



Лекарственный острый тубулоинтерстициальный нефрит

Дядык А.И.¹ • Куглер Т.Е.¹

Дядык Александр Иванович – д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой терапии факультета интернатуры и последипломного образования¹

Куглер Татьяна Евгеньевна – канд. мед. наук, ассистент кафедры терапии факультета интернатуры и последипломного образования¹
✉ 83003, г. Донецк, пр. Ильича, 16, Украина. Тел.: +38050 141 40 80.
E-mail: kugler2@mail.ru

В настоящее время в развитии острого тубулоинтерстициального нефрита ведущее место занимают лекарственные препараты. К наиболее частым этиологическим агентам относят антибиотики, ингибиторы протонной помпы и нестероидные противовоспалительные препараты. Различные лекарственные препараты продуцируют неоднозначные иммунные ответы. Так, если антибиотики часто вызывают системную аллергическую реакцию, включающую лихорадку, кожную сыпь, эозинофилию и артралгии, то нестероидные противовоспалительные препараты и ингибиторы протонной помпы индуцируют клеточно-модифицированный ответ, нередко протекающий субклинически. Показатели анализов крови и мочи, ультразвукового исследования почек не позволяют с высокой степенью достоверности установить диагноз острого тубулоинтерстициального нефрита. В связи с этим для постановки диагноза необходимо выполнение биопсии почек. Морфологические изменения включают интерстициальное воспаление и тубулит. Оценивая больного, получающего какой-либо лекарственный препарат, при наличии повышенных сывороточных уровней креатинина и снижения скорости клубочковой фильтрации, патологических изменений в анализах мочи клиницист должен рассмотреть возможность развития острого тубулоинтерстициального нефрита, который может манифестировать через различный временной интервал от начала приема лекарства

(от нескольких дней до месяцев). Лечебная тактика предполагает прежде всего немедленную отмену нефротоксичного препарата и, возможно, проведение иммуносупрессивной терапии. Своевременная диагностика и назначение глюкокортикоидов в ранние сроки при морфологически подтвержденном остром тубулоинтерстициальном нефрите повышают возможности восстановления почечной функции. У части больных развивается хроническая болезнь почек. Врачу любой специальности требуется знать потенциальные негативные последствия применения антибиотиков, нестероидных противовоспалительных препаратов, ингибиторов протонной помпы и других лекарственных препаратов с учетом факторов нефротоксичности.

Ключевые слова: острый тубулоинтерстициальный нефрит, острое повреждение почек, ингибиторы протонной помпы, нестероидные противовоспалительные препараты, антибиотики, скорость клубочковой фильтрации

Для цитирования: Дядык АИ, Куглер ТЕ. Лекарственный острый тубулоинтерстициальный нефрит. Альманах клинической медицины. 2017;45(7):586–98. doi: 10.18786/2072-0505-2017-45-7-586-598.

Поступила 18.09.2017;
принята к публикации 30.10.2017

¹ Донецкий Национальный медицинский университет им. Максима Горького; 83003, г. Донецк, пр. Ильича, 16, Украина



Острое повреждение почек продолжает оставаться актуальной медицинской проблемой с серьезными экономическими последствиями. Оно ассоциируется с прогрессирующим ухудшением функции почек, что приводит к хронической болезни почек (ХБП) и повышению уровня смертности. Среди пациентов, госпитализированных по поводу острого повреждения почек, на долю лекарственных поражений приходится от 19 до 26% случаев [1].

Основываясь на докладе Международного консорциума по проблеме серьезных побочных эффектов, вызываемых препаратами (International Serious Adverse Events Consortium), лекарственное поражение почек можно классифицировать на 4 клинических фенотипа: острое повреждение почек, гломерулярную болезнь, нефролитиаз/кристаллурию и тубулярную дисфункцию. В свою очередь, лекарственно-индуцированное острое повреждение почек включает следующие категории: острое сосудистое заболевание, острую гломерулярную болезнь, острую тубулярную травму/некроз и острый интерстициальный нефрит [2]. В отношении последнего более корректным представляется использование термина «острый тубулоинтерстициальный нефрит» (ОТИН), поскольку в патологический процесс наряду с интерстицием вовлекается канальцевый аппарат.

С нашей точки зрения, заслуживают внимания определения ОТИН, данные в двух фундаментальных руководствах по нефрологии, переизданных в 2016 г. (Brenner and Rector's the Kidney, 10-е издание, и Oxford Textbook of Clinical Nephrology, 4-е издание):

- «острый тубулоинтерстициальный нефрит – первичное поражение почек, которое ассоциируется с острым нарушением почечной функции и характеризуется морфологическим воспалением и отеком почечного интерстиция, а также вовлечением в патологический процесс канальцев. ОТИН – ведущая причина острого повреждения почек» [3];
- «острый тубулоинтерстициальный нефрит – клинический синдром, обычно ассоциируемый с развитием острого повреждения почек и характеризующийся воспалением почечного интерстиция и канальцев, что приводит к развитию тубулиты. Гломерулы и сосудистый аппарат почек обычно не претерпевают существенных изменений. Реальный диагноз ОТИН базируется на результатах прижизненного морфологического исследования почек» [4].

Эпидемиология лекарственного острого тубулоинтерстициального нефрита

Истинная распространенность лекарственно-индуцированного ОТИН неизвестна в связи с разнообразием этиологических факторов, гетерогенностью клинических проявлений и необходимостью проведения прижизненного морфологического исследования почек для подтверждения диагноза.

ОТИН лекарственного генеза имеет высокий удельный вес в структуре острого повреждения почек [4]. Так, по данным С.С. Nast (2017), ОТИН встречается в 5–27% почечных биоптатов у больных с острым повреждением почек. При этом 70–90% случаев обусловлены применением лекарств [2, 5]. На основании ретроспективной оценки 2958 случаев острого повреждения почек, подтвержденных морфологическим исследованием, ОТИН выявлен в 10,3% случаев, 93% из них были лекарственного происхождения. Частота ОТИН при остром повреждении почек, по данным других исследований, составляет от 11 до 18,6% [6, 7].

Этиология

В настоящее время ведущей причиной возникновения ОТИН признаны лекарственные препараты [3, 4, 8–11]. Поражение почек может развиваться в результате воздействия широкого спектра медикаментозных средств, особенно тех, что экскретируются почками. Наиболее часто этиологическими агентами при ОТИН выступают антибиотики – в 30–49% случаев, ингибиторы протонной помпы (ИПП) – 14% и нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) – 11% [5]. Развитие ОТИН возможно при применении любого лекарственного препарата, а также при инфекциях (бактериальных, вирусных, вызванных микоплазмами, лептоспирами, трепонемами), системных заболеваниях соединительной ткани (системная красная волчанка, АНЦА-ассоциированные васкулиты и др.) и опухолевых процессах; в части случаев ОТИН имеет идиопатический характер.

В последние десятилетия наблюдается увеличение распространенности ОТИН лекарственного генеза в связи с широкомасштабным, необоснованным и часто бесконтрольным использованием антибиотиков, НПВП, ИПП и диуретиков. Кроме того, эти классы лекарственных препаратов часто применяются в комбинациях, что повышает риск возникновения лекарственного ОТИН [3, 4, 6, 7, 12–16]. Нефротоксичность препарата определяют не только его фармакокинетические особенности, но и индивидуальные

Таблица 1. Лекарственные препараты, ассоциируемые с развитием острого тубулоинтерстициального нефрита

Класс препаратов	Лекарственные препараты
Антибиотики	Практически все, в частности, цефалоспорины, фторхинолоны, аминогликозиды, ко-тримоксазол, макролиды, пенициллины, рифампицин, сульфаниламиды, тетрациклин, ванкомицин, этамбутол, изониазид
Нестероидные противовоспалительные препараты	Практически все, в частности, ацетилсалициловая кислота, ибупрофен, индометацин, напроксен, пироксикам, фенилбутазон, коксибы
Ингибиторы протонной помпы	Омепразол, лансопразол, рабепразол, пантопразол, эзомепразол
H ₂ -блокаторы	Циметидин, ранитидин, фамотидин
Диуретики	Тиазиды, фуросемид, хлорталидон, индапамид, триамтерен
Другие препараты	Ацикловир, адалимумаб, аллопуринол, амиодарон, азатиоприн, каптоприл, дилтиазем, фенитоин, амлодипин, клофибрат, 5-аминосалицилаты, орлистат, статины, бисфосфонаты, интерферон, ингибиторы фактора некроза опухоли и др.

факторы риска, которые по возможности следует устранить до назначения потенциально опасного препарата.

Факторы риска

Индивидуальные факторы

Ряд характеристик пациента определяют лекарственную нефротоксичность. К ним относятся пожилой возраст (> 65 лет) и женский пол, которые, как правило, ассоциируются с уменьшением мышечной массы и объема циркулирующей крови [2, 8]. Пациенты с гиповолемией и/или гиповолюемией имеют более высокий риск развития лекарственного поражения почек. Снижение эффективного артериального объема крови, развивающееся вследствие рвоты, диареи и приема диуретиков, а также при застойной сердечной недостаточности, циррозе печени, нефротическом синдроме, повышает риск развития ОТИН в результате снижения скорости клубочковой фильтрации (СКФ) и повышения несвязанной фракции лекарственного препарата в сыворотке. Сепсис и различные нарушения кислотно-щелочного баланса нередко ассоциируются с повышенной нефротоксичностью [2]. Кроме того, к развитию лекарственного ОТИН предрасполагает наличие сопутствующих заболеваний (рак, сахарный диабет, гипертоническая болезнь, ХБП) [2, 8].

Нефротоксичность лекарственных препаратов

Клетки почечного эпителия, особенно проксимальных канальцев, особенно чувствительны к непосредственному токсическому эффекту

некоторых лекарственных препаратов, поступающих в просвет канальцев путем клубочковой фильтрации [8]. На степень нефротоксичности влияет способ введения препарата (инъекционный или пероральный). В США (по данным 2010 г.) примерно 32% из наиболее часто назначаемых лекарственных препаратов экскретируются почками. Список препаратов, вызывающих ОТИН, неуклонно растет (табл. 1; [4, 14]). Риск поражения почек зависит от наличия полипрагматии с одновременным использованием нескольких медикаментозных средств, а также от дозы и продолжительности применения потенциально нефротоксичных лекарственных препаратов [2].

Патогенез

Патогенез ОТИН лекарственного генеза недостаточно изучен [6, 12, 17, 18]. Различные лекарственные препараты продуцируют неоднозначные иммунные ответы. Так, если антибиотики часто вызывают системную аллергическую реакцию, включающую лихорадку, кожную сыпь, эозинофилию и артралгии, то НПВП и ИПП индуцируют клеточно-модифицированный ответ, нередко протекающий без системных проявлений [4, 6, 19].

Нефритогенный иммунный ответ представляет собой многоступенчатый комплексный процесс, включающий 4 фазы: распознавание антигена, презентацию антигена, иммунную реакцию и эффекторную фазу [20]. Имуногенность лекарственного препарата определяется его способностью участвовать в различных процессах, включающих следующие:



- лекарство 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 лекарств 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» [7, 20, 21]. Эти гаптеновые комплексы способны стимулировать Т- и В-клеточные иммунные ответы. Когда гаптенизация происходит в циркуляции, иммунные комплексы могут захватываться почечными структурами после фильтрации. Иммунные комплексы могут также формироваться локально в почках (*in situ*), когда лекарства связываются с почечными специфическими тубулоинтерстициальными белками, что создает предпосылки для возникновения ОТИН [13];
- лекарства в ряде случаев могут продуцировать «нео-антигены», способные непосредственно повреждать почечные структуры [22];
- лекарства 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 [12];
- лекарства могут формировать циркулирующие иммунные комплексы, способные к депонированию в интерстиций и канальцевые структуры с последующим иммунным ответом [12, 17].

Продемонстрирована способность дендритических клеток и макрофагов, находящихся в почечном интерстиции, осуществлять антигенпрезентирующую роль. Этой функцией также обладают тубулярные эпителиальные клетки [12, 23–28].

Имунокомплексные депозиты относительно редко встречаются при лекарственном ОТИН. Иммунные комплексы ведут к повреждению почек посредством активации комплемента и хемотаксиса, вызывая тубулярное поражение посредством прямого цитотоксического действия Т-клеток или антителозависимой клеточно-опосредованной цитотоксичности [12].

Морфологическая картина

Морфологическая картина лекарственного ОТИН является результатом реакции

гиперчувствительности замедленного типа, направленной против структур интерстиция и тубулярных клеток за счет прямого цитотоксического действия Т-клеток [4, 6, 17, 29]. Несмотря на то что спектр нефротоксических препаратов обширный, характер почечного поражения довольно специфичен. Макроскопически почки при лекарственном ОТИН отечны и увеличены. При микроскопическом исследовании выявляются нарушения нормальной почечной архитектоники вследствие лимфогистиоцитарной инфильтрации интерстиция с вовлечением в патологический процесс канальцевого аппарата – тубулита. 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⁺ и CD⁸⁺ Т-клетки, В-лимфоциты, плазматические клетки, натуральные киллеры и макрофаги. У больных с ОТИН, который развился вследствие применения НПВП или β-лактамов антибиотиков, мононуклеарный клеточный компонент составляет 71,7% Т-лимфоцитов с равным количеством CD⁴⁺ и CD⁸⁺ Т-клеток, 15,2% моноцитов и 7,4% В-лимфоцитов [4, 8, 30, 31]. Присутствие в инфильтратах CD⁴⁺ и CD⁸⁺ лимфоцитов служит подтверждением клеточно-опосредованной реакции гиперчувствительности. На начальных этапах воспалительного процесса часто присутствуют полиморфноядерные гранулоциты – преимущественно эозинофилы [3, 4, 7]. Как правило, отсутствует (за исключением части случаев НПВП-индуцированного ОТИН) вовлечение в патологический процесс клубочкового аппарата и почечных сосудов. Редко в интерстиции формируются гранулемы с эпителиоидными гигантскими клетками [4, 30, 31].

При иммунофлюоресцентной микроскопии обычно (но не всегда) наблюдается отсутствие комплемента и иммуноглобулинов; редко выявляются иммунные комплексы; в ряде случаев имеет место линейное свечение иммуноглобулина G и комплемента на тубулярную базальную мембрану.

Воспалительный процесс при лекарственном ОТИН балансирует между нормализацией морфологической картины и развитием интерстициального фиброза с увеличением экстрацеллюлярного матрикса и инфильтрацией фибробластами, а также некрозом и атрофией канальцев [3, 4, 6, 7, 12, 30, 31].

Таблица 2. Клинические проявления лекарственного острого тубулоинтерстициального нефрита (Источник [6])

Клиническое проявление	Частота, %
Острое повреждение почек	100
Острое повреждение почек, требующее терапии замещающей почки (гемодиализ, трансплантация почки)	40
Артралгии	45
Кожная сыпь	18
Лихорадка	32
«Аллергическая триада» (лихорадка, сыпь, артралгии)	10
Эозинофилия	31
Микрогематурия	67
Макрогематурия	5
Лейкоцитурия/лимфоцитурия	82
Минимальная или умеренная протеинурия	93
Большая (массивная) протеинурия	2,5
Нефротический синдром	0,8

Клиническая картина

Временной интервал от начала применения лекарственного препарата до появления клинических симптомов ОТИН довольно variabelен (от нескольких дней до 9 месяцев, в среднем – 9,9 недели). Промежутки времени, наблюдаемый при применении антибиотиков, короче, чем при использовании НПВП и ИПП, и обычно составляет 10–14 дней. При повторном назначении лекарственного препарата больным, ранее перенесшим ОТИН, рецидив развивается через более короткий промежуток времени.

Клинические проявления лекарственно-индуцированного ОТИН широко варьируют от классического аллергического варианта, протекающего с лихорадкой, кожной сыпью, эозинофилией и артралгиями, до субклинического течения. Возможны варианты, сопровождающиеся только изменением лабораторных показателей. Часто преобладают неспецифические симптомы, обусловленные острым ухудшением почечной функции и включающие олигурию, слабость, недомогание, снижение аппетита до анорексии, тошноту, рвоту, боль в поясничной области. В одних случаях наблюдается незначительное повышение уровней креатинина сыворотки и снижение СКФ, в других – тяжелое острое повреждение почек с олигурией. Артериальное давление обычно не повышено. Возможно развитие

артериальной гипертензии при олигоанурическом варианте острого повреждения почек [4, 7, 9, 10, 11, 17, 29, 32, 33].

В табл. 2 представлены клинические проявления лекарственного ОТИН (выборка – 128 больных), подтвержденного прижизненным морфологическим исследованием почек [6].

Особенности в зависимости от этиологического агента

Нестероидные противовоспалительные препараты Среди всех случаев острого повреждения почек на долю НПВП-индуцированного ОТИН приходится 15% [34]. При этом нефротоксичными могут быть как традиционные НПВП, так и селективные ингибиторы циклооксигеназы-2, т.е. коксибы. Исследование типа «случай – контроль» установило повышение относительного риска развития острого повреждения почек в 3,2 раза (95% доверительный интервал (ДИ) 1,8–5,8) среди больных, получающих НПВП.

Развитие ренальных побочных эффектов при применении НПВП обусловлено уменьшением синтеза вазодилаторных почечных простагландинов [35, 36]. Нарушение синтеза простагландинов под влиянием НПВП снижает их ингибиторные эффекты на функцию Т-клеток, активируя иммунную реакцию и освобождение цитокинов. Наличие в интерстициальных инфильтратах



почек Т-клеток указывает на роль клеточно-модифицированных иммунных механизмов.

При морфологическом исследовании НПВП-индуцированного поражения почек чаще всего наблюдается характерный для ОТИН воспалительный процесс в интерстиции с вовлечением канальцевого аппарата. Приблизительно у 1–5% больных при применении НПВП развивается нефротический синдром. Гистологически выявляется гломерулосклероз с минимальными изменениями или мембранозная нефропатия. По данным M.G. Radford и соавт. [37], более 10% случаев мембранозной нефропатии обусловлено приемом НПВП. Протеинурия встречается в 70–90% случаев. Механизм развития большой протеинурии (а следовательно, нефротического синдрома) связывают с высвобождением лейкотриенов из арахидоновой кислоты по липоксигеназному пути, когда циклооксигеназный путь заблокирован НПВП. Лейкотриены увеличивают гломерулярную и перитубулярную пролиферацию, что ведет к развитию ОТИН и протеинурии [10].

НПВП-индуцированный ОТИН нередко развивается после длительного применения – через 5–6 месяцев (с колебаниями от 2 недель до 18 месяцев). У таких больных реже наблюдаются лихорадка, кожная сыпь, эозинофилия, эозинофилурия, чем при приеме антибиотиков. После отмены НПВП в течение периода от 1 месяца до года возможно разрешение большой протеинурии и нефротического синдрома. В 20% случаев острого повреждения почек требуется проведение гемодиализа [4, 7].

Ингибиторы протонной помпы

В настоящее время ИПП-индуцированные ОТИН занимают одно из ведущих мест среди острых повреждений почек лекарственного генеза, составляя 8 случаев на 10 000 человеко-лет [4, 17, 29, 32, 38]. Первое сообщение о развитии ОТИН, вызванного омепразолом, опубликовано в 1992 г. [39]. В последующем была установлена связь между применением других представителей ИПП и развитием ОТИН [29, 32]. В недавних популяционных исследованиях, проведенных в Канаде, США и Новой Зеландии, получены убедительные данные потенциальной нефротоксичности ИПП [40–42].

Так, D. Klepser и соавт. [40] опубликовали данные страховых компаний, включающие 184 480 больных, получавших ИПП. Применение ИПП ассоциировалось с двукратным увеличением частоты развития острого повреждения почек

(отношение шансов 2,25, ДИ 1,09–4,62, $p=0,027$). M. Blank и соавт. [41] выявили пятикратное увеличение риска развития ОТИН при приеме ИПП на основании анализа медицинской документации 572 661 больного. T. Antoniou и соавт. [42] проанализировали данные 290 592 больных старше 66 лет, получавших ИПП. В группе больных, получавших ИПП, в сравнении с контролем частота развития острого повреждения почек и ОТИН из расчета на 1000 человеко-лет оказалась существенно выше: 13,49 против 5,46 (отношение рисков (ОР) 2,52, 95% ДИ 2,27–2,79) и 0,32 против 0,11 (ОР 3, 95% ДИ 1,47–6,14) соответственно.

Клинические проявления ОТИН развиваются через различные промежутки времени (от 1 недели до нескольких месяцев), в отличие от короткого продромального периода, наблюдаемого при использовании большинства антибиотиков [31]. Классическая реакция гиперчувствительного замедленного типа наблюдается менее чем в 10% случаев [12, 17, 29]. По данным разных исследователей, кожная сыпь возникает в 10% случаев, у 1/3 пациентов отмечается эозинофилия, у 1/2 – лихорадка. Часто имеют место слабость, недомогание, тошнота и рвота [4, 17, 29, 32]. В анализах мочи выявляется минимальная или умеренная протеинурия, микрогематурия и цилиндродурия [31].

Нарушение почечной функции, требующее проведения гемодиализа, отмечают примерно в 40% случаев [12, 29]. Вместе с тем, как показали N. Geevasinga и соавт. [17], при своевременной диагностике ОТИН острое повреждение почек, требующее проведения гемодиализа, наблюдается редко, хотя у многих больных развивается ХБП. Так, в исследовании A.K. Muriithi и соавт. [43] вероятность восстановления функции почек после ИПП-индуцированного ОТИН через 6 месяцев была значительно ниже, чем после ОТИН, вызванного приемом антибиотиков.

Антибиотики

Приблизительно 1/3 случаев ОТИН обусловлены антибиотиками. Два фактора определяют эту частоту:

- комбинированная терапия антибиотиками или их одновременный прием с другими лекарственными препаратами (например, НПВП, ИПП, фуросемид);
- большинство антибиотиков элиминируется преимущественно почками. В связи с этим сывороточные уровни данных препаратов повышаются при нарушении функции почек [7, 44].

Бета-лактамы: пенициллины и цефалоспорины. Применение β -лактамов часто ассоциируется с развитием ОТИН, протекающего по типу реакции гиперчувствительности замедленного типа [3, 4, 14]. Возникновение ОТИН объясняется способностью β -лактамов связываться с циркулирующими белками и функционировать как гаптен-модифицирующие пептиды [14]. Цефалоспорины способны оказывать также прямое токсическое действие на тубулярные клетки. Нефротоксичность цефалоридина, цефалексина и цефалотина объясняется повреждением эпителиальных клеток проксимальных канальцев (дистальные канальцы обычно интактны) [7]. Перекисное окисление липидов играет ведущую роль в патогенезе повреждения. Показана роль окислительного стресса, активации цитохрома P450 и дисфункции митохондрий в патогенезе ОТИН, вызванного приемом цефалоспоринов. Морфологическая картина почек характеризуется отеком интерстиция с мононуклеарной инфильтрацией и редко гранулемами [7]. С. L. Pirani и соавт. [45], сравнивая морфологию ОТИН, вызванного различными лекарственными препаратами, обнаружили, что в случае β -лактамов в интерстиции было более высокое количество эозинофилов, чем при НПВП-индуцированном ОТИН. При иммунофлюоресцентной микроскопии регистрируют отсутствие комплемента и иммуноглобулинов [7]. Продолжительность приема β -лактамов до развития ОТИН относительно короткая и колеблется от нескольких дней до недель. Клинические проявления варьируют от изолированного мочевого синдрома (микрогематурия, протеинурия) до тяжелого острого повреждения почек с олигурией. Лихорадка, кожная сыпь и/или эозинофилия наблюдаются более чем у 75% больных. У большинства пациентов с ОТИН, вызванным приемом цефалоспоринов, отмечалась в анамнезе аллергия на препараты пенициллинового ряда. При своевременной диагностике и отмене β -лактамов нередко происходит разрешение ОТИН и восстановление почечной функции. У части больных развивается ХБП [4, 7]. Ранее существовавшая ХБП считается фактором риска прогрессирующей почечной недостаточности после применения β -лактамов [7, 44].

Фторхинолоны. Различные фторхинолоны, включающие ципрофлоксацин, норфлоксацин, офлоксацин, левофлоксацин и моксифлоксацин, могут быть причиной ОТИН [46, 47]. Патогенез ОТИН обусловлен реакцией гиперчувствительности замедленного типа. При морфологическом исследовании выявляются характерные признаки

ОТИН. Симптомы заболевания появляются через 2–12 дней после начала пероральной или инъекционной терапии. При ОТИН, индуцированном приемом фторхинолонов, не всегда развивается классическая триада симптомов – лихорадка, кожная сыпь, эозинофилия. Своевременная диагностика ОТИН, отмена препарата и обоснованная глюкокортикоидная терапия ассоциируются с благоприятным прогнозом [7].

Рифампицин. ОТИН, вызванный приемом рифампицина, обусловлен продукцией антирифампициновых антител и формированием циркулирующих иммунных комплексов. Клиническая картина характеризуется развитием острого повреждения почек с олигурией, гемолитической анемии, тромбоцитопенией и гепатита [7, 48]. При морфологическом исследовании отмечается интерстициальный отек с инфильтрацией эозинофилами и мононуклеарами. Редко наблюдаются гранулемы. Гломерулы и сосуды обычно интактны. При иммунофлюоресцентной микроскопии обычно отсутствуют иммуноглобулины. В мезангиуме и на тубулярной базальной мембране может выявляться комплемент C3 [48]. Среднее время между началом применения рифампицина и клиническими проявлениями ОТИН составляет менее 3 недель. Как правило, кожная сыпь не наблюдается, в анализах мочи выявляются микрогематурия и минимальная или умеренная протеинурия. Гемодиализ требуется большинству больных с острым повреждением почек. У части пациентов развивается ХБП [7].

Сульфаниламиды. ОТИН, обусловленный сульфаниламидными антибиотиками, встречается редко [49] и обычно ассоциируется с развитием лихорадки, кожной сыпи, эозинофилии и артралгий [4, 7].

Ванкомицин. Поскольку этот гликопептидный антибиотик часто используется при инфекциях, вызванных метициллин-устойчивыми штаммами *Staphylococcus aureus* (MRSA), с ростом числа MRSA наблюдается увеличение случаев ванкомицин-индуцированного ОТИН [50]. Патогенез нефротоксичности не определен клинически, но по данным прижизненного морфологического исследования почек выявляются тубулит и эозинофильная инфильтрация интерстиция [7].

Диагностика

У больного, получающего лекарственные препараты, следует предполагать ОТИН лекарственного генеза при развитии гиперчувствительной реакции (кожная сыпь, лихорадка, эозинофилия, артралгии), появлении слабости, недомогания,



тошноты/рвоты, повышении уровня сывороточного креатинина, снижении СКФ, патологических изменениях в моче, а также при наличии анамнестических указаний на предшествующие аллергические реакции лекарственного генеза [3, 4, 6, 14].

Снижение концентрационной способности считается одним из первоначальных лабораторных признаков ОТИН. Показатели общего анализа мочи включают протеинурию различной выраженности, «стерильную» лейкоцитурию, лейкоцитарные цилиндры, эозинофиурию и гематурию. Эозинофиурия позволяет подтвердить диагноз ОТИН, обладая чувствительностью 67% и специфичностью 83%. Однако ее отсутствие не отрицает наличия лекарственного ОТИН. У части больных имеет место повышение сывороточных уровней иммуноглобулина E [4].

Протеинурия обычно минимальная или умеренная, но может достигать нефротических уровней с формированием нефротического синдрома (обычно при НПВП-индуцированном ОТИН). В редких случаях могут отсутствовать патологические изменения в моче, что надо учитывать при диагностике лекарственного ОТИН [4, 6, 7].

Возникновение ОТИН может ассоциироваться с такими нарушениями функции канальцевого аппарата, как сольтеряющий синдром, поражение проксимальных канальцев с развитием II типа почечного канальцевого ацидоза и синдрома Фанкони, поражение дистальных канальцев с развитием I типа почечного канальцевого ацидоза, а также нарушение калиевого и натриевого гомеостаза [4].

При ультразвуковом исследовании или компьютерной томографии выявляются нормальные или увеличенные размеры почек с повышенной кортикальной эхогенностью и плотностью [3, 4, 6]. «Золотым» стандартом в диагностике ОТИН признано прижизненное морфологическое исследование почек. Морфологические изменения включают интерстициальное воспаление и тубулит [7, 9, 14, 26–28, 39].

В последние годы активно изучаются различные биомаркеры, позволяющие диагностировать наличие ОТИН. В ряде клинических исследований показана способность прогностических биомаркеров (цистатин С, бета-2-микроглобулин, кластерин, липокалин, ассоциированный с желатиной нейтрофилов (NGAL), интерлейкин 18 (IL-18), молекула повреждения почек I-го типа (KIM-1), альбумин, система мочевых белков и фактор трилистника 3 (TFF-3) и др.) диагностировать ОТИН (особенно на ранних стадиях) и устанавливать его тяжесть [2].

Лечебная тактика

Своевременная диагностика и немедленная отмена препарата, ставшего причиной развития ОТИН, – основа лечебной тактики. Самостоятельное восстановление функции почек более вероятно при продолжительности острого повреждения почек менее 2 недель. Прогноз менее благоприятный по мере увеличения сроков острого повреждения почек [4, 6, 12].

При необходимости показаны мероприятия, направленные на нормализацию водного и электролитного баланса. Проведение гемодиализа требуется в 10–40% случаев. Показаниями для его проведения являются неконтролируемая гиперкалиемия и прогрессирующая азотемия с нарастающим интоксикационным синдромом [3, 4, 7, 12].

Роль иммуносупрессивной терапии при ОТИН требует дальнейшего изучения, так как отсутствуют контролируемые рандомизированные исследования, посвященные оценке ее эффективности [51]. Подходы к назначению иммунодепрессантов при ОТИН лекарственного генеза сегодня базируются на результатах преимущественно ретроспективных клинических исследований [3, 4, 12, 29]. Так, M.R. Clarkson и соавт. [10] провели ретроспективный анализ данных 42 больных с лекарственно-индуцированным ОТИН (диагноз подтвержден прижизненным морфологическим исследованием почек). Из них 26 пациентам были назначены глюкокортикоиды (ГК): внутривенное введение 500 мг метилпреднизолона (пульс-терапия) в течение 2–4 дней с последующим пероральным применением преднизолона (40–60 мг/сут) и медленным снижением первоначальной дозы в течение 3–6 недель. К концу периода наблюдения отсутствовали различия в исходе (клинические и лабораторные параметры) у больных, получавших и не получавших ГК. Следует отметить, что в большинстве случаев ГК назначались через 4 недели после начала клинических проявлений лекарственного ОТИН и при среднем уровне креатинина сыворотки 545 мкмоль/л (колебания от 339 до 1100 мкмоль/л). Комментируя результаты этого исследования, M. Praga и E. González подчеркивают, что запоздалое назначение ГК при уже развившемся тяжелом нарушении функции почек делает маловероятным достижение эффекта терапии ГК [52].

Противоположные результаты продемонстрировал E. González в ретроспективном многоцентровом исследовании, оценив 61 больного с ОТИН [53]. Из них 52 (85%) человека получали ГК. Глюкокортикоидный режим включал

внутривенное применение метилпреднизолона по 250–500 мг в течение 3–4 последовательных дней и в последующем преднизолон перорально (1 мг/кг массы тела) с постепенным снижением первоначальной дозы в течение 8–12 недель. Спустя 19 месяцев наблюдения в группе больных, получавших ГК, имел место благоприятный эффект как в отношении необходимости проведения гемодиализа (3,8 против 44%), так и по уровню сывороточного креатинина (185 ± 185 против 326 ± 255 мкмоль/л). Неполное восстановление функции почек отмечалось чаще у пациентов с поздним началом терапии ГК (34 ± 17 против 13 ± 10 дней). Авторы исследования считают, что раннее назначение ГК наиболее эффективно.

А.К. Muriithi и соавт. проанализировали 133 случая морфологически подтвержденного ОТИН, в 70% случаев – лекарственно-индуцированного. Глюкокортикоидная терапия проводилась 83 пациентам (продолжительность составила в среднем 5 недель). Авторы отметили существенное улучшение почечной функции при раннем назначении ГК [54].

Препараты цитотоксического действия (циклоспорин, циклофосфамид, микофенолата мофетил) применялись у малого количества больных с ОТИН лекарственного генеза, в связи с чем их эффективность остается неопределенной и требует дальнейшего изучения. По данным М. Clarkson и соавт. [10], дозы циклофосфамида должны составлять 2 мг/кг массы тела, а продолжительность терапии – 4–6 недель. В малочисленном исследовании D.C. Preddie и соавт. [55] применение микофенолата мофетила (13–34 месяца) сопровождалось положительной динамикой уровней сывороточного креатинина. Ранее проводимая терапия ГК у этих больных была неэффективна. Решение вопроса о применении препаратов цитотоксического действия и ГК должно базироваться на результатах прижизненного морфологического исследования почек [5, 7–9].

Нам представляется заслуживающей внимания позиция авторитетных французских и американских нефрологов [4, 12] относительно лечебной тактики у больных с лекарственным ОТИН. По их мнению, препарат, индуцирующий развитие ОТИН, должен быть незамедлительно отменен, после чего в части случаев наблюдается спонтанное выздоровление в течение 3–7 дней. Если этого не произошло, следует рассмотреть вопрос о биопсии почки и проведении прижизненного морфологического исследования почек. В отсутствие

улучшения функции почек в течение недели после отмены препарата показано незамедлительное назначение ГК (преднизолон перорально по 0,5–1 мг/кг/сут) в течение 3–4 недель с последующим медленным снижением первоначальной дозы и отменой в течение 3 месяцев. Улучшение клинической картины обычно наблюдается в течение первых двух недель от начала терапии ГК. В случае отсутствия заметного улучшения функции почек в течение 3–4 недель у стероидрезистентных, стероидзависимых больных и в случае непереносимости ГК следует рассмотреть вопрос о назначении препаратов цитотоксического действия (микофенолата мофетил, циклофосфамид, циклоспорин). Отсутствие эффекта от иммуносупрессивной терапии, прогрессирование азотемии, гиперкалиемии, развитие и нарастание интоксикационного синдрома являются основанием для проведения гемодиализа.

Заключение

Как показали результаты исследований, приведенные в настоящей обзорной статье, лекарственные препараты – прежде всего НПВП, ИПП и антибиотики – характеризуются потенциальной нефротоксичностью, могущей привести к развитию ОТИН, острого повреждения почек и ХБП и, как следствие, – к неблагоприятному прогнозу. Широкое, часто необоснованное назначение медикаментов, способных индуцировать развитие поражения почек, придает этому заболеванию статус серьезной медицинской и социальной проблемы. В связи с этим при назначении НПВП, ИПП, антибиотиков и других лекарств следует учитывать наличие факторов риска развития ОТИН, включающих фармакокинетические особенности лекарственного препарата и присущие пациенту факторы риска (пожилой возраст, сопутствующие заболевания, одновременный прием нескольких препаратов, снижение функции почек).

Возможность развития ОТИН и острого повреждения почек после назначения лекарственного препарата должна рассматриваться во всех клинических ситуациях, при которых выявляется повышение уровня сывороточного креатинина, снижение СКФ, протеинурия, лейкоцитурия, эозинофиурия, гематурия без каких-либо реальных доказательств предшествующей ХБП, артериальной гипертензии или анатомических аномалий мочевыводящей системы. Отсутствие патологических изменений в моче не исключает наличие лекарственного



ОТИН. Важно отметить, что при ОТИН (особенно при использовании НПВП и ИПП) нередко отсутствуют проявления реакции гиперчувствительности замедленного типа (лихорадка, сыпь, эозинофилия, артралгии).

Своевременная диагностика ОТИН и незамедлительная отмена лекарственного препарата, индуцировавшего его развитие, – первоочередные мероприятия. «Золотым» стандартом диагностики ОТИН является прижизненное морфологическое исследование почек. Биопсия

почек не показана больным, у которых после отмены предполагаемого причинного фактора нормализуется клиничко-лабораторная картина. Необходимо проведение контролируемых рандомизированных исследований, посвященных изучению эффективности иммуносупрессивной терапии при ОТИН лекарственного генеза. Профилактика лекарственного ОТИН заключается в устранении модифицируемых факторов риска до назначения потенциально нефротоксичных лекарственных препаратов. ©

Конфликт интересов

Авторы заявляют, что данная работа, ее тема, предмет и содержание не затрагивают конкурирующих интересов.

Финансирование

Работа проведена без привлечения дополнительного финансирования со стороны третьих лиц.

Литература

- Mehta RL, Awdishu L, Davenport A, Murray PT, Macedo E, Cerda J, Chakaravarthi R, Holden AL, Goldstein SL. Phenotype standardization for drug-induced kidney disease. *Kidney Int*. 2015;88(2):226–34. doi: 10.1038/ki.2015.115.
- Izzedine H, Perazella MA. Anticancer drug-induced acute kidney injury. *Kidney Int Rep*. 2017;2(4):504–14. doi: 10.1016/j.ekir.2017.02.008.
- Kelly C, Neilson E. Tubulointerstitial diseases. In: Skorecki K, Chertow GM, Marsden PA, Taal MW, Yu AS. *Brenner and Rector's the Kidney*. 10th edition. Elsevier; 2016. p. 1209–30.
- Izzedine H, Guetin V. Drug-induced acute tubulointerstitial nephritis. In: Turner NN, Lameire N, Goldsmith DJ, Winearls CG, Himmelfarb J, Remuzzi G, Bennet WG, de Broe ME, Chapman JR, Covic A, Jha V, Sheerin N, Unwin R, Woolf A, editors. *Oxford Textbook of Clinical Nephrology*. 4th edition. Oxford University Press; 2016. p. 679–86. doi: 10.1093/med/9780199592548.001.0001.
- Nast CC. Medication-induced interstitial nephritis in the 21st century. *Adv Chronic Kidney Dis*. 2017;24(2):72–9. doi: 10.1053/j.ackd.2016.11.016.
- Baker R. Acute tubulointerstitial nephritis: overview. In: Turner NN, Lameire N, Goldsmith DJ, Winearls CG, Himmelfarb J, Remuzzi G, Bennet WG, de Broe ME, Chapman JR, Covic A, Jha V, Sheerin N, Unwin R, Woolf A, editors. *Oxford Textbook of Clinical Nephrology*. 4th edition. Oxford University Press; 2016. p. 669–77. doi: 10.1093/med/9780199592548.001.0001.
- Brodsky S, Nadasdy T. Acute and chronic tubulointerstitial nephritis. In: Jennette C, D'Agati V, Olson J, Silva F. *Heptinstall's Pathology of the Kidney*. 7th edition. Wolters Kluwer; 2014. p. 1111–65.
- Громыко ВН, Пилотович ВС. Лекарственные нефропатии. *Медицинские новости*. 2016;(6):49–52.
- Blowey DL. Nephrotoxicity of over-the-counter analgesics, natural medicines, and illicit drugs. *Adolesc Med Clin*. 2005;16(1):31–43.
- Clarkson MR, Giblin L, O'Connell FP, O'Kelly P, Walshe JJ, Conlon P, O'Meara Y, Dormon A, Campbell E, Donohoe J. Acute interstitial nephritis: clinical features and response to corticosteroid therapy. *Nephrol Dial Transplant*. 2004;19(11):2778–83. doi: 10.1093/ndt/gfh485.
- Пентюк ОО, Волощук НІ, Машевська ОВ. Нефротоксичність лікарських засобів: клінічні прояви, патофізіологічні механізми та підходи до лікування. *Раціональна фармакотерапія*. 2009;(1):21–7.
- Krishnan N, Perazella MA. Drug-induced acute interstitial nephritis: pathology, pathogenesis, and treatment. *Iran J Kidney Dis*. 2015;9(1):3–13.
- Baker RJ, Pusey CD. The changing profile of acute tubulointerstitial nephritis. *Nephrol Dial Transplant*. 2004;19(1):8–11. doi: 10.1093/ndt/gfg464.
- Shirali A, Perazella M. Drug-induced nephropathies. In: Turner NN, Lameire N, Goldsmith DJ, Winearls CG, Himmelfarb J, Remuzzi G, Bennet WG, de Broe ME, Chapman JR, Covic A, Jha V, Sheerin N, Unwin R, Woolf A, editors. *Oxford Textbook of Clinical Nephrology*. 4th edition. Oxford University Press; 2016. p. 2885–910. doi: 10.1093/med/9780199592548.001.0001.
- Pai AB. Keeping kidneys safe: the pharmacist's role in NSAID avoidance in high-risk patients. *J Am Pharm Assoc* (2003). 2015;55(1):e15–23. doi: 10.1331/JAPhA.2015.15506.
- Naqvi R, Mubarak M, Ahmed E, Akhtar F, Naqvi A, Rizvi A. Acute tubulointerstitial nephritis/drug induced acute kidney injury; an experience from a single center in Pakistan. *J Renal Inj Prev*. 2016;5(1):17–20. doi: 10.15171/jrip.2016.04.
- Geevasinga N, Coleman PL, Webster AC, Roger SD. Proton pump inhibitors and acute interstitial nephritis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2006;4(5):597–604. doi: 10.1016/j.cgh.2005.11.004.
- Rossert J, Fischer E. Acute interstitial nephritis. In: Johnson RJ, Feehally J, editors. *Comprehensive clinical nephrology*. St Louis: Mosby; 2000. p. 62.1–62.9.
- Perazella MA, Markowitz GS. Drug-induced acute interstitial nephritis. *Nat Rev Nephrol*. 2010;6(8):461–70. doi: 10.1038/nrneph.2010.71.
- Neilson EG. Pathogenesis and therapy of interstitial nephritis. *Kidney Int*. 1989;35(5):1257–70. doi: 10.1038/ki.1989.118.
- Chang C, Gershwin ME. Drugs and autoimmunity – a contemporary review and mechanistic approach. *J Autoimmun*. 2010;34(3):J266–75. doi: 10.1016/j.jaut.2009.11.012.
- McCluskey RT, Colvin RB. Immunologic aspects of renal tubular and interstitial diseases. *Annu Rev Med*. 1978;29:191–203. doi: 10.1146/annurev.me.29.020178.001203.
- Kurts C. Dendritic cells: not just another cell type in the kidney, but a complex immune sentinel network. *Kidney Int*. 2006;70(3):412–4. doi: 10.1038/sj.ki.5001613.
- Rees A. Cross dendritic cells anger T cells after kidney injury. *J Am Soc Nephrol*. 2009;20(1):3–5. doi: 10.1681/ASN.2008111200.
- Dong X, Swaminathan S, Bachman LA, Croatt AJ, Nath KA, Griffin MD. Antigen presentation by dendritic cells in renal lymph nodes is linked to systemic and local injury to the kidney. *Kidney Int*. 2005;68(3):1096–108. doi: 10.1111/j.1523-1755.2005.00502.x.
- Soos TJ, Sims TN, Barisoni L, Lin K, Littman DR, Dustin ML, Nelson PJ. CX3CR1+ interstitial dendritic cells form a contiguous network throughout the entire kidney. *Kidney Int*. 2006;70(3):591–6. doi: 10.1038/sj.ki.5001567.
- Rogers NM, Ferenbach DA, Isenberg JS, Thomson AW, Hughes J. Dendritic cells and macrophages in the kidney: a spectrum of good and



- evil. *Nat Rev Nephrol.* 2014;10(11):625–43. doi: 10.1038/nrneph.2014.170.
28. Segerer S, Nelson PJ, Schlöndorff D. Chemokines, chemokine receptors, and renal disease: from basic science to pathophysiologic and therapeutic studies. *J Am Soc Nephrol.* 2000;11(1):152–76.
29. Moledina DG, Perazella MA. PPIs and kidney disease: from AIN to CKD. *J Nephrol.* 2016;29(5): 611–6. doi: 10.1007/s40620-016-0309-2.
30. Kasiske BL, Keane WF. Laboratory assessment of renal biopsy. In: Skorecki K, Chertow GM, Marsden PA, Taal MW, Yu AS. *Brenner and Rector's the Kidney.* 10th edition. Elsevier; 2016. p. 1137–74.
31. Walker PD. The renal biopsy. *Arch Pathol Lab Med.* 2009;133(2):181–8. doi: 10.1043/1543-2165-133.2.181.
32. Sierra F, Suarez M, Rey M, Vela MF. Systematic review: Proton pump inhibitor-associated acute interstitial nephritis. *Aliment Pharmacol Ther.* 2007;26(4):545–53. doi: 10.1111/j.1365-2036.2007.03407.x.
33. Батюшин ММ, Дмитриева ОВ, Терентьев ВП. Роль анальгетиков и нестероидных противовоспалительных препаратов в развитии интерстициального поражения почек. *Нефрология и диализ.* 2006;8(3):239–43.
34. Pirani CL, Valeri A, D'Agati V, Appel GB. Renal toxicity of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Contrib Nephrol.* 1987;55:159–75.
35. Schlöndorff D. Renal complications of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Kidney Int.* 1993;44(3):643–53. doi: 10.1038/ki.1993.293.
36. Чельцов ВВ. НПВС-нефропатии. *Клиническая нефрология.* 2011;(5):17–23.
37. Radford MG Jr, Holley KE, Grande JP, Larson TS, Wagoner RD, Donadio JV, McCarthy JT. Reversible membranous nephropathy associated with the use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *JAMA.* 1996;276(6):466–9.
38. 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.
39. Ruffenach SJ, Siskind MS, Lien YH. Acute interstitial nephritis due to omeprazole. *Am J Med.* 1992;93(4):472–3. doi: 10.1016/0002-9343(92)90181-A.
40. Klepser DG, Collier DS, Cochran GL. Proton pump inhibitors and acute kidney injury: a nested case-control study. *BMC Nephrol.* 2013;14:150. doi: 10.1186/1471-2369-14-150.
41. Blank ML, Parkin L, Paul C, Herbison P. A nationwide nested case-control study indicates an increased risk of acute interstitial nephritis with proton pump inhibitor use. *Kidney Int.* 2014;86(4):837–44. doi: 10.1038/ki.2014.74.
42. Antoniou T, Macdonald EM, Hollands S, Gomes T, Mamdani MM, Garg AX, Paterson JM, Juurlink DN. Proton pump inhibitors and the risk of acute kidney injury in older patients: a population-based cohort study. *CMAJ Open.* 2015;3(2):E166–71. doi: 10.9778/cmajo.20140074.
43. Muriithi AK, Leung N, Valeri AM, Cornell LD, Sethi S, Fidler ME, Nasr SH. Clinical characteristics, causes and outcomes of acute interstitial nephritis in the elderly. *Kidney Int.* 2015;87(2): 458–64. doi: 10.1038/ki.2014.294.
44. Plakogiannis R, Nogid A. Acute interstitial nephritis associated with coadministration of vancomycin and ceftriaxone: case series and review of the literature. *Pharmacotherapy.* 2007;27(10):1456–61. doi: 10.1592/phco.27.10.1456.
45. Pirani CL, Valeri A, D'Agati V, Appel GB. Renal toxicity of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Contrib Nephrol.* 1987;55:159–75. doi: 10.1159/000413416.
46. Zaigraykin N, Kovalev J, Elias N, Naschitz JE. Levofloxacin-induced interstitial nephritis and vasculitis in an elderly woman. *Isr Med Assoc J.* 2006;8(10):726–7.
47. Chatzikyrkou C, Hamwi I, Clajus C, Becker J, Hafer C, Kielstein JT. Biopsy proven acute interstitial nephritis after treatment with moxifloxacin. *BMC Nephrol.* 2010;11:19. doi: 10.1186/1471-2369-11-19.
48. Schubert C, Bates WD, Moosa MR. Acute tubulointerstitial nephritis related to antituberculous drug therapy. *Clin Nephrol.* 2010;73(6): 413–9. doi: 10.5414/CNP73413.
49. Robson M, Levi J, Dolberg L, Rosenfeld JB. Acute tubulo-interstitial nephritis following sulfadiazine therapy. *Isr J Med Sci.* 1970;6(4): 561–6.
50. Htike NL, Santoro J, Gilbert B, Effenbein IB, Teehan G. Biopsy-proven vancomycin-associated interstitial nephritis and acute tubular necrosis. *Clin Exp Nephrol.* 2012;16(2):320–4. doi: 10.1007/s10157-011-0559-1.
51. Сигитова ОН, Архипов ЕВ. Тубулоинтерстициальный нефрит. *Вестник современной клинической медицины.* 2010;3(3):45–9.
52. Praga M, González E. Acute interstitial nephritis. *Kidney Int.* 2010;77(11):956–61. doi: 10.1038/ki.2010.89.
53. 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 Intercitiales. Early steroid treatment improves the recovery of renal function in patients with drug-induced acute interstitial nephritis. *Kidney Int.* 2008;73(8):940–6. doi: 10.1038/sj.ki.5002776.
54. Muriithi AK, Leung N, Valeri AM, Cornell LD, Sethi S, Fidler ME, Nasr SH. Biopsy-proven acute interstitial nephritis, 1993–2011: a case series. *Am J Kidney Dis.* 2014;64(4):558–66. doi: 10.1053/j.ajkd.2014.04.027.
55. Preddie DC, Markowitz GS, Radhakrishnan J, Nickolas TL, D'Agati VD, Schwimmer JA, Gardenzwartz M, Rosen R, Appel GB. Mycophenolate mofetil for the treatment of interstitial nephritis. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2006;1(4): 718–22. doi: 10.2215/CJN.01711105.

References

1. Mehta RL, Awdishu L, Davenport A, Murray PT, Macedo E, Cerda J, Chakaravarthy R, Holden AL, Goldstein SL. Phenotype standardization for drug-induced kidney disease. *Kidney Int.* 2015;88(2):226–34. doi: 10.1038/ki.2015.115.
2. Izzedine H, Perazella MA. Anticancer drug-induced acute kidney injury. *Kidney Int Rep.* 2017;2(4):504–14. doi: 10.1016/j.ekir.2017.02.008.
3. Kelly C, Neilson E. Tubulointerstitial diseases. In: Skorecki K, Chertow GM, Marsden PA, Taal MW, Yu AS. *Brenner and Rector's the Kidney.* 10th edition. Elsevier; 2016. p. 1209–30.
4. Izzedine H, Guetin V. Drug-induced acute tubulointerstitial nephritis. In: Turner NN, Lameire N, Goldsmith DJ, Winearls CG, Himmelstorf J, Remuzzi G, Bennet WG, de Broe ME, Chapman JR, Covic A, Jha V, Sheerin N, Unwin R, Woolf A, editors. *Oxford Textbook of Clinical Nephrology.* 4th edition. Oxford University Press; 2016. p. 679–86. doi: 10.1093/med/9780199592548.001.0001.
5. Nast CC. Medication-induced interstitial nephritis in the 21st century. *Adv Chronic Kidney Dis.* 2017;24(2):72–9. doi: 10.1053/j.ackd.2016.11.016.



6. Baker R. Acute tubulointerstitial nephritis: overview. In: Turner NN, Lameire N, Goldsmith DJ, Winearls CG, Himmelfarb J, Remuzzi G, Bennett WG, de Broe ME, Chapman JR, Covic A, Jha V, Sheerin N, Unwin R, Woolf A, editors. Oxford Textbook of Clinical Nephrology. 4th edition. Oxford University Press; 2016. p. 669–77. doi: 10.1093/med/9780199592548.001.0001.
7. Brodsky S, Nadasdy T. Acute and chronic tubulointerstitial nephritis. In: Jennette C, D'Agati V, Olson J, Silva F. Heptinstall's Pathology of the Kidney. 7th edition. Wolters Kluwer; 2014. p. 1111–65.
8. Gromyko VN, Pilotovich VS. Drug-induced nephropathy. *Meditsinskie novosti*. 2016;(6): 49–52. Russian.
9. Blowey DL. Nephrotoxicity of over-the-counter analgesics, natural medicines, and illicit drugs. *Adolesc Med Clin*. 2005;16(1):31–43.
10. Clarkson MR, Giblin L, O'Connell FP, O'Kelly P, Walshe JJ, Conlon P, O'Meara Y, Dormon A, Campbell E, Donohoe J. Acute interstitial nephritis: clinical features and response to corticosteroid therapy. *Nephrol Dial Transplant*. 2004;19(11):2778–83. doi: 10.1093/ndt/gfh485.
11. Pentjuk OO, Voloshuk NI, Mashevs'ka OV. Nephrotoxicity of drugs: clinical manifestations, pathophysiological mechanisms and approaches to treatment. *Rational Pharmacotherapy*. 2009;(1):21–7. Ukrainian.
12. Krishnan N, Perazella MA. Drug-induced acute interstitial nephritis: pathology, pathogenesis, and treatment. *Iran J Kidney Dis*. 2015;9(1): 3–13.
13. Baker RJ, Pusey CD. The changing profile of acute tubulointerstitial nephritis. *Nephrol Dial Transplant*. 2004;19(1):8–11. doi: 10.1093/ndt/gfg464.
14. Shirali A, Perazella M. Drug-induced nephropathies. In: Turner NN, Lameire N, Goldsmith DJ, Winearls CG, Himmelfarb J, Remuzzi G, Bennett WG, de Broe ME, Chapman JR, Covic A, Jha V, Sheerin N, Unwin R, Woolf A, editors. Oxford Textbook of Clinical Nephrology. 4th edition. Oxford University Press; 2016. p. 2885–2910. doi: 10.1093/med/9780199592548.001.0001.
15. Pai AB. Keeping kidneys safe: the pharmacist's role in NSAID avoidance in high-risk patients. *J Am Pharm Assoc* (2003). 2015;55(1):e15–23. doi: 10.1331/JAPhA.2015.15506.
16. Naqvi R, Mubarak M, Ahmed E, Akhtar F, Naqvi A, Rizvi A. Acute tubulointerstitial nephritis/drug induced acute kidney injury; an experience from a single center in Pakistan. *J Renal Inj Prev*. 2016;5(1):17–20. doi: 10.15171/jrip.2016.04.
17. Geevasinga N, Coleman PL, Webster AC, Roger SD. Proton pump inhibitors and acute interstitial nephritis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2006;4(5):597–604. doi: 10.1016/j.cgh.2005.11.004.
18. Rossert J, Fischer E. Acute interstitial nephritis. In: Johnson RJ, Feehally J, editors. *Comprehensive clinical nephrology*. St Louis: Mosby; 2000. p. 62.1–62.9.
19. Perazella MA, Markowitz GS. Drug-induced acute interstitial nephritis. *Nat Rev Nephrol*. 2010;6(8):461–70. doi: 10.1038/nrneph.2010.71.
20. Neilson EG. Pathogenesis and therapy of interstitial nephritis. *Kidney Int*. 1989;35(5):1257–70. doi: 10.1038/ki.1989.118.
21. Chang C, Gershwin ME. Drugs and autoimmunity – a contemporary review and mechanistic approach. *J Autoimmun*. 2010;34(3):J266–75. doi: 10.1016/j.jaut.2009.11.012.
22. McCluskey RT, Colvin RB. Immunologic aspects of renal tubular and interstitial diseases. *Annu Rev Med*. 1978;29:191–203. doi: 10.1146/annurev.me.29.020178.001203.
23. Kurts C. Dendritic cells: not just another cell type in the kidney, but a complex immune sentinel network. *Kidney Int*. 2006;70(3):412–4. doi: 10.1038/sj.ki.5001613.
24. Rees A. Cross dendritic cells anger T cells after kidney injury. *J Am Soc Nephrol*. 2009;20(1): 3–5. doi: 10.1681/ASN.2008111200.
25. Dong X, Swaminathan S, Bachman LA, Crott AJ, Nath KA, Griffin MD. Antigen presentation by dendritic cells in renal lymph nodes is linked to systemic and local injury to the kidney. *Kidney Int*. 2005;68(3):1096–108. doi: 10.1111/j.1523-1755.2005.00502.x.
26. Soos TJ, Sims TN, Barisoni L, Lin K, Littman DR, Dustin ML, Nelson PJ. CX3CR1+ interstitial dendritic cells form a contiguous network throughout the entire kidney. *Kidney Int*. 2006;70(3):591–6. doi: 10.1038/sj.ki.5001567.
27. Rogers NM, Ferenbach DA, Isenberg JS, Thomson AW, Hughes J. Dendritic cells and macrophages in the kidney: a spectrum of good and evil. *Nat Rev Nephrol*. 2014;10(11):625–43. doi: 10.1038/nrneph.2014.170.
28. Segerer S, Nelson PJ, Schlöndorff D. Chemokines, chemokine receptors, and renal disease: from basic science to pathophysiological and therapeutic studies. *J Am Soc Nephrol*. 2000;11(1):152–76.
29. Moledina DG, Perazella MA. PPIs and kidney disease: from AIN to CKD. *J Nephrol*. 2016;29(5): 611–6. doi: 10.1007/s40620-016-0309-2.
30. Kasiske BL, Keane WF. Laboratory assessment of renal biopsy. In: Skorecki K, Chertow GM, Marsden PA, Taal MW, Yu AS. *Brenner and Rector's the Kidney*. 10th edition. Elsevier; 2016. p. 1137–74.
31. Walker PD. The renal biopsy. *Arch Pathol Lab Med*. 2009;133(2):181–8. doi: 10.1043/1543-2165-133.2.181.
32. Sierra F, Suarez M, Rey M, Vela MF. Systematic review: Proton pump inhibitor-associated acute interstitial nephritis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2007;26(4):545–53. doi: 10.1111/j.1365-2036.2007.03407.x.
33. Batyushin MM, Dmitrieva OV, Terentiev VP. The role of analgetics and non-steroid anti-inflammatory drugs in development of renal interstitial damage. *Nephrology and dialysis*. 2006;8(3):239–43. Russian.
34. Pirani CL, Valeri A, D'Agati V, Appel GB. Renal toxicity of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Contrib Nephrol*. 1987;55:159–75.
35. Schlöndorff D. Renal complications of non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Kidney Int*. 1993;44(3):643–53. doi: 10.1038/ki.1993.293.
36. Cheltsov VV. NSAID-induced nephropathies. *Clinical Nephrology*. 2011;(5):17–23. Russian.
37. Radford MG Jr, Holley KE, Grande JP, Larson TS, Wagoner RD, Donadio JV, McCarthy JT. Reversible membranous nephropathy associated with the use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *JAMA*. 1996;276(6):466–9.
38. 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.
39. Ruffenach SJ, Siskind MS, Lien YH. Acute interstitial nephritis due to omeprazole. *Am J Med*. 1992;93(4):472–3. doi: 10.1016/0002-9343(92)90181-A.
40. Klepser DG, Collier DS, Cochran GL. Proton pump inhibitors and acute kidney injury: a nested case-control study. *BMC Nephrol*. 2013;14:150. doi: 10.1186/1471-2369-14-150.
41. Blank ML, Parkin L, Paul C, Herbison P. A nationwide nested case-control study indicates an increased risk of acute interstitial nephritis with proton pump inhibitor use. *Kidney Int*. 2014;86(4):837–44. doi: 10.1038/ki.2014.74.
42. Antoniou T, Macdonald EM, Hollands S, Gomes T, Mamdani MM, Garg AX, Paterson JM, Juurlink DN. Proton pump inhibitors and the risk of acute kidney injury in older patients: a population-based cohort study. *CMAJ Open*. 2015;3(2):E166–71. doi: 10.9778/cmajo.20140074.
43. Muriithi AK, Leung N, Valeri AM, Cornell LD, Sethi S, Fidler ME, Nasr SH. Clinical characteristics, causes and outcomes of acute interstitial nephritis in the elderly. *Kidney Int*. 2015;87(2): 458–64. doi: 10.1038/ki.2014.294.



44. Plakogiannis R, Nogid A. Acute interstitial nephritis associated with coadministration of vancomycin and ceftriaxone: case series and review of the literature. *Pharmacotherapy*. 2007;27(10):1456–61. doi: 10.1592/phco.27.10.1456.
45. Pirani CL, Valeri A, D'Agati V, Appel GB. Renal toxicity of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Contrib Nephrol*. 1987;55:159–75. doi: 10.1159/000413416.
46. Zaigraykin N, Kovalev J, Elias N, Naschitz JE. Levofloxacin-induced interstitial nephritis and vasculitis in an elderly woman. *Isr Med Assoc J*. 2006;8(10):726–7.
47. Chatzikyrkou C, Hamwi I, Clajus C, Becker J, Hafer C, Kielstein JT. Biopsy proven acute interstitial nephritis after treatment with moxifloxacin. *BMC Nephrol*. 2010;11:19. doi: 10.1186/1471-2369-11-19.
48. Schubert C, Bates WD, Moosa MR. Acute tubulointerstitial nephritis related to antituberculous drug therapy. *Clin Nephrol*. 2010;73(6):413–9. doi: 10.5414/CNP73413.
49. Robson M, Levi J, Dolberg L, Rosenfeld JB. Acute tubulo-interstitial nephritis following sulfadiazine therapy. *Isr J Med Sci*. 1970;6(4):561–6.
50. Htike NL, Santoro J, Gilbert B, Efenbein IB, Teehan G. Biopsy-proven vancomycin-associated interstitial nephritis and acute tubular necrosis. *Clin Exp Nephrol*. 2012;16(2):320–4. doi: 10.1007/s10157-011-0559-1.
51. Sigitova ON, Arkhipov EV. Tubulointerstitial nephritis. *The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine*. 2010;3(3):45–9. Russian.
52. Praga M, González E. Acute interstitial nephritis. *Kidney Int*. 2010;77(11):956–61. doi: 10.1038/ki.2010.89.
53. 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 Int*. 2008;73(8):940–6. doi: 10.1038/sj.ki.5002776.
54. Muriithi AK, Leung N, Valeri AM, Cornell LD, Sethi S, Fidler ME, Nasr SH. Biopsy-proven acute interstitial nephritis, 1993–2011: a case series. *Am J Kidney Dis*. 2014;64(4):558–66. doi: 10.1053/j.ajkd.2014.04.027.
55. Preddie DC, Markowitz GS, Radhakrishnan J, Nickolas TL, D'Agati VD, Schwimmer JA, Gardenzwartz M, Rosen R, Appel GB. Mycophenolate mofetil for the treatment of interstitial nephritis. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2006;1(4):718–22. doi: 10.2215/CJN.01711105.

Acute drug-induced tubulointerstitial nephritis

Dyadyk A.I.¹ • Kugler T.E.¹

Currently, medications have the leading position in the development of acute tubulointerstitial nephritis. Antibiotics, proton pump inhibitors and non-steroidal anti-inflammatory drugs are the most common etiologic agents of acute tubulointerstitial nephritis. Various drugs produce ambiguous types of immune response. For instance, antibiotics may induce a systemic allergic reaction, including fever, skin rash, eosinophilia and arthralgia, whereas non-steroidal anti-inflammatory drugs and proton pump inhibitors may evoke a subclinical cell-modified response. Blood and urine tests, as well as renal ultrasound examination do not allow establishing a highly reliable diagnosis of acute tubulointerstitial nephritis. Therefore, renal biopsy is essential for the diagnosis. Morphological abnormalities include interstitial inflammation and tubulitis. In a patient who is on any medication and is having high serum creatinine levels, decreased glomerular filtration rate, and urine test abnormalities, the possibility of acute tubulointerstitial nephritis should be considered by the clinician; the disease can manifest at various time intervals after intake of the drug (from several days to months). Treatment approach

is based first of all on immediate withdrawal of the nephrotoxic agent and possible administration of immunosuppressive therapy. Timely diagnosis and early administration of glucocorticoids in morphologically confirmed tubulointerstitial nephritis are critical for restoration of the kidney functioning. Chronic kidney disease can develop in some patients. Clinicians in any specialty have to know about potential negative consequences of the use of antibiotics, non-steroidal anti-inflammatory drugs, proton pump inhibitors and other medications and to consider nephrotoxic factors.

Key words: acute tubulointerstitial nephritis, acute kidney injury, proton pump inhibitors, non-steroidal anti-inflammatory drugs, antibiotics, glomerular filtration rate

For citation: Dyadyk AI, Kugler TE. Acute drug-induced tubulointerstitial nephritis. *Almanac of Clinical Medicine*. 2017;45(7):586–98. doi: 10.18786/2072-0505-2017-45-7-586-598.

Received 18 September 2017;

Accepted 30 October 2017

Dyadyk Aleksander I. – MD, PhD, Professor, Head of Chair of Therapy, Faculty of Postgraduate Education¹

Kugler Tatyana E. – MD, PhD, Assistant of Chair of Therapy, Faculty of Postgraduate Education¹

✉ 16 Illicha av., Donetsk, 83003, Ukraine.

Tel.: +38050 141 40 80. E-mail: kugler2@mail.ru

Conflicts of Interest

The authors declare no competing interests related to this work, its topic, subject and content

¹M. Gorky Donetsk National Medical University; 16 Illicha av., Donetsk, 83003, Ukraine