

© ОСТРОУМОВА О. Д., КЛЕПИКОВА М. В., ЛИТВИНОВА С. Н.

УДК: 615.065

DOI: 10.20333/25000136-2021-4-34-50

Лекарственно-индуцированный острый интерстициальный нефрит

О. Д. Остроумова^{1,2}, М. В. Клепикова¹, С. Н. Литвинова¹

¹ Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования, Москва 125993, Российская Федерация

² Первый МГМУ им. И. М. Сеченова, Москва 119991, Российская Федерация

Резюме. Среди причин развития острого интерстициального нефрита, на долю индуцированного лекарственными средствами приходится от 50 до 78 % всех случаев. В обзоре обобщены литературные данные о лекарственных средствах, вызывающих острый интерстициальный нефрит. Поиск в базах данных eLIBRARY.RU, PubMed®, MEDLINE, EMBASE, руководствах и методических рекомендациях, материалах баз данных нежелательных реакций, инструкциях по медицинскому применению ЛС проводился до октября 2020 г. Рассматриваются наиболее вероятные механизмы его развития. Наибольшее внимание уделено нестероидным противовоспалительным препаратам, антикоагулянтам, антибиотикам, противоопухолевым препаратам (ингибиторам иммунных контрольных точек), которые широко используются в клинической практике. Симптомы лекарственно-индуцированного острого интерстициального нефрита изменчивы и часто неспецифичны; таким образом, для точного диагноза требуется биопсия почки. Основным направлением лечения лекарственно-индуцированного острого интерстициального нефрита является отмена нефротоксичного лекарственного средства, если же это условие невыполнимо и/или продолжительность острого интерстициального нефрита менее 3 недель, при биопсии имеет место минимальный интерстициальный фиброз и нет серьезных противопоказаний, то следует рассмотреть возможность применения глюкокортикостероидов. Для ранней диагностики и профилактики лекарственно-индуцированного острого интерстициального нефрита необходимо повышать информированность врачей разных специальностей о существовании подобных осложнений фармакотерапии, что является залогом благоприятного прогноза.

Ключевые слова: острое повреждение почек, лекарственно-индуцированное острое повреждение почек, острый интерстициальный нефрит, лекарственно-индуцированный острый интерстициальный нефрит, лекарственные средства, нежелательные лекарственные реакции.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Для цитирования: Остроумова ОД, Клепикова МВ, Литвинова СН. Лекарственно-индуцированный острый интерстициальный нефрит. *Сибирское медицинское обозрение*. 2021;(4):34-50. DOI: 10.20333/25000136-2021-4-34-50

Drug-induced acute interstitial nephritis

O. D. Ostroumova^{1,2}, M. V. Klepikova¹, S. N. Litvinova¹

¹ Russian Medical Academy of Continuous Postgraduate Education, Moscow 125993, Russian Federation

² I. M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow 119991, Russian Federation

Abstract. Among the causes of acute interstitial nephritis, drug-induced acute interstitial nephritis accounts for 50 to 78 % of all cases. The review summarizes the literature data on drugs that cause acute interstitial nephritis. Search in eLibrary databases.RU, PubMed®, MEDLINE, EMBASE, manuals and guidelines, materials of adverse drug reactions databases, instructions for the medical use of drugs. it was held until October 2020. The most probable mechanisms of its development are considered. Most attention is paid to non-steroidal anti-inflammatory drugs, anticoagulants, antibiotics, antitumor drugs (immune checkpoint inhibitors), which are widely used in clinical practice. The symptoms of drug-induced acute interstitial nephritis are variable and often non-specific; therefore, a kidney biopsy is required for an accurate diagnosis. The main direction of treatment of drug-induced acute interstitial nephritis is the cancellation of nephrotoxic drugs, if this condition is not feasible and/or the duration of acute interstitial nephritis is less than 3 weeks, the biopsy has minimal interstitial fibrosis and there are no serious contraindications, then the possibility of using it should be considered.

Key words: acute kidney injury, drug-induced acute kidney injury, acute interstitial nephritis, drug-induced acute interstitial nephritis, drugs, adverse drug reactions.

Conflict of interest. The authors declare the absence of obvious and potential conflicts of interest associated with the publication of this article.

Citation: Ostroumova OD, Klepikova MV, Litvinova SN. Drug-induced acute interstitial nephritis. *Siberian Medical Review*. 2021;(4):34-50. DOI: 10.20333/25000136-2021-4-34-50

Введение

Острый интерстициальный нефрит (ОИН) представляет собой острое заболевание почек, развивающееся в ответ на воздействие экзо- и эндогенных факторов и проявляющееся воспалительными изменениями тубулоинтерстициальной ткани почек с частым развитием острого почечного повреждения (ОПП) [1]. К развитию ОИН приводят различные заболевания (инфекции, почечные проявления системных аутоиммунных процессов и др.), а также воздействие определенных лекарственных

средств (ЛС) (аллергические реакции на ЛС/ксенобиотики), токсинов или радиации, способствующих повреждению почек [2, 3]. Наиболее частой причиной ОИН является аллергическая реакция на ЛС [3].

Лекарственно-индуцированный ОИН – дозозависимая нежелательная лекарственная реакция (НЛР), при которой ЛС связывается с тубулярным антигеном, либо само депонируется в интерстиций, индуцируя иммунную реакцию, опосредованную, вероятно, Т-клетками, поскольку они содержатся в интерстиции [4-6]. Список ЛС, вызывающих ОИН,

достаточно велик, но чаще других его развитие ассоциируется с приемом антибиотиков, прежде всего β-лактамов (пенициллины, цефалоспорины), а также аминогликозидов (АМГ), рифампицина, цiproфлоксацина, кларитромицина [5-9].

Мы провели поиск информации по ключевым словам в открытых источниках научной литературы и медицинской документации: научных статьях, индексируемых в базах данных eLIBRARY.RU, PubMed®, MEDLINE, EMBASE, руководствах и методических рекомендациях, материалах баз данных НР, инструкциях по медицинскому применению ЛС. Поиск в базах данных проводился до октября 2020 г.

Распространенность. ОИИ, ассоциированный с приемом ЛС, был выявлен в 0,5-3 % от всех случаев,

когда проводилась биопсия почки [4,10] и в 5-27 % от всех случаев ОПП, когда было выполнена биопсия [10]. По другим данным, на долю медикаментов приходится 75 % от общего числа случаев ОИИ [11, 12]. Лекарственно-индуцированный ОИИ чаще всего был ассоциирован с приемом антибиотиков – 49 % случаев, ингибиторов протонной помпы (ИПП) – 14 % и нестероидных противовоспалительных средств (НПВС) – 11 % [12]. К препаратам, чаще всего индуцирующим развитие ОИИ, относят омепразол (12 %), амоксициллин (8 %) и цiproфлоксацин (8 %) [12]. ЛС, прием которых ассоциирован с развитием лекарственно-индуцированного ОИИ, его распространенность и патогенетические механизмы развития на фоне отдельных препаратов суммированы в таблице 1 [12-82].

Таблица

ЛС, прием которых ассоциирован с развитием лекарственно-индуцированного ОИИ [12-82]

Table

MPs, the intake of which is associated with development of drug-induced AIN [12-82]

Класс ЛС/препарат	Частота	Патофизиологический механизм	Уровень доказательности
Антимикробные ЛС			
Пенициллины (амоксициллин, пенициллин, метициллин, ампициллин, оксациллин)	8 %	ГИН; аллергическая реакция на продукт конъюгации ЛС или его метаболита с белком-хозяином	В
Фторхинолоны* (цiproфлоксацин, левофлоксацин)	Нет данных	Иммуноопосредованные реакции, ГИН	В
Макролиды (эритромицин, телитромицин, спирамицин)	Нет данных	Аллергический тип повреждения почек	С
Ансамбицины Рифампицин*	Нет данных	Иммуноопосредованный, с отложением компонента перитубулярно	В
Карбапенемы Имипенем	Нет данных	Не известен	С
Амфениколы Хлорамфеникол	Нет данных	Иммуоаллергический	С
Другие синтетические антибактериальные средства (нитрофурантоин, этамбутол)	Нет данных	Иммуоаллергический	С
Сульфониламиды (триметоприм-сульфометаксазол, сульфасалазин)	Нет данных	ГИН, системная аллергическая реакция	С
Цефалоспорины (цефиксим, цефалотин, цефипим)	Нет данных	ГИН на фоне аллергической реакции замедленного типа	С
Аминогликозиды Гентамицин	Нет данных	Иммуоаллергический	С
Тетрациклины (тетрациклин, миноциклин, доксициклин)	Нет данных	Иммуоаллергический	С
Гликопептиды Ванкомицин	Нет данных	Гранулематозный интерстициальный нефрит, иммуоаллергический механизм	С
Противогрибковые ЛС Клотримазол	Нет данных	Не известен	С
Противовирусные препараты			
Ацикловир	Нет данных	Не известен	С
Абакавир			
Атазанавир			
Индинавир			
Интерфероны			
Ненаркотические анальгетики, включая нестероидные и другие противовоспалительные средства			
НПВС (АСК, фенпрофен, кетопрофен, ибупрофен, напроксен, индометацин, диклофенак, толметин, зомепирак, пироксикам, фенилбутазон, клометацин, дифлунисал, беноксапрофен, напросин, лорноксикам, амидопирин, эторикоксиб)	44-75 % По отдельным препаратам нет данных	Реакция гиперчувствительности; ГИН, клеточно-модифицированный ответ, реакция, опосредованная Т-клетками	С
Анальгетики (парацетамол, фенацетин)	Нет данных	ГИН, клеточно-модифицированный ответ-реакция, опосредованная Т-клетками	С
Антигипертензивные препараты			
Амлодипин	Нет данных	Не известен	С
Нифедипин		Не известен	
Дилтиазем		Не известен	
Каптоприл		Реакция гиперчувствительности	

Диуретики			
Фуросемид Тиазидные диуретики Индапамид Триамтерен Амилорид Тиенлиновая кислота	Нет данных	ГИН, клеточно-модифицированный ответ, реакция, опосредованная Т-клетками	С
Антикоагулянты			
Антагонисты витамина К Варфарин	Нет данных	Не известен	С
ПОАК (дабигатран, аликсабан, ривароксабан)	Нет данных	Не известен	С
ЛС, применяемые для лечения заболеваний ЖКТ			
Ингибиторы протонной помпы* (омепразол, лансопразол, пантопразол, эзомепразол, рабепразол)	12 %, по отдельным препаратам нет данных	Клеточно-модифицированный ответ, аллергические реакции замедленного типа	С
Блокаторы H ₂ -гистаминовых рецепторов (циметидин, ранитидин, фамотидин)	Нет данных	Клеточно-модифицированный ответ	С
Цитостатики			
Циклоспорин	Нет данных	Не известен	С
Антиконвульсанты			
Фенитоин* Вальпроевая кислота Карбамазепин Ламотриджин Леветирацетам	Нет данных	ГИН, клеточно-модифицированный ответ, реакция, опосредованная Т-клетками	С
Фенобарбитал	10 %		С
Противоподагрические средства			
Аллопуринол	Нет данных	ГИН, клеточно-модифицированный ответ, реакция, опосредованная Т-клетками; DIHS/DRESS -синдром IV тип	С
Гиполипидемические ЛС			
Клофибрат	Нет данных	Не известен	С
Сахароснижающие ЛС			
Хлорпропамид	Нет данных	Не известен	С
Противоопухолевые средства			
Препараты платины (цисплатин, карбоплатин, оксиплатин)	Нет данных	Не известен	С
Алкилирующие препараты Ифосфамид	Нет данных	Не известен	С
Антиметаболиты Пеметрексед	Нет данных	Не известен	С
Таргетные противоопухолевые препараты			
Ингибиторы VEGF тирозинкиназ (сорафениб, сунитиниб)	Нет данных	Клеточно-опосредованные иммунные реакции	С
Ингибиторы цитотоксического антигена Т-лимфоцитов 4 (CTLA-4) (ипилумаб, тремелиумаб)	Нет данных	Клеточно-опосредованные иммунные реакции	С
Антагонисты рецепторов программированной клеточной смерти 1 (PD1) (пембролизумаб, ниволумаб)	Нет данных	Клеточно-опосредованные иммунные реакции	С
Иммуномодуляторы Леналидомид	Нет данных	Аллергический ОИН в рамках DRESS-синдрома	С
Другие ЛС			
5-аминосалицилаты* (сульфасалазин, месалазин)	Нет данных	Не известен	С
Алендронат	Нет данных	Не известен	С
Дигидрокодеин	Нет данных	Не известен	С

Примечание: * ЛС, на фоне приема которых описано наибольшее количество случаев развития лекарственно-индуцированного ОИН.

Note: * MPs, the intake of which has been described to serve as the background for the development of the largest number of drug-induced AIN cases.

АСК – ацетилсалициловая кислота, ГИН – гранулематозный интерстициальный нефрит, ЖКТ – желудочно-кишечный тракт, ЛС – лекарственные средства, НПВС – нестероидные противовоспалительные средства, ОИН – острый интерстициальный нефрит, ПОАК – прямые пероральные антикоагулянты, CTLA-4 – cytotoxic T lymphocyte-associated antigen 4 (русск.: ингибиторы цитотоксического антигена Т-лимфоцитов 4), DIHS или DHS – drug induced hypersensitivity (русск.: синдром лекарственной гиперчувствительности), DRESS-синдром – drug rash with eosinophilia and systemic symptoms (русск.: лекарственная сыпь с эозинофилией и системными симптомами), PD1 – programmed death-1 protein (русск.: антагонисты рецепторов программированной клеточной смерти 1), VEGF – vascular endothelial growth factor. (русск.: моноклональные антитела к сосудистому эндотелиальному фактору роста).

Уровни доказательности [4]: А – данные одного или нескольких рандомизированных контролируемых клинических исследований; уровень В – данные проспективных наблюдательных исследований, когортных исследований, ретроспективных исследований, исследований по типу «случай-контроль», мета-анализов и/или постмаркетинговых исследований; уровень С – данные одного или нескольких опубликованных отчетов о случаях или серии случаев.

Морфология. Морфологическая картина лекарственного ОИН включает [83-85]: интерстициальный фиброз, атрофию канальцев, утолщение и расщепление тубулярных базальных мембран, дилатацию канальцев (микро-кисты), отсутствие депозитов комплемента и иммуноглобулинов. При макроскопии почки при лекарственном ОИН отечны и увеличены в размерах. При микроскопическом исследовании выявляются нарушения нормальной почечной архитектоники вследствие лимфогистиоцитарной инфильтрации интерстиция с вовлечением в патологический процесс канальцевого аппарата, что именуется тубулитом. Он характеризуется повреждением тубулярной базальной мембраны, дистрофическими изменениями и некрозом тубулярных эпителиальных клеток. Тубулиты могут быть фокальными или диффузными. В воспалительных инфильтратах доминируют лимфоциты, включающие CD4+ Т-клетки и в меньшей мере CD8+ Т-клетки, В-лимфоциты, плазматические клетки, натуральные киллеры и макрофаги. Присутствие в инфильтратах CD4+ и CD8+ лимфоцитов является подтверждением клеточно-опосредованной реакции гиперчувствительности. На начальных этапах воспалительного процесса часто выявляются полиморфноядерные гранулоциты – преимущественно эозинофилы [83, 84, 86-89]. При этом обычно отсутствует вовлечение в патологический процесс клубочкового аппарата и почечных сосудов. В отдельных редких случаях в интерстиции формируются гранулемы с эпителиоидными гигантскими клетками [83, 84, 90, 91]. Также в небольшой доле случаев ОИН отчетливо определяются депозиты иммунных комплексов (ИК) как следствие активации В-клеточного иммунитета [11, 92, 93]. По данным иммунофлюоресцентной микроскопии, обычно (но не всегда) наблюдается отсутствие комплемента и иммуноглобулинов; редко – наличие иммунных ИК; в части случаев – линейное свечение иммуноглобулина G и комплемента на тубулярной базальной мембране [83, 84, 86, 88, 90, 91].

Гранулематозный интерстициальный нефрит (ГИН) – редкое явление, обнаруживаемое в ~ 0,5-0,9 % всех почечных биопсий [96]. ГИН ассоциирован с приемом нескольких антибиотиков, таких, как, например, цефалоспорины, ванкомицин, нитрофурантоин и цiproфлоксацин [96]. Он также ассоциируется с приемом НПВС и наличием гранулематозных болезней (саркоидоз, туберкулез, грибковые инфекции и гранулематоз с полиангиитом) [96]. Биопсия почек имеет решающее значение для верификации этого диагноза, а степень канальцевой атрофии и интерстициального фиброза может помочь в определении прогноза [96].

Патофизиологические механизмы. В основе развития лекарственно-индуцированного ОИН лежат реакции гиперчувствительности (РГЧ) I либо IV типа

[97, 98]. Тип I – это опосредованная иммуноглобулином E (IgE) РГЧ, который возникает при повторном приеме определенного препарата. РГЧ типа IV (замедленного типа) развиваются с участием специфически sensibilizированных Т-лимфоцитов, их также называют отсроченной РГЧ, она возникает через 24-72 часа после воздействия нефротоксичного препарата [97, 99]. Наиболее часто РГЧ IV типа проявляется в виде кожных высыпаний – крапивницы и макулопапулезной сыпи [97, 99, 100]. Почки являются вторым органом по частоте поражения, задействованным в РГЧ IV типа, что связывают с преобладанием лимфоцитов в почечном интерстиции [97, 101].

Иммуногенность ЛС определяется его способностью участвовать в различных процессах. ЛС – гаптены связываются с базальной мембраной эпителиальных клеток почечных канальцев [4, 102, 103]. ЛС ковалентно соединяется с более крупными молекулами (протеинами), формируя антигенно-активные субстанции. Протеины могут быть представлены в сосудистом русле или быть тканеспецифичными (например, в почках). Большинство ЛС представляют собой маленькие молекулы (< 1000 Да) и сами по себе не являются иммуногенными. Соединяясь с протеинами, они могут приобретать иммуногенные свойства, что обозначается термином гаптенизация [83, 88, 104, 105]. Эти гаптеновые комплексы способны стимулировать Т и В-клеточные иммунные ответы. Когда гаптенизация происходит в циркуляции, ИК захватываются почечными структурами в процессе фильтрации с последующим иммунным ответом. ИК могут также формироваться локально в почках (in situ), когда ЛС связываются с почечными специфическими тубулоинтерстициальными белками [83, 89].

ЛС может быть структурно похоже на антиген, который присутствует в базальной мембране эпителия почечных канальцев, что приводит к образованию ИК [4, 102, 103]. В ряде случаев ЛС могут продуцировать «нео-антигены», способные непосредственно повреждать почечные структуры [83, 106]. Другими словами, ЛС могут вызывать иммунную реакцию за счет антигенной мимикрии: препарат или его метаболиты, имея структурное сходство с интерстициальными или тубулярными белками, приводят к развитию перекрестной иммунной аутоагрессии [83, 95].

При лекарственно-индуцированном ОИН иммуннокомплексные депозиты встречаются относительно редко [83, 95]. Антитела, входящие в состав ИК, как предполагают, образуются в интерстиции in situ, а не вследствие депозиции циркулирующих ИК. В противном случае они бы в первую очередь появлялись в клубочках, что для лекарственно-индуцированного ОИН нехарактерно. ИК ведут к повреждению почек посредством активации комплемента и хемотаксиса, вызывая тубулярное поражение посредством

прямого цитотоксического действия Т-клеток или антителозависимой клеточно-опосредованной цитотоксичности [83, 95].

Развитие лекарственно-индуцированного нефрогенного иммунного ответа включает 4 фазы: распознавание антигена, презентация антигена, иммунная реакция и эффекторная фаза [83, 104].

Пролиферативная фаза ОИН зависит от целого ряда патогенетических иммунных механизмов, среди которых иницирующими являются процессинг антигена в макрофагах и его презентация Тh-лимфоцитам [11, 92, 93]. Далее процесс иммунного ответа может развиваться по 2 путям: активации Т-клеточных и В-клеточных иммунных реакций в зависимости от направления пролиферативного сигнала. Анализ морфологической картины в реальной клинической практике и при экспериментальном ОИН показал, что эпителиоциты почечных канальцев играют существенную роль в развитии интерстициальной воспалительной реакции. Их повреждение, вероятно, играет ключевую роль в патогенезе ОПП при ОИН и связано с прямым взаимодействием с иммунными клетками. Канальцевые клетки являются не только мишенью для воспалительных поражений, они также могут активно взаимодействовать с проникающими в интерстиций иммунными клетками и, таким образом, амплифицируют воспаление за счет активации каскада комплемента. Кроме того, в ответ на повреждение эпителий канальцев активируется и начинает продуцировать провоспалительные молекулы, такие как цитокины, факторы роста, молекулы адгезии или хемокины. С другой стороны, активированные Т-клетки могут индуцировать экспрессию хемокинов тубулярным эпителием [11, 92, 93].

Острая интерстициальная воспалительная реакция может привести к накоплению внеклеточного матрикса с развитием фибропластических изменений, что является основой формирования поствоспалительного рецидуального дефекта и хронической дисфункции почек. Макрофаги, лимфоциты и активированные эпителиоциты могут производить цитокины, которые вызывают пролиферацию фибробластов и увеличение образования внеклеточного матрикса. Так, воспалительные клетки могут экспрессировать трансформирующий фактор роста бета (TGF- β), интерлейкин-1 и интерлейкин-4, продукты перекисного окисления липидов, которые стимулируют синтез протеинов внеклеточного матрикса фибробластами. Кроме того, эпителиальные клетки (ЭК) также могут производить TGF- β и продукты перекисного окисления липидов, а также инсулиноподобный фактор роста 1 (IGF-1), эндотелин-1 (ET-1). Эндотелин-1 и трансформирующий фактор роста бета, по-видимому, являются центральными молекулами, индуцирующими развитие поствоспалительного фиброза интерстиция [11].

Выраженность воспалительной реакции в тубулоинтерстиции почки проявляется в виде острого снижения скорости клубочковой фильтрации (СКФ). В процессе развития ОИН происходят [11]:

- отек и повышение гидростатического давления в интерстиции, что, в свою очередь, приводит к повышению внутриканальцевого давления, снижению тока мочи и повышению давления в капсуле Боумена;
- сдавление перитубулярных капилляров с последующим повышением постгломерулярного сопротивления и прегломерулярной вазоконстрикцией;
- утечка внутриканальцевой жидкости в интерстиций вследствие некробиотических изменений тубулярного эпителия, его десквамации и оголения базальной мембраны;
- интратубулярная обструкция клетками десквамированного эпителия и лейкоцитами с образованием цилиндров;
- нарушения клубочково-канальцевой обратной связи.

Факторы риска. Для лекарственно-индуцированного ОИН не описаны специфические факторы риска, они соответствуют таковым для лекарственно-индуцированного ОПП [4] и ОИН в целом [1, 31]. Факторами риска развития ОИН, повышающими вероятность повреждения почек при воздействии экзогенных факторов, в том числе ЛС, 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 [1, 31]. Развитие лекарственно-индуцированного ОИН не ассоциировано с дозой ЛС, это дозозависимая НЛР [4, 107]. Кроме того, верифицированы специфические факторы риска развития лекарственно-индуцированного ОИН на фоне приема некоторых конкретных ЛС. Так, например, в случае терапии рифампицином фактором риска ОИН является повторное использование препарата [4, 103], а при лечении пероральными препаратами 5-аминосалициловой кислоты в группу риска входят пациенты с ХБП [108].

Клиническая картина, диагностика и дифференциальная диагностика. В клинической картине ОИН отмечается преобладание симптомов дисфункции дистальных канальцев, так как объем интерстиция от общего объема почечной паренхимы составляет в корковом веществе 8 %, в наружном мозговом слое – 5 %, а во внутреннем мозговом слое – 30 % [11]. Время дебюта симптомов ОИН существенно различается: они могут возникать внезапно или развиваться постепенно. Обычно ОИН развивается на 7–14-й день от начала применения ЛС, но описаны случаи и более раннего его дебюта (4–7-й день) – у предварительно

сенсibilизированных больных [3, 4, 102]. В тех случаях, когда ОИН развивается внезапно, то количество образующейся мочи может быть в норме или меньше нормы. Иногда количество мочи превышает норму – наблюдаются поллакиурия и никтурия. Если причиной является аллергическая реакция на ЛС, то симптомы могут включать лихорадку и сыпь [3].

В типичных случаях клиническая картина лекарственно-индуцированного ОИН проявляется лихорадкой (27-50 %), макулопапулезной сыпью (15-50 %) и эозинофилией (16-33 %) [3]. У 10-11 % пациентов присутствует триада симптомов (сыпь, лихорадка, эозинофилия) [4, 11, 89, 107, 109]. В случаях НВПС-индуцированного ОИН все перечисленные симптомы менее выражены, а иногда могут отсутствовать [11, 89, 109]. ОПП протекает, как правило, в неолитургической форме [11]. К неспецифическим симптомам ОИН относятся [26, 101, 110]: общее недомогание, утомляемость, слабость, анорексия и тошнота. Иногда пациенты описывают миалгию и артралгию, боли в боку, а также «чувство жара». У некоторых больных лекарственно-индуцированный ОИН протекает с минимальным количеством симптомов или даже бессимптомно [89, 109].

Лабораторные методы исследования (функциональные почечные пробы), как правило, позволяют обнаружить признаки почечной недостаточности. В анализах мочи протеинурия не превышает 1 г/сут., снижен удельный вес (относительная плотность) мочи [11]. В осадке мочи присутствуют лейкоциты, эозинофилы, эритроциты и цилиндры [11]. Наличие эритроцитурии объясняется разрывом интерстициальных капилляров вследствие их воспаления с последующим проникновением эритроцитов через разрывы тубулярной базальной мембраны в мочеовое пространство канальца. Частота выявления изменений в анализе мочи составляет: эозинофиурия – 23-90 % случаев, гематурия – 48-60 % случаев, протеинурия – 16-60 % случаев или пиурия – 50-53 % случаев [3].

В биохимическом анализе крови отмечается увеличение концентрации креатинина. Снижение СКФ объясняется выраженным воспалительным отеком интерстиция (нефросаркой) со сдавлением канальцев и повышением внутриканальцевого давления [11]. Повышение концентрации креатинина в сыворотке крови и азота мочевины крови при ОИН может отсутствовать в течение первых нескольких недель после первого назначения ЛС, после повторного его назначения оно наблюдается уже через 3-5 дней [4, 39, 102].

К дополнительным методам диагностики ОИТ относят ультразвуковое исследование (УЗИ) и радионуклидное сканирование. При УЗИ почек обнаруживают их отеочность, увеличение в размерах в «острую» фазу, неровность контуров [3, 39, 106].

Биопсия почки является единственным диагностическим тестом для верификации диагноза ОИН, однако биопсия проводится нечасто. Ориентировочными показаниями к биопсии почки следует считать [39]:

- необходимость исключения ХБП, протекающей с преимущественным вовлечением почечного клубочка (хронического гломерулонефрита, амилоидоза), при появлении признаков, указывающих на ее наличие («большая» протеинурия, макрогематурия);
- быстро прогрессирующее ухудшение функции почек;
- неустановленную этиологию ОИН;
- когда рассматривается вопрос о лечении глюкокортикостероидами (ГКС) [3].

При микроскопическом исследовании определяется диффузная воспалительная инфильтрация интерстиция, в основном представленная лимфоцитами и плазматическими клетками [4, 14, 102, 107]. V. Vijol et al. [58, 96] продемонстрировали, что ОИН, индуцированный ЛС, сопровождался диффузным распределением в интерстиции эозинофилов и нейтрофилов. Напротив, N. Javaud et al. [42, 96] отметили, что лекарственный ОИН следует подозревать, когда в биоптатах присутствуют гранулемы, а эозинофилы, напротив, не видны в воспаленном интерстиции. N. Joss et al. [59, 96] также считают, что концентрация эозинофилов в биоптатах не может указывать на лекарственно-индуцированное происхождение ОИН. Выявленные различия в картине биоптатов по количеству эозинофилов, по видимому обусловлены различными временными интервалами выполнения биопсии и спецификой воздействия различных классов ЛС.

Дифференциальная диагностика включает в себя исключение других потенциальных причин ОПП, включая немедикаментозный ОИН, также часто возникает необходимость в исключении гломерулонефрита, если в моче присутствует большое количество белка [4].

D. G. Moledina и M. A. Perazella et al. [34] предложили диагностический алгоритм диагностики лекарственно-индуцированного ОИН. При обследовании пациентов с подозрением на наличие лекарственно-индуцированного ОИН (наличие стерильной пиурии или появление в моче слепков лейкоцитов, эозинофилия или сыпь, информация об использовании препаратов, вызывающих развитие ОИН) необходимо отменить подозреваемый (-ые) препарат (-ы)-индуктор (-ы). В течение следующих 3-5 дней рекомендуется проводить поддерживающую терапию и контролировать функцию почек. При улучшении показателей функции почек, целесообразно продолжить проводимую терапию и наблюдение за пациентом. При отсутствии улучшений функциональных показателей почек или при их ухудшении,

рекомендовано проведение биопсии почек. По результатам биопсии принимается решение о дальнейшей тактике ведения пациента.

Лечение. Основа лечения лекарственно-индуцированного ОИН – это прекращение воздействия этиологического (патогенетического) фактора, то есть отмена ЛС, с заменой на альтернативный препарат с меньшим риском развития ОПП или, если это по какой-то причине невозможно, снижение дозы препарата-индуктора [4]. Выявление и отмена нефротоксического препарата в ряде случаев может привести к самостоятельному обратному развитию симптомов лекарственно-индуцированного ОИН [4, 102, 107]. Повреждение почек при лекарственно-индуцированном ОИН, как правило, обратимо, симптомы самостоятельно проходят в течение 5 дней – 5 недель, но могут потребоваться недели и даже месяцы до полного восстановления функции почек, а в отдельных случаях, как временная мера, может возникнуть необходимость в гемодиализе [4, 39].

Рекомендованы молочно-растительная диета, ощелачивающая мочу, потребление жидкости в объеме, достаточном для создания полиурии [39].

Больным, у которых ОПН протекает с системными проявлениями, может потребоваться назначение ГКС [11], хотя в настоящее время единое мнение о целесообразности их назначения для лечения лекарственно-индуцированного ОИН отсутствует, необходимы дальнейшие исследования [39, 35]. Крупные специально спланированные рандомизированные клинические исследования, посвященные данному вопросу, на сегодняшний день проведены не были. В литературе имеются сообщения об отдельных клинических случаях и данные небольших ретроспективных исследований, в которых продемонстрированы быстрое увеличение диуреза, клиническое улучшение и восстановление нормальной функции почек в течение 72 часов после начала лечения ГКС, хотя в других описаниях клинических случаев авторы указывают на недостаточную эффективность ГКС, особенно при НПВС-индуцированном ОИН [35, 111, 112]. При лекарственном ОИН ГКС назначают в дозе 25-30 мг/сут. в течение 2-4 нед. со снижением дозы после наступления клинико-лабораторной ремиссии, иногда их дозы достигают 1-1,5 мг/кг/сут., особенно при тяжелой или быстро прогрессирующей почечной недостаточности [39]. Имеется мнение некоторых исследователей, что раннее начало терапии ГКС (в течение первых 5-ти дней) может затормозить развитие/прогрессирование тубулоинтерстициального фиброза и позволяет избежать неполного восстановления функции почек [15, 30, 35]. В литературе имеются исследования по использованию пульс-терапии метилпреднизолоном (250 мг внутривенно, 1 раз в день, 3 дня подряд) с последующим приемом преднизолона в дозе 0,5-1 мг/кг массы тела до получения эффекта с последующей

медленной отменой в течение 4-6 мес. [11, 109]. В цитируемой выше работе D.G. Moledina и M.A. Perazella [34] предложили подход к назначению ГКС для лечения лекарственно-индуцированного ОИН, основанный на результатах биопсии почек. Так, если площадь интерстициального фиброза $\geq 75\%$, авторы рекомендуют проводить консервативную терапию, если же она $<75\%$ и отсутствуют противопоказания к терапии ГКС, целесообразно рассмотреть вопрос об их назначении. У пациентов, у которых биопсия почки не может быть выполнена, решение о начале терапии ГКС рассматривается индивидуально в каждом конкретном случае. Если при УЗИ выявлено уменьшение размера почек, это с большой долей вероятности указывает на прогрессирующий фиброз, и, следовательно, польза от применения ГКС, маловероятна [34].

Назначение гемодиализа целесообразно при медленном восстановлении функции почек, при наличии у пациента клинических признаков уремии, гиперкалиемии (концентрация в сыворотке крови >6 мэкв/л или признаки гипокалиемии на электрокардиограмме) или перегрузки объемом [4, 113]. В некоторых случаях прогрессирующего ОИН, когда патологический процесс затрагивает большую часть интерстиция, функция почек может не вернуться к исходному уровню. Маркерами неблагоприятного прогноза являются выявление при биопсии почки диффузных или очаговых инфильтратов и длительность ОИН более 3 недель [4, 114]. У 33 % пациентов возникает необходимость в проведении гемодиализа [4,15].

Профилактика. ОИН встречается редко, и, к сожалению, в настоящее время предикторы его развития не известны. Пациенту не следует повторно назначать препарат, который уже был причиной развития у него ОИН в прошлом, а также другой препарат из того же класса ЛС [4, 11].

Отдельные препараты, прием которых ассоциирован с развитием лекарственно-индуцированного ОИН

НПВС. Точные механизмы НПВС-индуцированного ОИН пока неизвестны, его развитие объясняют замедленной реакцией гиперчувствительности. Основными факторами, указывающими на этот механизм, являются длительное воздействие НПВС, низкая частота классических признаков гиперчувствительности и интерстициальный инфильтрат с преобладанием Т-лимфоцитов [115, 116]. Также обсуждается влияние метаболизма арахидоновой кислоты с образования лейкотриенов и их производных, активирующих Т-лимфоциты, что приводит к интерстициальной инфильтрации. После прекращения приема НПВС функция почек обычно восстанавливается [115, 117].

К факторам риска развития НПВС-индуцированного ОИН относят [115]: возраст (новорожденные

и пожилые люди), наличие заболеваний сердечно-сосудистой системы, печени, почек или хронических заболеваний вызывающих уменьшение объема циркулирующей крови, комбинацию НПВС с диуретиками и/или блокаторами ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС). Так, в исследовании T. Dreischulte et al. [118] участвовали почти 80000 пациентов, длительно принимающих НПВС, в том числе совместно с диуретиками и/или ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ). Было установлено, что комбинированная терапия по сравнению с монотерапией НПВС приводила к увеличению абсолютного риска ОПП в течение одного года [115, 118]. У пациентов группы риска механизм нефротоксичности связан с ингибированием биосинтеза простагландинов (ПГ), участвующих в поддержании почечного кровотока, в частности, ПГ E2 и ПГ E1 [115, 118-120].

Клинико-лабораторные симптомы. U. Ravnskov [19] описал следующие симптомы НПВС-индуцированного ОИН у пациентов, которые принимали препараты этого класса (фенопрофен, ибупрофен, диклофенак, АСК) в среднем 6 месяцев, – сыпь, эозинофилия, лихорадка. Пациенты имели минимальную протеинурию (<1 г в сутки), у всех была почечная недостаточность; при биопсии почек в 100 % случаев выявлены различные степени интерстициального или тубулоинтерстициального повреждения [19].

Первым и наиболее важным шагом в лечении НПВС – индуцированного ОИН является прекращение приема НПВС. У всех пациентов, продолжавших лечение НПВС, наблюдалось ухудшение функции почек, и, наоборот, за редким исключением, у всех пациентов после прекращения приема препарата-индуктора отмечалось ее улучшение [19].

Главными способами профилактики НПВС-индуцированного ОИН является более широкое использование немедикаментозных методов лечения (например, болевого синдрома) и/или применение альтернативных ЛС из других групп.

Ингибиторы протонной помпы (ИПП). В базе данных НЛР Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) имеется несколько сотен сообщений о развитии ОИН на фоне приема ИПП [99]. Распространенность ИПП-ассоциированного ОИН составляет 8 случаев на 10 000 человеко-лет [26, 83, 84, 85, 87, 121].

Клинические проявления ИПП-индуцированного ОИН были описаны N. Geevasinga et al. [83, 87], они включают лихорадку (44 % случаев), тошноту/рвоту (27 % случаев), слабость, недомогание (40 % случаев), кожную сыпь (8 %), в 12 % случаев симптоматика отсутствовала. При оценке лабораторных показателей частота выявления стерильной лейкоцитурii составила 84 %, протеинурии – 60 %, гематурии – 56 %, эозинофилии – 20 %, анемии – 44 %, эозинофилии – 36 %, лейкоцитоза – 16 % [83].

Для своевременного лечения ИПП-индуцированного ОИН необходимы его ранняя диагностика и немедленная отмена препарата, повторное назначение ИПП, в том числе другого ЛС из данного класса, не рекомендуется [83, 85]. При нарушении водного и электролитного гомеостаза, показа инфузионная терапия. Неконтролируемая гиперкалиемия, прогрессирующая азотемия и нарастание интоксикационного синдрома являются показаниями для гемодиализа [83, 84, 94, 95].

Специальные меры профилактики не разработаны.

Антибиотико-индуцированный ОИН. Антибиотико-индуцированный ОИН в подавляющем большинстве случаев ассоциирован с приемом β-лактамов и/или цефалоспоринов, но описаны случаи его развития и на фоне применения и других антибиотиков (табл.). Среди конкретных препаратов данной группы особого внимания в плане риска развития лекарственно-индуцированного ОИН заслуживает цефепим – цефалоспорин четвертого поколения, который очень широко используется в клинической практике. Хотя в целом частота НЛР на фоне его приема незначительна, описаны случаи цефепим-индуцированного ОИН [38]. Частые проявления ОИН (боль в боку, гематурия и периферические отеки) в случае цефепим-индуцированного ОИН присутствуют в < 25 % случаев [38, 113, 122]. Механизм нефротоксичности цефепима объясняют тем, что, во-первых, он сам по себе действует как гаптен, вызывая, таким образом, замедленную реакцию гиперчувствительности в почечной интерстиции; во-вторых, медленный метаболизм цефепима, возможно, приводит к кумулятивному накоплению N-метилпирролидина (активный метаболит), который, как известно, нефротоксичен, что было установлено в экспериментальных исследованиях на лабораторных животных [38, 101, 104, 123]. Клиническая картина цефепим-индуцированного ОИН соответствует таковой при других его вариантах (см. раздел «Клиническая картина, диагностика и дифференциальная диагностика»), на ранних этапах лечения цефепимом имеют место такие неспецифические симптомы как недомогание и нарушение вкуса [38].

Главным звеном успешного лечения цефепим-индуцированного ОИН является отмена препарата. Эффективность назначения ГКС при цефепим-ассоциированном ОИН вызывает определенные сомнения, так как рекомендации его использования основаны на результатах небольших, нерандомизированных исследований. При этом результаты этих исследований весьма противоречивы. В то время как некоторые ретроспективные и неконтролируемые исследования показали преимущество раннего назначения ГКС в предотвращении интерстициального фиброза, в других никаких преимуществ их приема не наблюдалось [38, 124, 125].

Профилактика индуцированного цефепимом ОИН заключается в обязательном мониторинге биохимических параметров, отражающих функцию почек, у пациентов, которые получают курс лечения этим антибиотиком, так как признаки и симптомы ОИН могут быть в первые дни развития данного заболевания могут быть весьма незначительными [38].

Антикоагулянты [62, 126-131]. Хорошо известно, что варфарин может вызывать развитие так называемой варфарин-индуцированной нефропатии [132-134]. Так, S. V. Brodsky et al. [132] проанализировали более 5 тыс. случаев ОПП, и среди них выявили 9, в которых развитие ОПП было ассоциировано с приемом варфарина. В 2013 г. M. Ryan et al. [134] описали механизм развития, антикоагулянт-ассоциированной нефропатии. На фоне приема варфарина, также как и других антикоагулянтов, описаны разные клинико-морфологические фенотипы ОПП, в том числе и ОИН [133].

В последние несколько лет значительно увеличилось использование прямых пероральных антикоагулянтов (ПОАК) [134] и стали накапливаться данные по выявлению случаев развития ОИН на фоне их применения. В настоящее время имеется описание клинических случаев развития лекарственно-индуцированного ОИН, подтвержденного гистологическим исследованием биоптатов, на фоне приема дабигатрана [126], апиксабана [128] и ривароксабана [97, 129].

Согласно этим единичным описаниям, классические клинические симптомы ОИН в большинстве случаев отсутствовали или были выражены минимально, особенно в дебюте заболевания. Обращает на себя внимание частое наличие неспецифических симптомов – слабость, усталость, одышка, потеря веса. В отдельных случаях клинические проявления ОИН включали лихорадку, эозинофилию и сыпь [97, 128, 135]. Симптомы дебютировали обычно через 2-3 недели после инициации терапии ПОАК, в одном случае имело место более раннее начало заболевания – через 1 неделю [97], но также имеется описание случая с дебютом клинических симптомов через 6 месяцев после начала лечения дабигатраном [128]. В описанных клинических случаях ОИН развился у пациентов пожилого и старческого возраста и/или с наличием ХБП, эти факторы можно рассматривать как потенциальные факторы риска развития ПОАК-индуцированного ОИН. Во всех случаях ПОАК-индуктор был отменен и была иницирована терапия ГКС, что привело к восстановлению функции почек в течение нескольких недель [97, 126, 128, 129], в одном случае потребовалось назначение гемодиализа [129]. С учетом полученных на сегодняшний день данных, представляется необходимым дальнейшее изучение проблемы ПОАК-индуцированного ОПП с целью разработки алгоритмов его ранней диагностики, лечения и профилактики.

Следует отметить, что, хотя случаи развития лекарственно-индуцированного ОИН и ОПП на фоне приема ПОАК уже описаны, все же риск их развития ниже, чем при применении варфарина. В этой связи представляет особый интерес исследование Y.-H. Chan et al. [136], в котором авторы сравнивали риск развития ОПП на фоне приема варфарина и ПОАК (апиксабан, дабигатран, ривароксабан). В это ретроспективное когортное исследование были включены данные пациентов из национального регистра: как с ХБП принимающие апиксабан (1507 пациентов), дабигатран (3200), ривароксабан (5765) и варфарин (4227), так и пациенты без ХБП, получающие апиксабан (4368), дабигатран (16 945), ривароксабан (22 301) и варфарин (16 908). При анализе результатов было обнаружено, что прием всех 3 ПОАК был ассоциирован со статистически значимо более низким риском ОПП по сравнению с варфарином, как для группы больных без ХБП (отношение рисков (ОР) 0,65, [95 % доверительный интервал (95 % ДИ) 0,60-0,72] для апиксабана; 0,68 (95 % ДИ 0,64-0,74) для дабигатрана; 0,73 (95 % ДИ 0,68-0,79) для ривароксабана), так и для группы пациентов с ХБП (ОР 0,50 (95 % ДИ 0,45-0,56) для апиксабана; 0,54 (95 % ДИ 0,49-0,59) для дабигатрана; 0,53 [95 % ДИ 0,49-0,58] для ривароксабана). Среди пациентов, принимающих ПОАК и варфарин, были выявлены группы риска развития ОПП: пациенты старших возрастных групп (65-74 года) с застойной сердечной недостаточностью, артериальной гипертензией, сахарным диабетом, инсультом или транзиторной ишемической атакой в анамнезе, пациенты с сосудистыми заболеваниями, женщины [136].

Ингибиторы иммунных контрольных точек (иИКТ). В последние десятилетия было синтезировано и введено в клиническую практику очень большое количество противоопухолевых препаратов разных классов. Широкое их использование в течении ряда лет привело к тому, что стали накапливаться описания клинических случаев развития ОИН на фоне их применения, подтвержденного при гистологическом исследовании биопсий почек. ОИН ассоциирован с использованием ряда противоопухолевых препаратов из разных классов (табл.): ифосфамида, карбоплатина, доксорубицина, леналидомида и др. [68-81].

Лекарственно-индуцированный ОИН является одним из самых частых фенотипов лекарственно-индуцированного поражения почек при применении ингибиторов иммунных контрольных точек (иИКТ) [137]. В патогенезе развития ОИН, ассоциированного с приемом иИКТ, преобладает аллегрический механизм, но он может протекать в том числе и с развитием ГИН вследствие активации клеточного иммунитета. Клинические проявления, помимо симптомов ОПП, включают лихорадку, кожный зуд и гиперэозинофилию [68-81]. При обследовании пациентов с ОИН,

ассоциированного с применением иИКТ, примерно в половине случаев выявляют лейкоцитурию [137].

Ведение пациентов. Так как развитие ОИН у онкологических пациентов часто обусловлено совокупностью различных факторов, в частности, часто встречается одновременное использование нескольких нефротоксических препаратов, а также негативное влияние на функцию почек оказывает имеющееся у больного онкологическое заболевание, М. Е. Sise et al. [137] предложили алгоритм ведения пациентов, у которых на фоне терапии иИКТ развивается ОПП. Авторы рекомендуют обязательное измерение исходного уровня креатинина (перед началом применения иИКТ), и контроль его уровня перед каждым новым циклом терапии. Если у пациента возникает клиническая картина ОПП, то лечение следует продолжить в ОРИТ. При этом необходимо тщательное комплексное обследование пациента для исключения других потенциальных причин ОПП, таких, как инфекция, обезвоживание, обструкция мочевыводящих путей, воздействие других нефротоксичных ЛС.

При развитии иИКТ-ассоциированного ОПП М. Е. Sise et al. [137] предлагают использовать модифицированные критерии The Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) для градации степени тяжести НЛР со стороны почек. В соответствии с данными степенями тяжести и основываясь на существующих в настоящее время рекомендациях, целесообразен следующий алгоритм ведения таких больных [137, 139-141]:

- 1 степень: повышение креатинина $> 1,5$ раз по сравнению с верхней границей нормы (ВГН), протеинурия 1+, суточная протеинурия < 1 г в сутки. Необходимо контролировать мониторировать креатинин и уровень протеинурии, исключить другие, неиммунные причины развития ОПП. Следует отменить все потенциально нефротоксичные ЛС и назначить адекватную гидратационную терапию.
- 2 степень: креатинин превышает ВГН в $> 1,5-3$ раза, уровень креатинина увеличен в $> 1,5-3$ раза по сравнению с исходным, протеинурия 2+ и 3+, суточная протеинурия 1,0-3,5 г в сутки. Терапию иИКТ следует прервать. Рекомендуется рассмотреть возможность госпитализации пациента для проведения внутривенной гидратационной терапии. Также как при 1 степени тяжести НЛР необходимо исключить другие, неиммунные причины развития ОПП и отменить все потенциально нефротоксичные ЛС. Рекомендуется проведение следующих серологических исследований: антинуклеарные антитела, антитела к двуспиральной, нативной ДНК, компоненты системы комплемента С3, С4, антитела к цитоплазме нейтрофилов, анализ на антитела к гепатитам В и С, антитела к ВИЧ. Следует

рассмотреть возможность биопсии почек, такой подход имеет, по мнению авторов, преимущество по сравнению с эмпирическим назначением ГКС. Тем не менее, в любом случае показано назначение преднизолона в дозе 1 мг/кг.

- 3 степень: креатинин превышает ВГН в $> 3-6$ раза, уровень креатинина увеличен > 3 раз по сравнению с исходным, протеинурия 4+, суточная протеинурия 3,5 г в сутки. Необходима госпитализация пациента для проведения внутривенной гидратационной терапии. В остальной тактика ведения соответствует таковой при 2 степени тяжести НЛР.
- 4 степень: креатинин превышает ВГН в более, чем 6 раз или необходимость в проведении гемодиализа. Тактика ведения пациентов соответствует таковой при 3 степени тяжести НЛР. Кроме того, рекомендуется рассмотреть возможность пульс-терапии метилпреднизолоном в течение первых 3 дней с последующим переходом на пероральный прием преднизолона в дозе 1 мг/кг.
- 5 степень тяжести – смерть пациента.

Следует отметить, что для ОИН не характерна массивная протеинурия, поэтому в основном при определении степени тяжести НЛР авторы рекомендуют ориентироваться на уровень креатинина, с которым коррелируют и другие клинические проявления ОИН [137]. В целом, умеренная степень выраженности НЛР со стороны почек – это 1 и 2 степени, тяжелые НЛР – 3 и 4 степени, летальный исход соответствует 5 стадии [137].

Продолжительность терапии ГКС и темпы снижения их дозы окончательно не установлены. Авторы, основываясь на своем личном опыте, рекомендуют назначать преднизолон в дозе 1 мг/кг (до 60 мг/сутки) в течение первой недели [137]. Если на фоне такой терапии уровень креатинина быстро уменьшается (в идеале до уровня, соответствующего 1 степени тяжести), возможно еженедельное снижение суточной дозы на 10 мг один раз в неделю, таким образом, курс лечения преднизолоном соответствует примерно 2 месяцам. Если же уровень креатинина на фоне первой недели лечения максимальными дозами ГКС снижается более медленными темпами, то представляется целесообразным отсрочить снижение дозы ГКС еще на одну неделю. В целом, авторы рекомендуют прием максимальных доз ГКС до того момента, когда уровень креатинина будет соответствовать 1 степени тяжести НЛР [137].

Консультация нефролога показана в следующих ситуациях [137]:

- 1) НЛР ≥ 2 степени тяжести,
- 2) рецидив ОПП любой степени тяжести,
- 3) необходимость исключения других причин ОПП и/или подозрение на наличие недиагностированного ранее заболевания почек.

М. Е. Sise et al. [137] резюмируют на основании своего опыта, что, в случае раннего начала терапии ГКС, у большинства пациентов на фоне данной терапии наблюдается улучшение функции почек. Однако, у части больных эффект от назначения ГКС отсутствует или выражен минимально, также встречаются случаи рецидива ОИН при снижении дозы ГКС. В таких случаях необходимо назначение дополнительных ЛС из группы иммунодепрессантов [137]. Поскольку в настоящее время отсутствуют какие-либо рекомендации на этот счет, авторы считают, что выбор подобного ЛС должен быть строго индивидуален в каждом конкретном случае. Сами авторы сообщают об успешном применении в данной клинической ситуации инфликсимаба у пациента с сопутствующим язвенным колитом [137]. Также в литературе имеются сообщения об эффективном применении при стероидорезистентном лекарственно-индуцированном ОИН микофенолата мофетила – иммунодепрессанта, используемого в трансплантологии для профилактики острого отторжения органа и лечение отторжения аллогенного трансплантата в сочетании с циклоспорином и глюкокортикоидами) [138].

Очень важным является вопрос о возобновлении терапии иИКТ после развития лекарственно-индуцированного ОИН. Окончательного мнения на данный счет не существует, вопрос должен решаться в каждом конкретном случае индивидуально, мультидисциплинарной командой с обязательным участием онколога и нефролога, необходимо учитывать показания/противопоказания к назначению иИКТ, предполагаемый эффект от их назначения с учетом прогнозируемой продолжительности жизни больного и, конечно, риска повторного развития лекарственно-индуцированного ОИН. Высокий риск рецидива лекарственно-индуцированного ОИН имеет место у пациентов, у которых на фоне терапии ГКС не произошло снижение уровня креатинина до исходных значений или, по крайней мере, до 1 степени тяжести НЛР, у тех пациентов, у которых снижение креатинина потребовало большей длительности курса терапии ГКС (> 30 дней) и у тех больных, у которых исходно присутствует хроническая почечная недостаточность [137]. В любом случае повторное назначение иИКТ рекомендуется только под наблюдением нефролога, мониторировать уровень креатинина в таких случаях рекомендуется не реже 1 раза в неделю в течение первых нескольких месяцев после возобновления терапии иИКТ [137]. В тех случаях, когда креатинин возрастает в $\geq 1,5$ раза, по сравнению с новым исходным уровнем (уровень креатинина перед повторным назначением иИКТ), терапию иИКТ следует прервать и возобновить прием ГКС [137]. В настоящее время отсутствуют данные о превентивном назначении ГКС при репрескрайбинге иИКТ после развившегося лекарственно-индуцированного ОИН.

К сожалению, специфические меры профилактики ОИН, ассоциированного с применением иИКТ не разработаны. Рекомендуется регулярный мониторинг уровня креатинина, что позволит спрогнозировать возможное развитие ОИН и подобрать оптимальную тактику его лечения.

Заключение

Таким образом, проблема лекарственно-индуцированных заболеваний, в частности лекарственно-индуцированного ОИН, диктует необходимость понимания механизмов влияния различных ЛС на функцию почек, поскольку прием многих из них может приводить к развитию ОПП. Необходимо также учитывать возможное взаимодействие ЛС между собой, помнить о кумулятивном эффекте, знать и применять на практике методы оценки безопасности применения конкретных ЛС. В конечном счете необходимо стремиться к использованию оптимальной схемы фармакотерапии с позиций как эффективности, так и риска развития НЛР.

Литература / References

1. Клинические рекомендации по диагностике и лечению острого тубулоинтерстициального нефрита (проект) [http://nonr.ru/wp-content/uploads/2013/11\[Clinical guidelines for the diagnosis and treatment of acute tubulointerstitial nephritis \(project\) \(In Russian\)\].](http://nonr.ru/wp-content/uploads/2013/11[Clinical%20guidelines%20for%20the%20diagnosis%20and%20treatment%20of%20acute%20tubulointerstitial%20nephritis%20(project)%20(In%20Russian)].http://nonr.ru/wp-content/uploads/2013/11) <http://nonr.ru/wp-content/uploads/2013/11>
2. Rossert J. Drug-induced acute interstitial nephritis. *Kidney International*. 2001; (60):804–817
3. Tubulointerstitial Nephritis. Navin Jaipaul, MD, MHS, Loma Linda University School of Medicine. <https://www.msmanuals.com/professional/genitourinary-disorders/tubulointerstitial-diseases/tubulointerstitial-nephritis>
4. Tisdale JE, Miller DA. Drug Induced Diseases: Prevention, Detection, and Management. 3rd Ed. Bethesda, Md.: American Society of Health-System Pharmacists; 2018.
5. Постников СС, Грацианская АН, Костылева МН. Лекарственные поражения почек. *Педиатрия* 2016; 95(4):67-173. [Postnikov SS, Gratsianskaya AN, Kostyleva MN. Drug lesions of the kidneys. *Pediatrics* 2016; 95(4):67-173. (In Russian)]
6. Choudhury D, Ahmed Z. Drug-associated renal dysfunction and injury. *Nature clinical practice. Nephrology*. 2006;2(2):80-91. DOI: 10.1038/ncpneph0076
7. Pannu N, Nadim MK. An overview of drug-induced acute kidney injury. <http://www.area-c54.it/public/overview-of-drug-induced-acute-kidney-injury>.
8. Кетова ГГ, Ильичева ОЕ, Коротков ЮВ. Гентамицин: интерстициальный нефрит. *Безопасность лекарств*. 1998; (3): 15–16. [Ketova GG, Il'icheva OE, Korotkov YuV. Gentamycin: interstitial nephritis. *Drug Safety*. 1998; 3: 15–16. (In Russian)]

9. Myers RP, McLaughlin K, Hollomby DJ. Acute interstitial nephritis due to omeprazole. *American Journal of Gastroenterology*. 2001;96(12):3428-3431. DOI: 10.1111/j.1572-0241.2001.05345.x
10. Nast CC. Medication-Induced Interstitial Nephritis in the 21st Century. *Advances in chronic kidney disease*. 2017;24(2):72-79. DOI: 10.1053/j.ackd.2016.11.016
11. Смирнов АВ, Добронравов ВА, Румянцев АШ, Каюков ИГ. Острое повреждение почек. М.: ООО «Издательство «Медицинское информационное агентство», 2015. 488 с. [Smirnov AV, Dobronravov VA, Romyantsev ASH, Kayukov IG. Acute kidney injury. M.: LLC Publishing House Medical Information Agency, 2015. 488 p. (In Russian)]
12. Muriithi AK, Leung N, Valeri AM. Biopsy-proven acute interstitial nephritis, 1993-2011: a case series. *American Journal of Kidney Diseases: the Official Journal of the National Kidney Foundation*. 2014;64(4):558-566. DOI:10.1053/j.ajkd.2014.04.027
13. Paller MS. Drug-induced nephropathies. *The Medical clinics of North America*. 1990;(74):909-17. DOI: 10.1016/s0025-7125(16)30525-9
14. Bendz H: Kidney function in lithium-treated patients. *Acta Psychiatrica Scandinavica*. 1983;(68):303-324. DOI: 10.1111/j.1600-0447.1983.tb07012.x
15. Praga M, Sevillano A, Aunon P, Gonzalez E. Changes in the aetiology, clinical presentation and management of acute interstitial nephritis, an increasingly common cause of acute kidney injury. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association – European Renal Association*. 2015; (30):1472-1479. DOI: 10.1093/ndt/gfu326
16. Bailey JR, Trott SA, Philbrick JT. Ciprofloxacin-induced acute interstitial nephritis. *American Journal of Nephrology*. 1992; (12):271-273. DOI: 10.1159/000168458
17. Rosenfeld J, Gura V, Boner G. Interstitial nephritis with acute renal failure after erythromycin. *British Medical Journal (Clinical research ed.)*. 1983; (286):938-939. DOI: 10.1136/bmj.286.6369.938
18. Jensen HV, Holm J, Hemmingsen L, Thiesen S, Andersen J. Urinary excretion of albumin and retinol-binding protein in lithium-treated patients. *Acta psychiatrica Scandinavica*. 1988;78(3):375-378. DOI: 10.1111/j.1600-0447.1988.tb06351.x. (2007)
19. Ravnskov U. Glomerular, tubular and interstitial nephritis associated with non-steroidal antiinflammatory drugs. Evidence of a common mechanism. *British Journal of Clinical pharmacology* 1999; 47(2): 203–210. DOI:10.1046/j.1365-2125.1999.00869.x
20. Hoffman EW. Phenytoin-induced interstitial nephritis. *Southern Medical Journal*. 1981;(74):1160-1161. DOI: 10.1097/00007611-198109000-00041
21. Baldwin D.S., Levine B.B., McCluskey R.T., Gallo G.R. Renal failure and interstitial nephritis due to penicillin and methicillin. *The New England Journal of Medicine*. 1968; (279): 1245-1252. DOI: 10.1056/NEJM196812052792302
22. Ruffenach SJ, Siskind MS, Lien YH. Acute interstitial nephritis due to omeprazole. *The American Journal of Medicine*. 1992; (93):472-3. DOI: 10.1016/0002-9343(92)90181-a
23. Muthukumar T, Jayakumar M, Fernando EM, Muthusethupathi MA. Acute renal failure due to rifampicin: a study of 25 patients. *American Journal of Kidney Diseases: the official journal of the National Kidney Foundation*. 2002;40(4):690-696. DOI: 10.1053/ajkd.2002.35675
24. Magil AB, Ballon HS, Cameron EC, Rae A. Acute interstitial nephritis associated with thiazide diuretics. Clinical and pathologic observations in three cases. *The American Journal of Medicine*. 1980;69(6):939-43. DOI: 10.1016/s0002-9343(80)80023-4
25. Lin CY, Chiang H. Sodium-valproate-induced interstitial nephritis. *Nephron*. 1988;48(1):43-6. DOI: 10.1159/000184867
26. Simpson IJ, Marshall MR, Pilmore H, Manley P, Williams L, Thein H, Voss D. Proton pump inhibitors and acute interstitial nephritis: report and analysis of 15 cases. *Nephrology (Carlton)*. 2006;11(5):381-5. DOI: 10.1111/j.1440-1797.2006.00651.x
27. Asai A, Katsuno T, Yamaguchi M, Iwagaitu S, Nobata H, Kinashi H, Kitamura H, Banno S, Ito Y. Rabeprazole-induced acute interstitial nephritis. *Nephrology (Carlton)*. 2005; (10): 7-9. DOI: 10.1007/s13730-019-00437-w
28. Carboplatin-related acute interstitial nephritis in a patient with pancreatic neuroendocrine tumor. *CEN case reports*. 2020; 9(2):114-121. DOI: 10.1007/s13730-019-00437-w
29. Asai A, Katsuno T, Yamaguchi M. Carboplatin-related acute interstitial nephritis in a patient with pancreatic neuroendocrine tumor. *CEN case reports*. 2020;9(2):114-121. DOI:10.1007/s13730-019-00437-w
30. Perazella MA. Diagnosing drug-induced AIN in the hospitalized patient: A challenge for the clinician. *Clinical Nephrology* 2014; 81(6):381-388. DOI 10.5414/CN108301
31. Острый тубулоинтерстициальный нефрит. Клинические рекомендации. 2016 [Acute tubulointerstitial nephritis. Clinical guidelines. 2016 (In Russian)] https://medi.ru/klinicheskie-rekomendatsii/ostryj-tubulointerstitsialnyj-nefrit_14148/#cslm_anch
32. Woodruff AE, Meaney CJ, Hansen EA, Prescott GM. Azithromycin-Induced, Biopsy-Proven Acute Interstitial Nephritis in an Adult Successfully Treated with Low-Dose Corticosteroids. *Pharmacotherapy*. 2015;35(11):e169-e174. DOI:10.1002/phar.1660
33. Tintillier M, Kirch L, Almpanis C, Cosyns JP, Pochet JM, Cuvelier C. Telithromycin-induced acute interstitial nephritis: a first case report. *American Journal of Kidney Diseases : the official journal of the National Kidney Foundation*. 2004;44(2):e25-e27. DOI:10.1053/j.ajkd.2004.04.045

34. Moledina DG, Perazella MA. Drug-Induced Acute Interstitial Nephritis. *Clinical journal of the American Society of Nephrology: CJASN*. 2017;12(12):2046-2049. DOI:10.2215/CJN.07630717
35. Chowdry AM, Azad H, Mir I, Najjar MS., Ashraf BM, Muzafar WM, Ahmed WI. Drug-induced acute interstitial nephritis: Prospective randomized trial comparing oral steroids and high-dose intravenous pulse steroid therapy in guiding the treatment of this condition. *Saudi journal of kidney diseases and transplantation: an official publication of the Saudi Center for Organ Transplantation, Saudi Arabia*. 2018;29(3):598-607. DOI:10.4103/1319-2442.235171
36. Farid S, Mahmood M, Abu Saleh OM, Hamadah A, Nasr SH, Garrigos ZE, Leung N, Sohail MR. Clinical Manifestations and Outcomes of Fluoroquinolone-Related Acute Interstitial Nephritis. *Mayo Clinic proceedings*. 2018;93(1):25-31. DOI:10.1016/j.mayocp.2017.08.024 Saira Farid, Maryam Mahmood, Omar M. Abu Saleh,
37. Goli R, Mukku KK, Raju SB, Uppin MS. Acute Ciprofloxacin-Induced Crystal Nephropathy with Granulomatous Interstitial Nephritis. *Indian Journal of Nephrology*. 2017;27(3):231-233. DOI:10.4103/0971-4065.200522
38. Mac K, Chavada R, Paull S, Howlin K, Wong J. Cefepime induced acute interstitial nephritis--a case report. *BMC nephrology*. 2015;(16):15. DOI:10.1186/s12882-015-0004-x
39. Сигитова ОН, Архипов ЕВ. Тубулоинтерстициальный нефрит. Лекции. Ж.: *Вестник современной клинической медицины*. 2010;3(3): 45-49. [Sigitova ON, Arkhipov EV. Tubulointerstitial nephritis. *Lectures. J.: Bulletin of modern clinical medicine*. 2010; 3(3): 45-49 (In Russian)]
40. Viero RM, Cavallo T. Granulomatous interstitial nephritis. *Human Pathology*.1995; (26): 1347-1353. DOI: 10.1016/0046-8177(95)90300-3
41. Naidu GD, Ram R, Swarnalatha G, Uppin M, Prayaga AK, Dakshinamurthy KV. Granulomatous interstitial nephritis: our experience of 14 patients. *Indian Journal of Nephrology*. 2013; (23): 415-418. DOI: 10.4103/0971-4065.120336
42. Javaud N, Belenfant X, Stirnemann J, Laederich J, Ziol M, Callard P, Ronco P, Rondeau E, Fain O. Renal granulomatoses: a retrospective study of 40 cases and review of the literature. *Medicine (Baltimore)* 2007; 86(3): 170-180. DOI: 10.1097/MD.0b013e3180699f55
43. Namagondlu G, Low SE, Seneviratne R, Banerjee A. Acute renal failure from nitrofurantoin-induced acute granulomatous interstitial nephritis. *QJM : monthly journal of the Association of Physicians*. 2010; (103): 49-52. DOI: 10.1093/qjmed/hcp146
44. Enriquez R, Cabezuelo JB, Gonzalez C. Granulomatous interstitial nephritis associated with hydrochlorothiazide/amiloride. *American Journal of Nephrology*. 1995; (15): 270-273. DOI: 10.1159/000168845
45. Ogura M, Kagami S, Nakao M, Kono M, Kanetsuna Y, Hosoya T. Fungal granulomatous interstitial nephritis presenting as acute kidney injury diagnosed by renal histology including PCR assay. *Clinical Kidney Journal*. 2012; (5): 459-462. DOI: 10.1093/ckj/sfs103
46. David VG, Korula A, Choudhrie L, Michael JS, Jacob S, Jacob CK, John GT. Cryptococcal granulomatous interstitial nephritis and dissemination in a patient with untreated lupus nephritis. *Nephrology, Dialysis, Transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*. 2009; (24): 3243-3245. DOI: 10.1093/ndt/gfp293
47. Hotta K, Fukasawa Y, Sasaki H, Seki T, Togashi M, Harada H. Granulomatous tubulointerstitial nephritis in a renal allograft: three cases report and review of literature. *Clinical Transplantation*. 2012; 26 (24): 70-75. DOI: 10.1111/j.1399-0012.2012.01643.x
48. Ozdemir BH, Sar A, Uyar P, Surena D, Demirhana B, Haberal M . Posttransplant tubulointerstitial nephritis: clinicopathological correlation. *Transplantation Proceedings*. 2006; 38(2): 466-469. DOI:10.1016/j.transproceed.2005.12.050
49. Meehan SM, Josephson MA, Haas M. Granulomatous tubulointerstitial nephritis in the renal allograft. *American Journal of Kidney Diseases: the official journal of the National Kidney Foundation* 2000; (36): E27. DOI: 10.1053/ajkd.2000.17735
50. Aminiafshar S, Alimagham M, Abbasi F, Fardkhani SK. Acute interstitial nephritis associated with rifampicin therapy. *Saudi journal of kidney diseases and transplantation : an official publication of the Saudi Center for Organ Transplantation, Saudi Arabia*. 2009;20(6):1079-1080.
51. Alivannis P, Aperis G, Lambrianou F, Zervos A, Palioras C, Karvouniaris N, Arvanitis A. Reversal of refractory sulfasalazine-related renal failure after treatment with corticosteroids. *Clinical Therapeutics*. 2010;32(11):1906-1910. DOI:10.1016/j.clinthera.2010.10.002
52. Salazar MN, Matthews M, Posadas A, Ehsan M, Graeber C. Biopsy proven interstitial nephritis following treatment with vancomycin: a case report. *Connecticut Medicine*. 2010;74(3):139-141.
53. Stone WJ, Waldron JA, Dixon JH Jr, Primm RK, Horn RG. Acute diffuse interstitial nephritis related to chemotherapy of tuberculosis. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 1976;10(1):164-172. DOI:10.1128/aac.10.1.164
54. Chau K, Yong J, Ismail K, Griffith N, Liu M, Makris A. Levetiracetam-induced severe acute granulomatous interstitial nephritis. *Clinical Kidney journal* 2012; 5(3): 234-236. DOI: 10.1093/ckj/sfs023
55. Eguchi E, Shimazu K, Nishiguchi K, Yorifuji S, Tanaka A, Kuwahara T. Granulomatous interstitial nephritis associated with atypical drug-induced hypersensitivity syndrome induced by carbamazepine. *Clinical and Experimental Nephrology* 2012; 16(1), 168-172. DOI: 10.1007/s10157-011-0531-0

56. Mignon F, Méry JP, Mougenot B, Ronco P, Roland J, Morel-Maroger L. Granulomatous interstitial nephritis. *Advances in Nephrology from the Necker Hospital*. 1984;(13):219–245.
57. Viero RM, Cavallo T. Granulomatous interstitial nephritis. *Human Pathology*. 1995;(26):1347–1353. DOI: 10.1016/0046-8177(95)90300-3
58. Bijol V, Mendez GP, Nosé V, Rennke HG. Granulomatous interstitial nephritis: a clinicopathologic study of 46 cases from a single institution. *International Journal of Surgical Pathology*. 2006;(14):57–63. DOI: 10.1177/106689690601400110
59. Joss N, Morris S, Young B, Geddes C. Granulomatous interstitial nephritis. *Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN*. 2007;(2):222–230. DOI: 10.2215/CJN.01790506
60. Leowattana W. Antiviral Drugs and Acute Kidney Injury (AKI). *Infectious Disorders Drug Targets*. 2019;19(4):375–382. DOI:10.2174/1871526519666190617154137
61. Rho M, Perazella MA. Nephrotoxicity associated with antiretroviral therapy in HIV-infected patients. *Current Drug Safety*. 2007;2(2):147–154. DOI:10.2174/157488607780598269
62. Leven C, Hudier L, Picard S, Longuet H, Lorcy N, Cam G, Z Boukerroucha, Dolley-Hitze T, Le Cacheux Ph, Halimi J-M, Le Gall E C, Hanrotel-Saliou C, Arreule A, Massad M, Duveau A, Couvrat-Desvergnés G, Renaudineau E. Médicaments à l'origine d'insuffisances rénales aiguës allergiques en France en 2013 [Prospective study of drug-induced interstitial nephritis in eleven French nephrology units]. *La Presse Médicale*. 2014;43(11):e369–e376. DOI:10.1016/j.lpm.2014.03.032
63. Ejaz AA, Fitzpatrick PM, Haley WE, Wasiluk A, Durkin AJ, Zachariah PK. Amlodipine besylate induced acute interstitial nephritis. *Nephron*. 2000;85(4):354–356. DOI:10.1159/000045688
64. Abadín JA, Durán JA, Pérez de León JA. Probable diltiazem-induced acute interstitial nephritis. *The Annals of Pharmacotherapy*. 1998;32(6):656–658. DOI:10.1345/aph.17254
65. Smith WR, Neill J, Cushman WC, Butkus DE. Captopril-associated acute interstitial nephritis. *American Journal of Nephrology*. 1989;9(3):230–235. DOI:10.1159/000167970
66. Cumming A. Acute renal failure and interstitial nephritis after clofibrate treatment. *British Medical Journal* 1980; 281(6254):1529–1530. DOI: 10.1136/bmj.281.6254.1529-a
67. Heap GA, So K, Weedon M, Edney N, Bewshea C, Singh A, Annese V, Beckly J, Buurman D, Chaudhary R, Cole AT, Cooper SC, Creed T, Cummings F, de Boer NK, D'Inca R, D'Souza R, Daneshmend TK, Delaney M, Dhar A, Direkze N, Dunckley P, Gaya DR, Geary R, Gore S, Halfvarson J, Hart A, Hawkey CJ, Hoentjen F, Iqbal T, Irving P, Lal S, Lawrance I, Lees CW, Lockett M, Mann S, Mansfield J, Mowat C, Mulgrew CJ, Muller F, Murray C, Oram R, Orchard T, Parkes M, Phillips R, Pollok R, Radford-Smith G, Sebastian S, Sen S, Shirazi T, Silverberg M, Solomon L, Sturniolo GC, Thomas M, Tremelling M, Tsianos EV, Watts D, Weaver S, Weersma RK, Wesley E, Holden A, Ahmad T. Clinical Features and HLA Association of 5-Aminosalicylate (5-ASA)-induced Nephrotoxicity in Inflammatory Bowel Disease [published correction appears in *J Crohn's Colitis*. 2017;11(12):1509]. *Journal of Crohn's and colitis*. 2016;10(2):149–158. DOI:10.1093/ecco-jcc/jjv219
68. Perazella MA. Update on the renal effects of anticancer agents. *Journal of Onco-Nephrology*. 2017;1(3):170–178. DOI: 10.5301/jo-n.5000026
69. Onco-Nephrology. Elsevier 2020, Ed K Finkel, M Perazella, E Cohen. Section 4. Chemotherapy and Radiation Related Kidney Diseases, 127–196.
70. Wanchoo R, Ramirez CB, Barrientos J, Jhaveri KD. Renal involvement in chronic lymphocytic leukemia. *Clinical Kidney Journal*. 2018;11(5):670–680. DOI:10.1093/cjk/sfy026
71. Sash M, Perazella M.A. AKI in multiple myeloma: paraproteins, metabolic disturbances, and drug toxicity. *Journal of Onco-Nephrology*. 2017;1(3):188–197. DOI: 10.5301/jo-n.5000030
72. Wanchoo R, Abudayyeh A, Doshi V, Edeani A, Glezerman IG, Monga D, Rosner M, Jhaveri KD. Renal Toxicities of Novel Agents Used for Treatment of Multiple Myeloma. *Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN*. 2017;(12):176–189. DOI: 10.2215/CJN.06100616
73. Izzedine H, Perazella MA. Anticancer Drug-Induced Acute Kidney Injury. *Kidney International Reports*. 2017;(2):504–514. DOI: 10.1016/j.ekir.2017.02.008
74. Saly DL, Perazella MA. The adverse kidney effects of cancer Immunotherapies. *Journal of Onco-Nephrology* 2018;2(2-3):56–68, DOI: 10.1177/2399369318808806
75. Mamlouk O, Abudayyeh A. Cancer immunotherapy and its renal effects. *Journal of Onco-Nephrology*. 2019; 3(3):151–159, DOI: 10.1177/2399369319866837
76. Hogan JJ, Markowitz GS, Radhakrishnan J. Drug-Induced Glomerular Disease: Immune-Mediated Injury. *Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN*. 2015;(10):1300–1310. DOI:10.2215/CJN.01910215
77. Radhakrishnan J, Perazella MA. Drug-Induced Glomerular Disease: Attention Required! *Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN*. 2015;(10):1287–1290. DOI: 10.2215/CJN.01010115
78. Rosner MH, Perazella MA. Acute Kidney Injury in Patients with Cancer. *The New England Journal of Medicine* 2017; (376):1770–1781. DOI: 10.1056/NEJMra1613984
79. Perazella MA, Sprangers B. AKI in Patients Receiving Immune Checkpoint Inhibitors. *Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN*. 2019;14(7):1077–1079. DOI: <https://doi.org/10.2215/CJN.02340219/>

80. Gill S, Maus MV, Porter DL. Chimeric antigen receptor T cell therapy: 25 years in the making. *Blood reviews*. 2016;30(3):157-167. DOI: 10.1016/j.blre.2015.10.003
81. Shirali AC, Perazella MA. Tubulointerstitial Injury Associated With Chemotherapeutic Agents. *Advances in Chronic Kidney Disease* 2014; 21(1):56-63. DOI: 10.1053/j.ackd.2013.06.010
82. Елисеева ТИ, Балаболкин ИИ. Аллергические реакции на лекарственные средства: современные представления (обзор). *Современные технологии в медицине*. 2016; 8 (1), 159-172. [TI Eliseeva, II Balabolkin. Allergic reactions to drugs: modern ideas (overview). *Modern technologies in Medicine*. 2016; 8 (1), 159-172. (In Russian)] DOI: 10.17691/stm2016.8.1.22
83. Дядык АИ, Куглер ТЕ. Почечная безопасность ингибиторов протонной помпы. *Архивъ внутренней медицины*. 2017; 7(6): 415-422. [Dyadyk AI, Kugler TE. Renal safety of proton pump inhibitors. *The Russian Archives of Internal Medicine*. 2017; 7(6): 415-422. (In Russian)] DOI: 10.20514/2226-6704-2017-7-6-415-422
84. Izzedine H, Guetin V. Drug-induced acute tubulointerstitial nephritis. *Oxford Textbook of Clinical Nephrology* (4 ed.) Section 4. Chapter 84: 679-686.
85. Moledina DG, Perazella MA. PPIs and kidney disease: from AIN to CKD. *Journal of Nephrology* 2016; (29): 611-616. DOI: 10.1007/s40620-016-0309-2
86. Baker R. Acute tubulointerstitial nephritis: overview. *Oxford Textbook of Clinical Nephrology* (4 ed.) 2016. Section 4; Chapter 83: 669-677.
87. Geevasinga N, Coleman PL, Webster AC, Rogger SD. Proton pump inhibitors and acute interstitial nephritis. *Clinical Gastroenterology and Hepatology: the Official Clinical Practice Journal of the American Gastroenterological Association*. 2006; 4(5): 597-604. DOI: 10.1016/j.cgh.2005.11.004
88. Brodsky S, Nadashy T. Acute and chronic tubulointerstitial nephritis. *Heptinstall's Pathology of the Kidney*. Ch. 25: 1111-1165.
89. Baker RJ, Pusey CD. The changing profile of acute tubulointerstitial nephritis. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association* 2004; (19): 8-11. DOI: 10.1093/ndt/gfg464
90. Kasiske BL, Keane WF. Laboratory assessment of renal biopsy. *Brenner and Rector's the Kidney* edited by Karl Skorecki. Elsevier, 10 edition. 2016: 1137-1174.
91. Walker P. The renal biopsy. *Archives of Pathology and Laboratory Medicine*. 2009; (133):181-188. DOI: 10.1043/1543-2165-133.2.181
92. Segerer S, Nelson PJ, Schlondorff D. Chemokines, chemokine receptors, and renal disease: from basic science to pathophysiologic and therapeutic studies. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN*. 2000;(11):152-176.
93. Kuroiwa T, Schlimgen R, Illei GG, McInnes IB, Boumpas DT. Distinct T cell/renal tubular epithelial cell interactions define differential chemokine production: implications for tubulointerstitial injury in chronic glomerulonephritides. *The Journal of Immunology*. 2000;164(6): 3323-3329. DOI: 10.4049/jimmunol.164.6.3323
94. Kelly C, Neilson E. Tubulointerstitial diseases. *Brenner and Rector's the Kidney* edited by Karl Skorecki. Elsevier, 10 edition. 2016; Chapter 36:1209-1230.
95. Krishnan N, Perazella MA. Drug-induced acute interstitial nephritis: pathology, pathogenesis, and treatment. *Iranian Journal of Kidney Diseases*. 2015;9(1):3-13.
96. Shah S, Carter-Monroe N, Atta MG. Granulomatous interstitial nephritis. *Clinical Kidney Journal*. 2015;8(5):516-523. DOI:10.1093/ckj/sfv053
97. Zafar F, Iqbal AM, Mubarak A, Rojas M, Muddasir S: Rivaroxaban-induced acute interstitial nephritis. *The American Journal of Case Reports*, 2019; (20): 1719-1722. DOI:10.12659/AJCR.917492
98. Raghavan R, Shawar S. Mechanisms of drug-induced interstitial nephritis. *Advances in Chronic Kidney Disease*. 2017; 24(2): 64-71. DOI: 10.1053/j.ackd.2016.11.004
99. Sampathkumar K, Ramalingam R, Prabakar A, Abraham A: Acute interstitial nephritis due to proton pump inhibitors. *Indian Journal of Nephrology*. 2013; (23): 304-307. DOI: 10.4103/0971-4065.114487
100. Gruchalla RS, Pirmohamed M: Antibiotic allergy. *The New England Journal of Medicine*, 2006; 354(6): 601-609. DOI: 10.1056/NEJMcp043986
101. Perazella MA, Markowitz GS: Drug-induced acute interstitial nephritis. *Nature reviews. Nephrology*. 2010; 6(8): 461-70. DOI: 10.1038/nrneph.2010.71
102. Hartmann JT, Knop S, Fels LM, van Vangerow A, Stolte H, Kanz L, Bokemeyer C. The use of reduced doses of amifostine to ameliorate nephrotoxicity of cisplatin/ifosfamide-based chemotherapy in patients with solid tumors. *Anticancer Drugs*. 2000; (11):1-6. DOI: 10.1097/00001813-200001000-00001
103. Buysen JG, Houthoff HJ, Krediet RT, Arisz L. Acute interstitial nephritis: a clinical and morphological study in 27 patients. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*. 1990;5(2):94-9. DOI: 10.1093/ndt/5.2.94
104. Neilson EG. Pathogenesis and therapy of interstitial nephritis. *Kidney International*. 1989;35(5):1257-70. DOI: 10.1038/ki.1989.118
105. Chang C, Gershwin ME. Drugs and autoimmunity—a contemporary review and mechanistic approach. *Journal of Autoimmunity*. 2010;34(3):266-275. DOI: 10.1016/j.jaut.2009.11.012
106. McCluskey RT, Colvin RB. Immunologic aspects of renal tubular and interstitial diseases. *Annual Review of Medicine*. 1978; (29): 191-203. DOI: 10.1146/annurev.me.29.020178.001203
107. Alexopoulos E. Drug-induced acute interstitial nephritis. *Renal Failure*. 1998; (20):809-19.

108. Magalhães-Costa P, Matos L, Chagas C. Chronic tubulointerstitial nephritis induced by 5-aminosalicylate in an ulcerative colitis patient: a rare but serious adverse event. *BMJ case reports*. 2015; bcr2014207928. DOI: 10.1136/bcr-2014-207928
109. Praga M, Gonzalez E. Acute interstitial nephritis. *Kidney International*. 2010;77(11): 956–961. DOI: 10.1038/ki.2010.89
110. Perazella MA. AKI in a hospitalized patient with cellulitis. *Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN*. 2013; (8): 658–664. DOI: 10.2215/CJN.09370912
111. Weber M, Braun B, Köhler H. Ultrasonic findings in analgesic nephropathy. *Nephron*. 1985;39(3):216–22. DOI: 10.1159/000183375
112. Pusey CD, Saltissi D, Bloodworth L, Rainford DJ, Christie JL. Drug associated acute interstitial nephritis: Clinical and pathological features and the response to high dose steroid therapy. *The Quarterly Journal of Medicine*. 1983;(52):194–211.
113. Rossert J. Drug-induced interstitial nephritis. *Kidney International*. 2001; (60):804–817. DOI: 10.1046/j.1523-1755.2001.060002804.x
114. Cameron JS. Allergic interstitial nephritis: clinical features and pathogenesis. *The Quarterly Journal of Medicine*. 1988; (250):97–115.
115. Lucas GNC, Leitão ACC, Alencar RL, Xavier RMF, Daher EF, Silva Junior GBD. Pathophysiological aspects of nephropathy caused by non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Jornal brasileiro de nefrologia*. 2019;41(1):124–130. DOI:10.1590/2175-8239-JBN-2018-0107
116. Burdmann EA, Lima EQ, Vieira JM, Júnior, Vidal EC. Nefropatia tóxica e tubulointerstitial. In: Riel-la MC, editor. *Princípios de Nefrologia e Distúrbios Hidreletrolíticos*. 6ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2018: 407–438.
117. Harirforoosh S, Asghar W, Jamali F. Adverse effects of nonsteroidal antiinflammatory drugs: an update of gastrointestinal, cardiovascular and renal complications. *Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*. 2013;(16):821–847. DOI: 10.18433/J3VW2F
118. Dreischulte T, Morales DR, Bell S, Guthrie B. Combined use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs with diuretics and/or renin-angiotensin system inhibitors in the community increases the risk of acute kidney injury. *Kidney International*. 2015;(88):396–403. DOI: 10.1038/ki.2015.101
119. Zhang X, Donnan PT, Bell S, Guthrie B. Non-steroidal anti-inflammatory drug induced acute kidney injury in the community dwelling general population and people with chronic kidney disease: systematic review and meta-analysis. *BMC Nephrology (BMC Nephrol)*. 2017;(18):256–268, DOI: 10.1186/s12882-017-0673-8
120. Hörl WH. Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs and the Kidney. *Pharmaceuticals (Basel, Switzerland)*. 2010;3(7):2291–2321. DOI: 10.3390/ph3072291
121. Sierra M. Systematic review: proton pump inhibitor-associated acute interstitial nephritis. *Alimentary Pharmacology and Therapeutics*. 2007; (26): 545–553. DOI: 10.1111/j.1365-2036.2007.03407.x
122. Michel DM, Kelly CJ. Acute interstitial nephritis. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN*. 1998;(9):506–515.
123. Malek DE, Malley LA, Slone TW, Elliott GS, Kennedy GL, Mellert W, Deckardt K, Gembardt C, Hildebrand B, Murphy SR, Bower DB, Wright GA. Repeated dose toxicity study (28 days) in rats and mice with N-methylpyrrolidone (NMP). *Drug and Chemical Toxicology*. 1997;20(1–2):63–77. DOI: 10.3109/01480549709011079
124. Koselj M, Kveder R, Bren AF, Rott T. Acute renal failure in patients with drug-induced acute interstitial nephritis. *Renal Failure*. 1993;15(1):69–72. DOI: 10.3109/08860229309065575
125. González E, Gutiérrez E, Galeano C, Chevia C, de Sequera P, Bernis C, Parra EG, Delgado R, Sanz M, Ortiz M, Goicoechea M, Quereda C, Olea T, Bouarich H, Hernández Y, Segovia B, Praga M; Grupo Madrileño De Nefritis Intersticiales. Early steroid treatment improves the recovery of renal function in patients with drug-induced acute interstitial nephritis. *Kidney International*. 2008;73(8):940–6. DOI: 10.1038/sj.ki.5002776
126. Patel S, Hossain MA, Ajam F, Patel M, Nakrani M, Patel J, Alhillan A, Hammada M, Alrefae A, Levitt M, Asif A. Dabigatran-Induced Acute Interstitial Nephritis: An Important Complication of Newer Oral Anticoagulation Agents. *Journal of Clinical Medicine Research*. 2018;10(10):791–794. DOI:10.14740/jocmr3569w
127. Basetty P, Keith B. A cautionary tale: dabigatran toxicity associated with allergic interstitial nephritis. *American Journal of Kidney Diseases*. 2013;61(4):B24.
128. Abdulhadi B, Mulki R, Goyal A, Rangaswami J. Novel oral anticoagulant and kidney injury: apixaban-related acute interstitial nephritis. *BMJ case reports*. 2017;2017:bcr2017221641. DOI:10.1136/bcr-2017-221641
129. Monahan RC, Suttorp MM, Gabreels B. A case of rivaroxaban-associated acute tubulointerstitial nephritis. *The Netherlands Journal of Medicine*. 2017;75(4): 169–171.
130. Kadiyala D, Brewster UC, Moeckel GW. Dabigatran induced acute kidney injury. Proceedings of the American Society of Nephrology Annual Meeting. 2012.
131. Escoli R, Santos P, Andrade S, Carvalho F. Dabigatran-Related Nephropathy in a Patient with Undiagnosed IgA Nephropathy. *Case Reports in Nephrology*. 2015;(2015):298261. DOI: 10.1155/2015/298261
132. Escoli R, Santos P, Andrade S, Carvalho F. Dabigatran-Related Nephropathy in a Patient with Undiagnosed IgA Nephropathy. *Case Reports in Nephrology*. 2015;(2015):298261. DOI: 10.1155/2015/298261
133. Golla A, R. Goli, Nagalla VK, Kiran BV, Raju DSB, Uppin MS. *Indian Journal of Nephrology*.

Warfarin-related Nephropathy. 2018; 28(5): 378–381. DOI: 10.4103/ijn.IJN_3_17

134. Ryan M, Ware K, Qamri Z, Satoskar A, Wu H, Nadasdy G. Warfarin-related nephropathy is the tip of the iceberg: Direct thrombin inhibitor dabigatran induces glomerular hemorrhage with acute kidney injury in rats. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association – European Renal Association*. 2014;(29):2228-2234. DOI: 10.1093/ndt/gft380]/

135. Sasson E, James M, Russell M, Todorov D, Cohen H. Probable Rivaroxaban-Induced Full Body Rash: A Case Report. *Journal of Pharmacy Practice*. 2018; 31(5):503-506. DOI: 10.1177/0897190017722872

136. Chan YH, Yeh YH, Hsieh MY, Chia-Yu Chang, Hui-Tzu Tu, Shang-Hung Chang, Lai-Chu See, Chang-Fu Kuo, Chi-Tai Kuo. The risk of acute kidney injury in Asians treated with apixaban, rivaroxaban, dabigatran, or warfarin for non-valvular atrial fibrillation: A nationwide cohort study in Taiwan. *International Journal of Cardiology*. 2018;(265):83-89. DOI:10.1016/j.ijcard.2018.02.07

137. Sise ME, Seethapathy H, Reynolds KL. Diagnosis and Management of Immune Checkpoint Inhibitor-Associated Renal Toxicity: Illustrative Case and Review. *The Oncologist*. 2019;24(6):735-742. DOI: 10.1634/theoncologist.2018-0764

138. Preddie DC, Markowitz GS, Radhakrishnan J, Nickolas TL, D'Agati VD, Schwimmer JA, Gardenswartz M, Rosen R, Appel GB. Mycophenolate mofetil for the treatment of interstitial nephritis. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology : CJASN*. 2006;1(4):718-22. DOI: 10.2215/CJN.01711105

139. Brahmer J, Lacchetti C, Schneider B, Atkins M, Brassil K, Caterino J, Chau I, Ernstoff M, Gardner J, Ginex P, Hallmeyer S, Holter J, Leigh N, Mammen J, McDermott D, Naing A, Nastoupil L, Phillips T, Porter L, Puzanov I, Reichner C, Santomaso B, Seigel C, Spira A, Suarez-Almazor M, Wang Y, Weber J, Wolchok J, Thompson J. Management of immune-related adverse events in patients treated with immune checkpoint inhibitor therapy: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline. *Journal of Clinical Oncology*. 2018;36: 1714-1768. DOI: 10.1200/JCO.2017.77.6385

140. Haanen JBAG, Carbone F, Robert C, Kerr KM, Peters S, Larkin J, Jordan K; ESMO Guidelines Committee.

Management of toxicities from immunotherapy: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology*. 2018;29(4):iv264-iv266. DOI: 10.1093/annonc/mdy162

141. Puzanov I, Diab A, Abdallah K, Bingham C, Brogdon C, Dadu R, Hamad L, Kim S, Lacouture M, LeBoeuf N, Lenihan D, Onofrei C, Shannon V, Sharma R, Silk A, Skondra D, Suarez-Almazor M, Wang Y, Wiley K, Kaufman H, Ernstoff M. Managing toxicities associated with immune checkpoint inhibitors: Consensus recommendations from the Society for Immunotherapy of Cancer (SITC) Toxicity Management Working Group. *Journal of Immunotherapy of Cancer*. 2017;(5):1–28. DOI: 10.1186/s40425-017-0300-z

Сведения об авторах

Остроумова Ольга Дмитриевна, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой терапии и полиморбидной патологии, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; профессор кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней, Первый московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова, адрес: Российская Федерация, 125993, г. Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1, тел.: 8(903)1696828; e-mail: ostroumova.olga@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-0795-8225>

Клепикова Мария Викторовна, к.м.н., доцент кафедры терапии и полиморбидной патологии, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования, адрес: Российская Федерация 125993, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1, тел.: 89267075120; e-mail: pelageam@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0003-4258-1889>

Литвинова Светлана Николаевна, к.м.н., доцент кафедры терапии и полиморбидной патологии, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования, адрес: Российская Федерация, 125993, г. Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1, тел.: +7(910)4236986, e-mail: tanya.lwyer@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-7980-4372>

Author information

Olga D. Ostroumova, Dr.Med.Sci., Professor, head of Department of Therapy and Polymorbid Pathology, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; Address: Barrikadnaya str., 2/1, str. 1, Moscow, Russian Federation 125993; Professor at Department of Clinical Pharmacology and Propedeutics of Internal Diseases, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University; Address: Trubetskaya str., 8, bld. 2, Moscow, Russian Federation 119991; Phone:+7-903-169-6828; e-mail: ostroumova.olga@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0002-0795-8225>

Maria V. Klepikova, Cand.Med.Sci., Associate Professor at the Department of Therapy and Polymorbid Pathology, Russian Medical Academy of Continuing Professional Education; Address: Barrikadnaya str., 2/1, str. 1, Moscow, Russian Federation 125993; Phone: +79267075120; e-mail: pelageam@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0003-4258-1889>

Svetlana N. Litvinova, Cand.Med.Sci., Associate Professor of the Department of Therapy and Polymorbid Pathology, Russian Medical Academy of Continuing Professional Education; Address: Barrikadnaya str., 2/1, str. 1, Moscow, Russian Federation 125993; Phone: +7(910)4236986; e-mail: tanya.lwyer@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-7980-4372>

Дата поступления 30.11.2020

Дата рецензирования 11.06.2021

Принята к печати 21.06.2021

Received 30 November 2020

Revision Received 11 June 2021

Accepted 21 June 2021