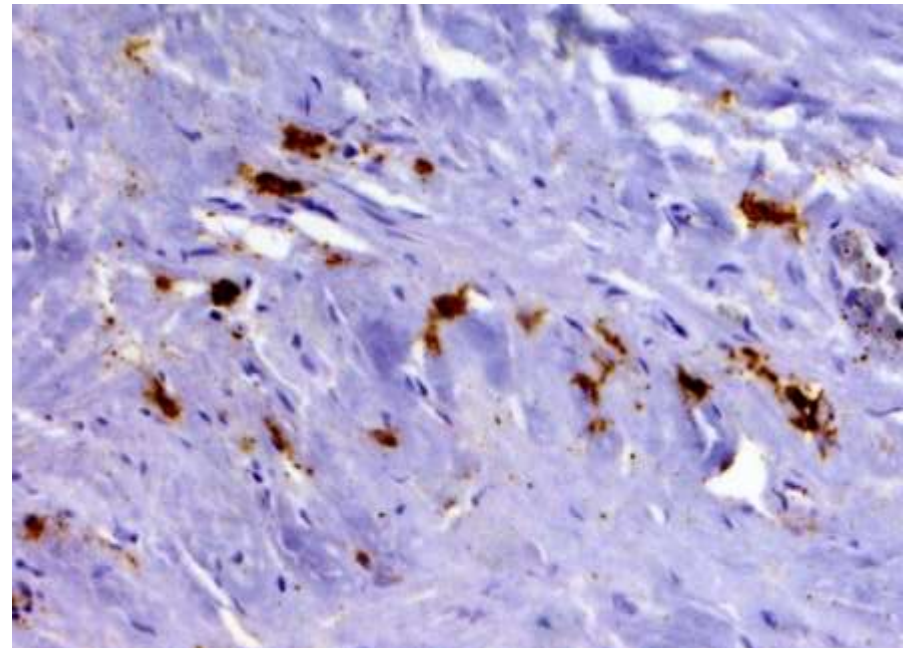
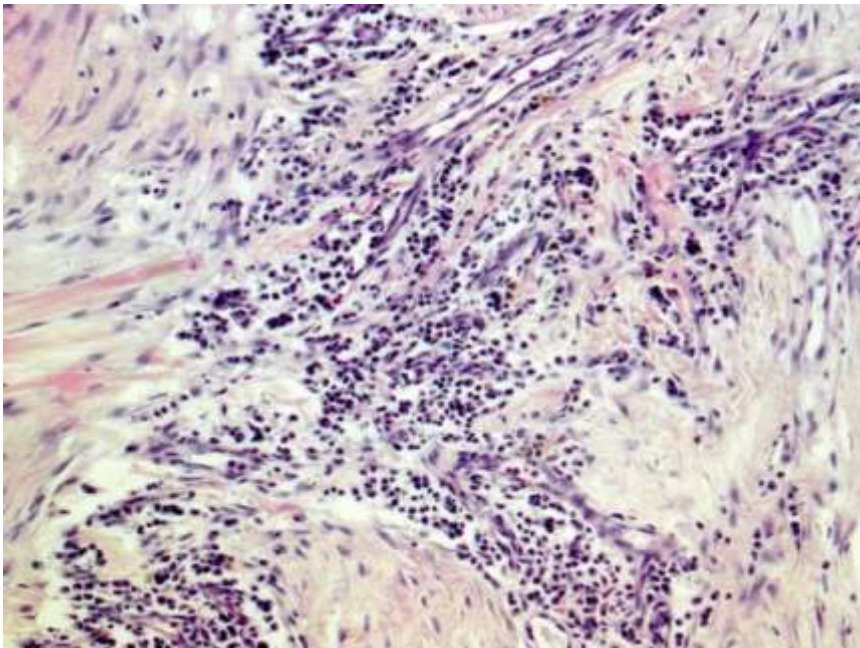
## Анти-C1q васкулит

АТ ККМ-Т	<input type="text"/>	<1/10		
АТ к АГ миокарда	<input type="text"/>	<1/10	АТ к баз. мемб. клуб. почки	<input type="text"/> 0,0-20,0 Ед/мл
Паратгормон	<input type="text"/>	15,0-65,0 пг/мл	АТ к митохонд. (AMA-M2)	<input type="text"/> 0,0-10,0 Ед/мл
Витамин D3-25/ОН	<input type="text"/>	>30,0 нг/мл	АТ к циркул. нуклеос.	<input type="text"/> 0,0-20,0 Ед/мл
Антитела к SLA/LP	<input type="text"/>	< 12,0 МЕ/мл	антитела к гистонам	<input type="text"/> 0,0-40,0 Ед/мл
Антитела к LC1	<input type="text"/>	<12,0 МЕ/мл	антитела к MCV	<input type="text"/> 0,0-20,0 Ед/мл
Антинукл АТ (Hep-2)	<input type="text"/>			<1/160
			антитела к c1q	<input type="text" value="&gt;100"/> 0,0-10,0 Ед/мл



## IgG4-ассоциированная болезнь

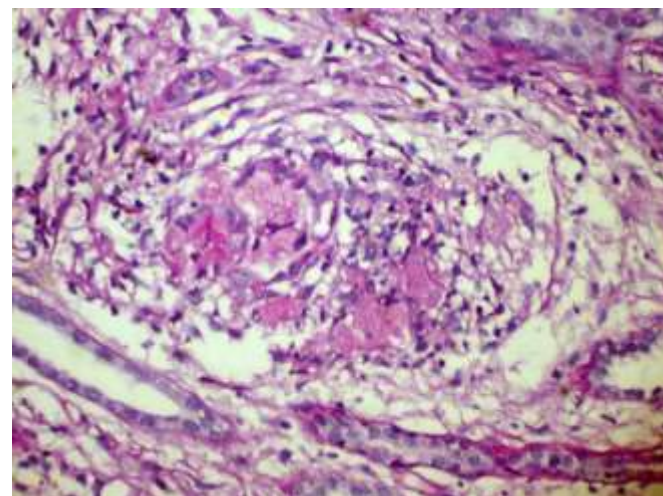
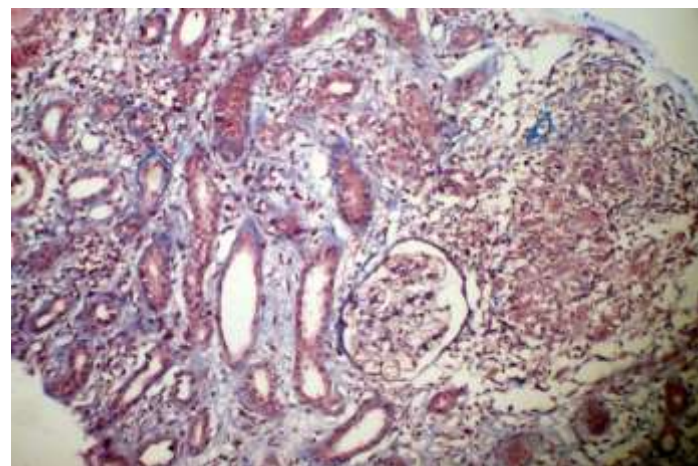
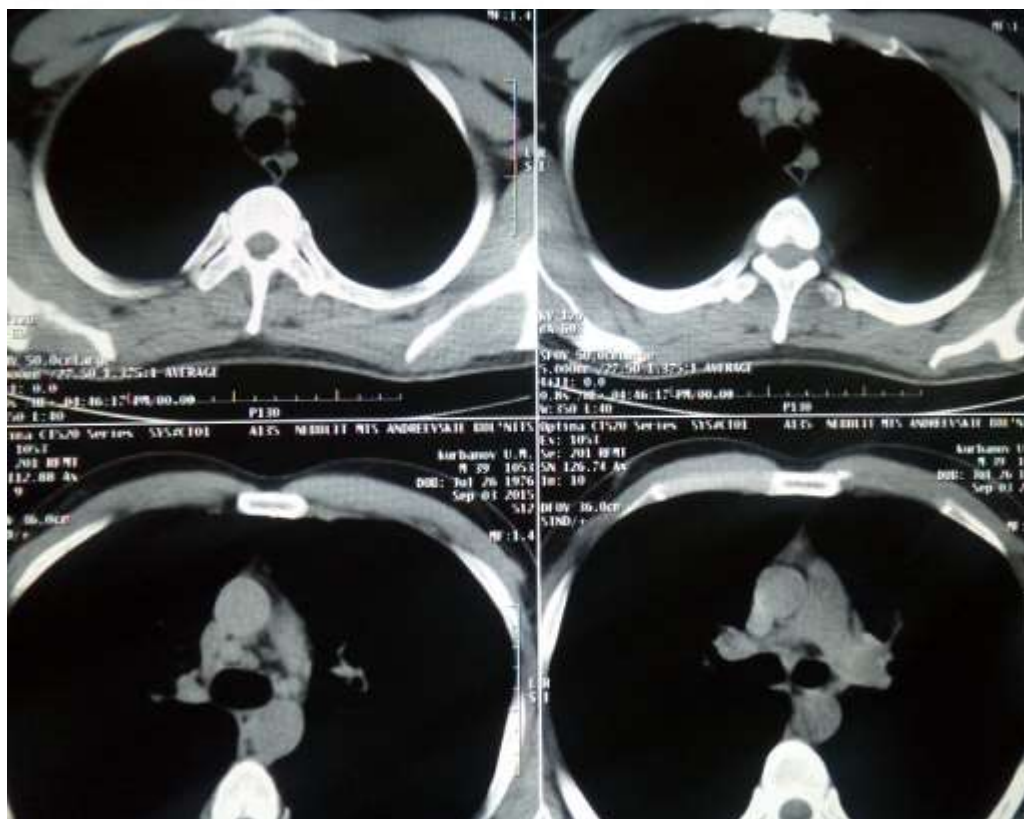
ИММУННЫЙ СТАТУС			
Наименование	Результат	Норма	ед. изм.
Уровень субклассов IgG			
IgG общ.	6,5*	7,6 - 18,8	г/л
IgG1	1,1*	4,9 - 11,4	г/л
IgG1	16,9*	60,0 - 66,0	%
IgG2	3,3	1,5 - 6,4	г/л
IgG2	50,8*	20,0 - 30,0	%
IgG3	0,2	0,2 - 1,1	г/л
IgG3	3,1*	5,0 - 8,0	%
IgG4	1,9*	0,08 - 1,4	г/л
IgG4	29,2*	4,0 - 5,0	%





# Саркоидоз

Параметр	Значение	Ед-ца изм	Норма	Представление
Билирубин общий (ТВВЛ)	9	мкмоль/л	5 - 21	[.-]*
Мочевина	34.7	ммоль/л	2,8 - 7,2	[---]*
Глюкоза (в сыворотке)	5.59	ммоль/л	4,1 - 5,9	[--]*
Холестерин общий	9.38	ммоль/л	3 - 5,2	[---]*
АЛТ	46	ед/л	0 - 45	[---]*
АСТ	72	ед/л	0 - 35	[---]*
ГГТП	37	ед/л	0 - 55	[.-]*
Мочевая кислота	571	мкмоль/л	208,3 - 428,4	[---]*
Калий	4.1	ммоль/л	3,5 - 5,1	[.-]*
Натрий	136	ммоль/л	136 - 146	[--]*
Хлор	79	ммоль/л	98 - 106	*[---]
Фосфор	2.03	ммоль/л	0,81 - 1,45	[---]*
<b>Кальций</b>	<b>3.50</b>	<b>ммоль/л</b>	<b>2,2 - 2,65</b>	<b>[---]*</b>
Общий белок	87	г/л	65 - 85	[+]
Альбумин (б/х)	50	г/л	35 - 55	[.-]*



## Специфические тубулоинтерстициальные поражения почек при гемобластозах

### Не связанные с парапротеинемией

лимфоидная инфильтрация

### Обусловленные парапротеинемией

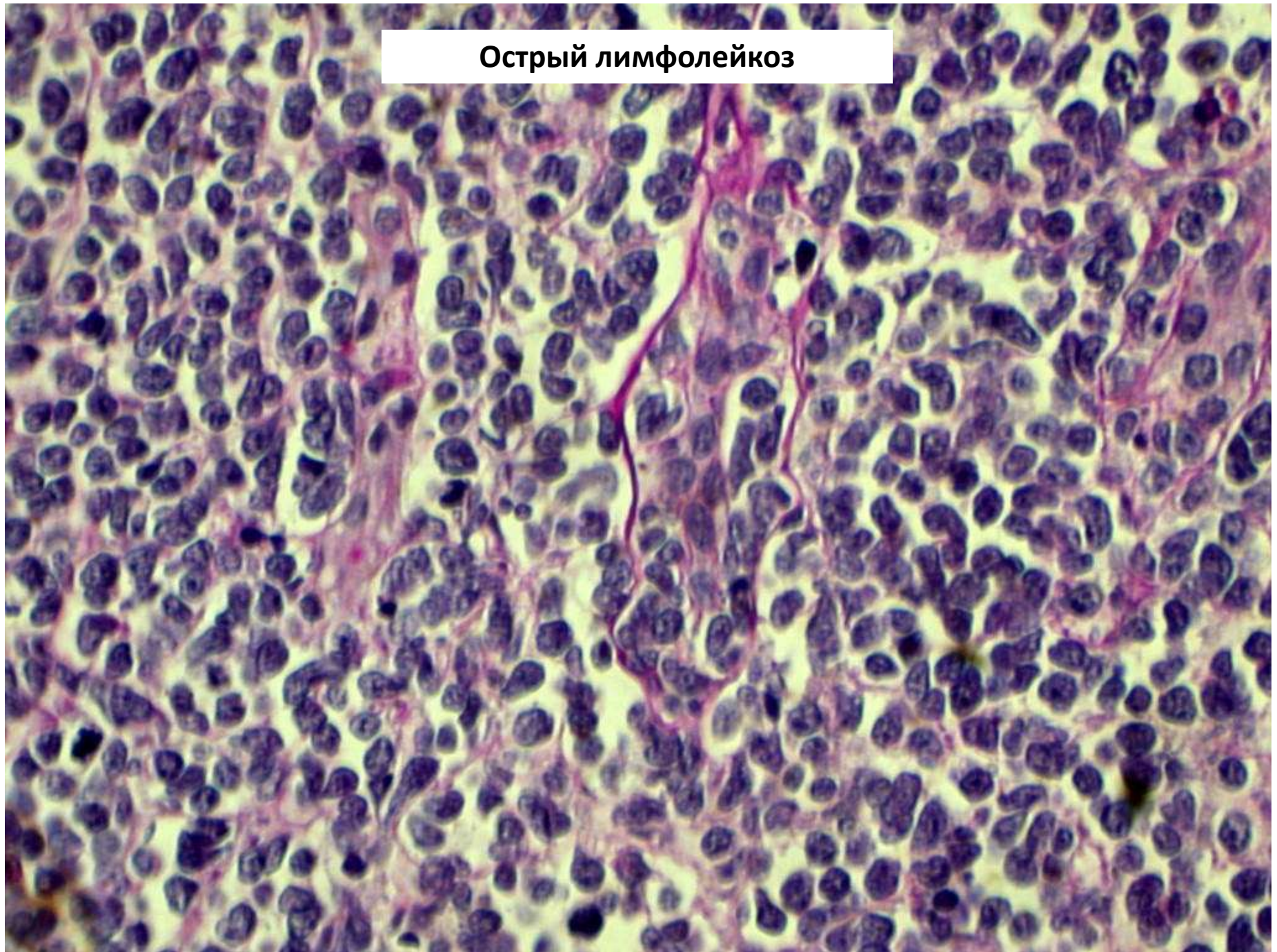
цилиндровая нефропатия

проксимальная тубулопатия легких цепей

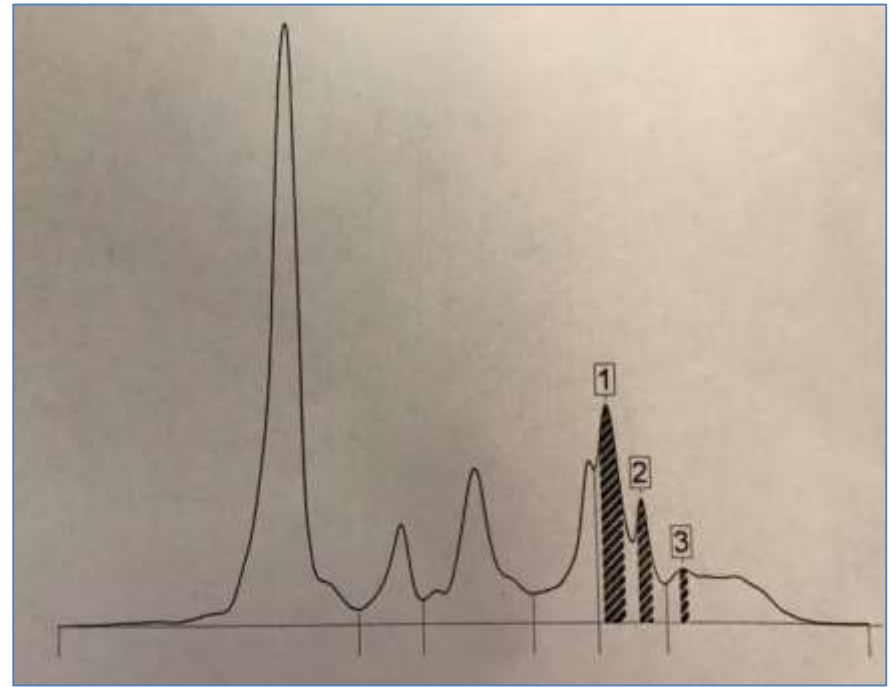
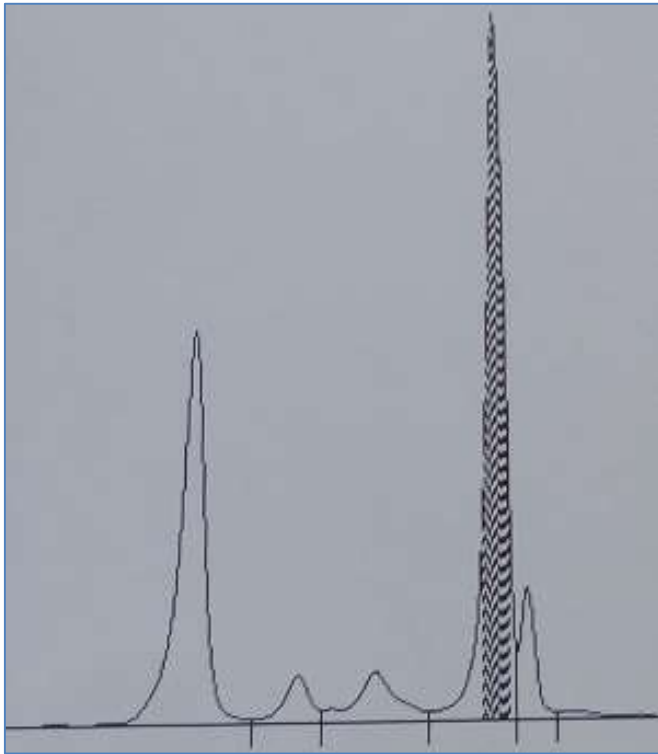
болезнь отложения моноклональных иммуноглобулинов с депозитами на ТБМ



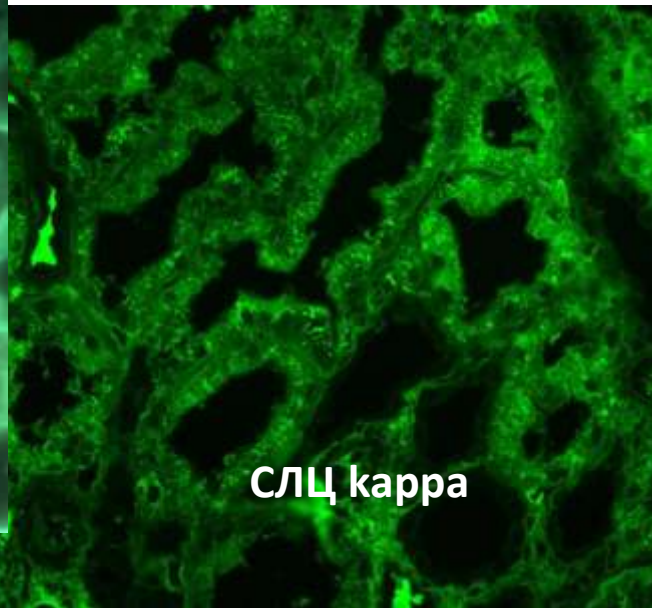
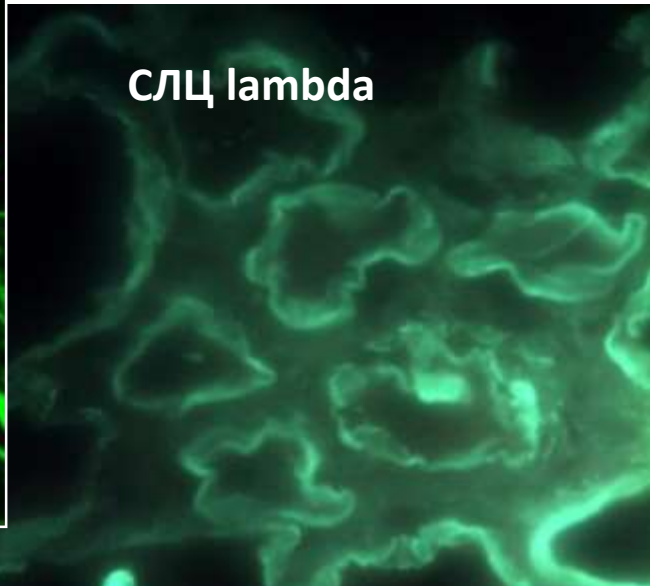
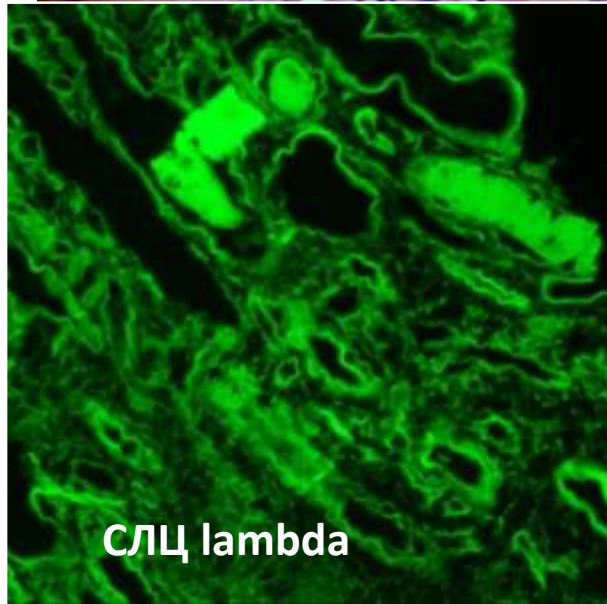
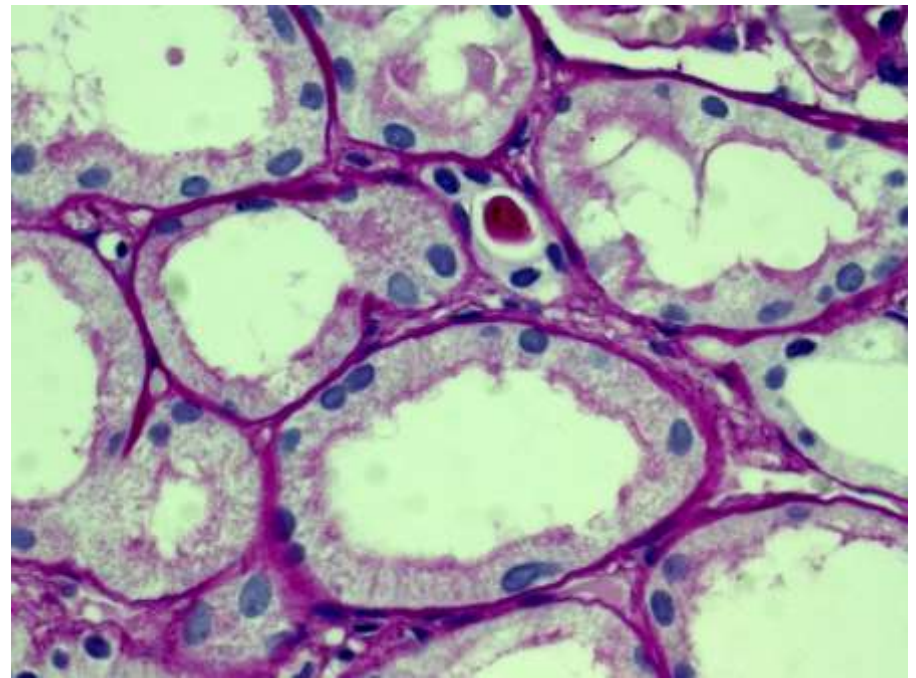
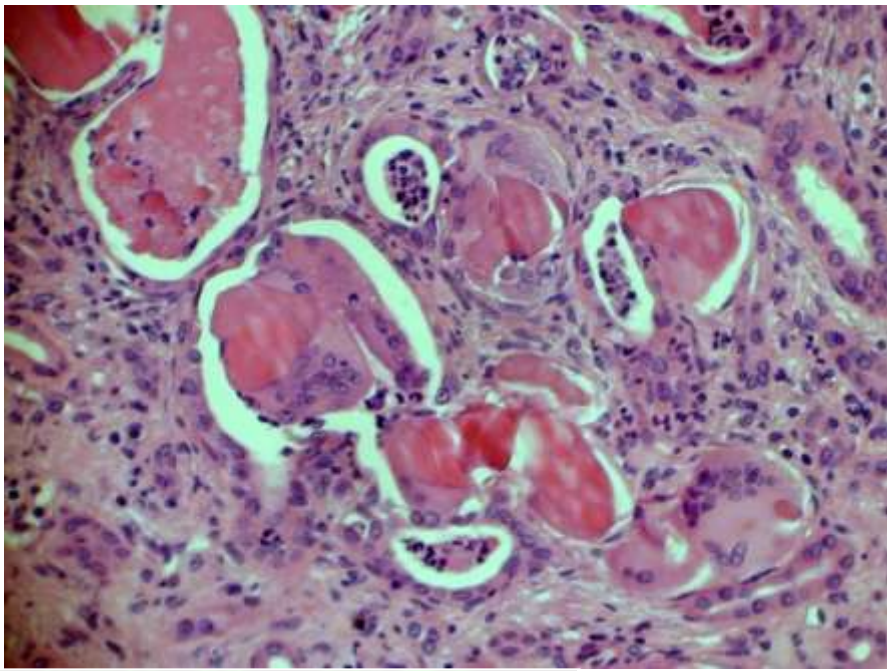
**Острый лимфолейкоз**



## Парапротеинемии







## Инфекционный ТИН

Прямое инфекционное поражение	Бактерии, грибы, вирусы	Острый пиелонефрит Палиомавирусный интерстициальный нефрит
Реактивный	Постстрептококковый	



## Острый интерстициальный нефрит при инфекциях

Бактерии	Вирусы	Паразиты	Другие
Бруцеллы	Аденовирус	Токсоплазмы	Хламидии
Кампилобактер еюни	Цитомегаловирус	Лейшмания доновани	Микоплазмы
Коринебаткериум дифетрие	Вирус Эпштейн-Барр		
Эшерихия коли	Ханта-вирус		
Легионелла	Вирус гепатита А		
Микобактерия туберкулезис	Вирус гепатита В		
Сальмонеллы	Вирус простого герпеса		
Стафилококки	Вирус иммунодефицита человека		
Стрептококки	Вирус кори		
Иерсиния псевдотуберкулезис	Полиома-вирус		
	Риккетсии		

## ТУБУЛОИНТЕРСТИЦИАЛЬНЫЕ ПОВРЕЖДЕНИЯ

### Лекарственный ТИН:

аллергический (ингибиторы протонной помпы, антибиотики)

анальгетическая нефропатия (фенацетин)

НПВС-ассоциированный ТИН

нефропатия, ассоциированная с ингибиторами кальциневрина

литиевая нефропатия

платиновая нефропатия

нефропатия, ассоциированная с современными противоопухолевыми и противовирусными препаратами

### Токсический ТИН:

тяжелые металлы (свинец, кадмий, ртуть)

аристолохиевая кислота

### ТИН вследствие обменных нарушений:

подагра, уратная нефропатия

оксалатная нефропатия

калийпеническая нефропатия с нефрокальцинозом (злоупотребление петлевыми диуретиками)

гиперкальциемическая нефропатия

гиперфосфатемическая нефропатия

гемоглобинурическая/миоглобинурическая нефропатия

холестериновая эмболия

## ТУБУЛОИНТЕРСТИЦИАЛЬНЫЕ ПОВРЕЖДЕНИЯ

ТИН вследствие физических воздействий:

обструктивные нефропатии

радиационный

Инфекционный ТИН

бактериальный, грибковый

ГЛПС, полиомавирус

лептоспироз

ТИН при системных заболеваниях

СКВ

гипокомплементемический уриткарный васкулит

синдром Шегрена

саркоидоз

АНЦА-ассоциированные васкулиты

тубулоинтерстициальный нефрит с увеитом

IgG-4 ассоциированная болезнь

криоглобулинемический васкулит

ТИН при гемобластозах

лимфоидная инфильтрация

цилиндрическая нефропатия

проксимальная тубулопатия легких цепей

болезнь отложения моноклональных иммуноглобулинов с депозитами на ТБМ

Наследственные тубулоинтерстициальные заболевания

Отторжение трансплантата (острое и хроническое)