

Клинические рекомендации

**Тубулоинтерстициальные болезни почек**

Коды по МКБ 10: N14 (N14.0; N14.1; N14.2; N14.3; N14.4), N15 (N15.0; N15.8), N16 (N16.0; N16.1; N16.2; N16.3)

Возрастная категория: **взрослые**

Год утверждения (частота пересмотра): **2021 (не реже 1 раза в 3 года)**

Профессиональные некоммерческие медицинские организации-разработчики:

- Ассоциация нефрологов

## Оглавление

Оглавление .....	2
Ключевые слова.....	4
Список сокращений .....	5
Термины и определения .....	6
1. Краткая информация .....	7
1.1 Определение заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) .....	7
1.2 Этиология и патогенез заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний).....	7
1.3 Эпидемиология заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) .	11
1.4 Особенности кодирования заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем .....	11
1.5 Классификация заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) .	12
1.6 Клиническая картина заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний).....	13
2. Диагностика заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний), медицинские показания и противопоказания к применению методов диагностики .....	16
2.1 Жалобы и анамнез.....	17
2.2 Физикальное обследование .....	21
2.3 Лабораторная диагностика .....	22
2.4 Инструментальная диагностика .....	24
2.5 Иная диагностика .....	25
3. Лечение, включая медикаментозную и немедикаментозную терапии, диетотерапию, обезболивание, медицинские показания и противопоказания к применению методов лечения.....	26
3.1 «Консервативное лечение».....	26

Важной задачей лечения больных с ТИБ является ограничение или прекращение действия причинного повреждающего фактора и максимальное восстановление функции почек (при острых ТИБ), или замедление прогрессирования ХБП (при хронических формах ТИБ). В

случае ОТИН несмотря на проводимое лечение, достичь восстановления исходной почечной функции удастся только в 30-70% случаев [64,65].....	26
3.2 «Заместительная почечная терапия» .....	32
3.3 Иное лечение .....	33
4. Реабилитация .....	34
5. Профилактика и диспансерное наблюдение .....	35
6. Дополнительная информация, влияющая на течение и исход заболевания .....	37
7. Организация медицинской помощи.....	37
Список литературы.....	39
Приложение А1. Состав рабочей группы .....	49
Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций .....	51
Приложение А3. Связанные документы .....	53
Приложение Б. Алгоритмы ведения пациента .....	54
Приложение В. Информация для пациентов .....	57
Приложение Г. Лекарства, способные вызвать интерстициальный нефрит .....	58

## **Ключевые слова**

- Нестероидные противовоспалительные средства;
- Острое повреждение почек;
- Тубулоинтерстициальные болезни почек;
- Тубулоинтерстициальный нефрит;
- Хроническая болезнь почек

## **Список сокращений**

АГ – артериальная гипертензия

АДТБП – аутосомно-доминантная тубулоинтерстициальная болезнь почек

Ингибиторы АПФ – ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента

НПВС - нестероидные противовоспалительные средства

ОАК – общий анализ крови

ОАМ – общий анализ мочи

ОПП – острое повреждение почек

ОТИН – острый тубулоинтерстициальный нефрит

РААС – ренин-ангиотензин-альдостероновая система

СКФ – скорость клубочковой фильтрации

ТИБ – тубулоинтерстициальные болезни

ТИН - тубулоинтерстициальный нефрит

ТИНУ – тубулоинтерстициальный нефрит с увеитом

ТМА – тромботическая микроангиопатия

ХБП – хроническая болезнь почек

ХТИН – хронический тубулоинтерстициальный нефрит

## **Термины и определения**

**Тубулоинтерстициальные болезни почек (ТИБ)** – группа врожденных или приобретенных болезней почек, проявляющихся поражением тубулоинтерстиция и характеризующаяся острым или хроническим течением.

**Острый тубулоинтерстициальный нефрит (ОТИН)** - это острое заболевание почек, развивающееся в ответ на воздействие экзо- и эндогенных факторов и проявляющееся воспалительными изменениями тубулоинтерстициальной ткани почек с частым развитием острого повреждения почек (ОПП), иногда с трансформацией в острую болезнь почек (ОБП).

**Хронический тубулоинтерстициальный нефрит (ХТИН)** представляет собой хроническое заболевание почек, развивающееся в ответ на длительное воздействие экзо- и/или эндогенных факторов и проявляющееся воспалительными изменениями тубулоинтерстициальной ткани с развитием интерстициального фиброза и тубулярной атрофии с частым развитием хронической болезни почек (ХБП).

**НПВС** – нестероидные противовоспалительные средства (включая препараты с преимущественным противовоспалительным и преимущественным анальгетическим действием), одним из ключевых механизмов действия которых является блокада фермента циклооксигеназы.

**Острое повреждение почек (ОПП)** - патологическое состояние, развивающееся в результате непосредственного острого воздействия ренальных и/или экстраренальных повреждающих факторов, продолжающееся до 7-ми суток и характеризующееся быстрым (часы-дни) развитием признаков повреждения или дисфункции почек различной степени выраженности.

**Острая болезнь почек (ОБП)** – патологическое состояние, не разрешившегося в сроки до 7- ми суток острого повреждения почек, продолжающееся в период от 7 до 90 суток и характеризующееся персистенцией признаков повреждения почек или их дисфункции различной степени выраженности.

**Хроническая болезнь почек (ХБП)** – патологическое состояние, возникающее либо в результате перманентного (первично хронического) воздействия ренальных и/или экстраренальных повреждающих факторов, либо являющегося исходом острой болезни почек, продолжающейся свыше 90 суток и характеризующееся персистенцией признаков повреждения или дисфункции почек различной степени выраженности

## **1. Краткая информация**

### **1.1 Определение заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)**

Тубулоинтерстициальные болезни почек (ТИБ) – группа врожденных или приобретенных болезней почек, проявляющихся поражением тубулоинтерстиция и характеризующаяся острым или хроническим течением.

Острый тубулоинтерстициальный нефрит (ОТИН) - это острое заболевание почек, развивающееся в ответ на воздействие экзо- и эндогенных факторов и проявляющееся воспалительными изменениями тубулоинтерстициальной ткани почек с частым развитием острого повреждения почек (ОПП), иногда с трансформацией в острую болезнь почек (ОБП).

Хронический тубулоинтерстициальный нефрит (ХТИН) представляет собой хроническое заболевание почек, развивающееся в ответ на длительное воздействие экзо- и/или эндогенных факторов и проявляющееся воспалительными изменениями тубулоинтерстициальной ткани с развитием интерстициального фиброза и тубулярной атрофии с частым развитием хронической болезни почек (ХБП).

### **1.2 Этиология и патогенез заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)**

Причины развития острых и хронических форм ТИБ схожи и нередко хронические формы представляют собой рецидивы острых процессов. В целом ТИБ развиваются в ответ на воздействие лекарств, солей тяжелых металлов и ряда других химических субстанций, радиации, а также при опухолевых заболеваниях крови и внутренних органов, нарушениях обмена веществ (подагра, гиперурикемия, сахарный диабет и т.д.), наследственных заболеваниях, инфекционных болезнях (вирусных, грибковых и др.) [1,2]. Разнообразие причин определяет широту патогенетических механизмов повреждения почки. Выделяют как прямое тубулотоксическое действие повреждающего агента (аминогликозиды, токсины, инфекционные агенты), так и опосредованное, реализующееся через иммунные механизмы (системная красная волчанка, паранеопластический синдром, ТИНУ и др.) или путем воздействия цитокинов, обладающих провоспалительными, профибротическими, цитотоксическими эффектами (гиперурикемия, лекарства) [3,4,5].

В патогенезе ТИБ выделяют несколько звеньев: интратрениальная вазоконстрикция; блокада микроциркуляции за счет отека интерстиция, и/или развития тромботической микроангиопатии (ТМА); прямая тубулотоксичность; воспаление интерстиция за счет, в том числе, реакций гиперчувствительности замедленного типа и др. [6].

Воздействие этиологических факторов приводит к лимфогистиоцитарной инфильтрации и отеку канальцев и интерстиция, дистрофии и некрозу эпителия канальцев. В процессе развития ОТИН наблюдается нарастание морфологических изменений в виде тубулоинтерстициального фиброза, что может приводить к формированию ХБП, а рецидив ОТИН фактически рассматривается как ХТИН.

Проблема лекарственного поражения почек является одной из актуальных в современной нефрологии [7,8]. В половине случаев этиологией острого тубулоинтерстициального нефрита (ОТИН) являются лекарственные препараты [9].

Наиболее часто ОТИН развивается в связи с приемом антибиотиков и НПВС. Последние являются причиной 44–75% случаев ОТИН, антибиотики - 33–45% случаев [10]. Относительный риск развития ОТИН при приеме НПВС составляет 1,6–2,2%, а в возрасте старше 66 лет возрастает до 13,3%. При этом показано, что ОТИН развивается как вследствие применения неселективных, так и селективных НПВС [11,12,13,14,15].

Также ОТИН может развиваться в ответ на применение других лекарственных препаратов. Наиболее частые этиологические факторы ОТИН представлены в приложении Г. При этом следует пояснить, что данный перечень не является исчерпывающим, а лишь представляет те препараты, в отношении которых опубликованы клинические наблюдения.

Одной из частых причин развития ТИН являются инфекции. По данным ряда исследований инфекционные формы ОТИН (пиелонефрит) составляют около 5-10% в структуре ОТИН [16,17]. Механизмы попадания микроорганизмов включают в себя гематогенный, путь, по продолжению (*per continuitatem*) из нижних мочевых путей путем рефлюкса, лимфогенный путь.

Помимо лекарств и микроорганизмов причиной повреждения тубулоинтерстициальной ткани могут явиться некоторые травы и семена растений. Аристолохиковая нефропатия является разновидностью тубулоинтерстициального нефрита, возникающая в ответ на применение трав, содержащих аристолохиевую кислоту [18]. Изначально данную патологию называли травяной нефропатией. Аристолохиевая нефропатия, также как и балканская нефропатия, часто ассоциирована с раком мочеполовой системы, а сама аристолохиевая кислота относится к канцерогенам I типа по классификации ВОЗ [19]. В странах Азии аристолохиевая нефропатия распространена по причине широкого применения в медицинской практике фито-препаратов, в состав которых входят травы, содержащие аристолохиевую кислоту. В настоящее время описано около 500 трав, в состав которых входит аристолохиевая кислота [20]. Среди них наиболее

распространены *Aristolochia labiate*, *Aristolochia lagesinan*, *Aristolochia littoralis*, *Aristolochia liukiensis*, *Aristolochia macrophylla*, *Aristolochia maurorum*, *Aristolochia manshuirensis*, *Aristolochia maxima*, *Aristolochia mollissima*, *Aristolochia moupinensis*, *Aristolochia odoratissima*, *Aristolochia ovalifolia*, *Aristolochia paucinervis*, *Asarum caudigelellum*, *Asarum heterotropides* [21]. В странах Балканского полуострова встречается балканская нефропатия.

Балканская (эндемичная) нефропатия - хроническая тубулоинтерстициальная нефропатия, характеризующаяся острым началом и постепенным прогрессированием до ХБП С5 [22]. Также характеризуется высоким риском развития рака верхних мочевых путей. Причиной развития балканской нефропатии чаще всего является также аристолохиевая кислота, которая попадает в организм с домашним хлебом, приготовленным из муки, загрязненной семенами *Aristolochia Clematis* [23]. А ранее подозревавшийся охратоксин-А не подтвердил своей первостепенной роли в развитии болезни [24]. Распространена болезнь преимущественно в странах Балканского полуострова (Сербия, Хорватия, Черногория, Македония). Следует отметить, что аристолохиевая нефропатия похожа по этиопатогенезу и клиническим проявлениям на балканскую нефропатию и в последние годы все чаще рассматривается не как самостоятельная нозологическая форма, а как разновидность аристолохиевой нефропатии.

Причинами развития ОТИН могут быть также системные заболевания, аутоиммунные и метаболические патологические процессы (табл.1).

При анализе причин хронической тубулоинтерстициальной патологии почек было показано, что нередко она формируется в результате рецидивирования ОТИН, бывают случаи «плавного» развития ХТИН без предшествующих клинически манифестированных эпизодов ОТИН. В связи с этим причины ОТИН и ХТИН нередко схожи.

**Табл. 1.** Причины развития ТИН

ОТИН	<p>Лекарства (Приложение Г)</p> <p>Инфекции (бактерии, грибы, вирусы, паразиты)</p> <p>Аутоиммунные болезни (саркоидоз, синдром Шегрена, IgG4-ассоциированные болезни, ТИНУ, системная красная волчанка, системные васкулиты, артропатии)</p> <p>Метаболические нарушения (острая уратная нефропатия, острая оксалатная нефропатия, острый нефрокальциноз, болезни накопления)</p> <p>Системные заболевания (холестериновая атерэмболия, парапротеинемии, лимфопролиферативные заболевания, тромботические микроангиопатии)</p> <p>Опухолевая болезнь (злокачественные, реже, доброкачественные опухоли)</p>
------	--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

ХТИН	Лекарства (Приложение Г) Инфекции (бактерии, грибы, вирусы, паразиты) Аутоиммунные болезни (саркоидоз, синдром Шегрена, системная красная волчанка, ТИНУ, системные васкулиты, артропатии, IgG4-ассоциированные болезни) Метаболические нарушения (гиперурикемия, подагра, хроническая оксалатная нефропатия, нефрокальциноз, гипокалиемическая нефропатия, болезни накопления) Системные заболевания (парапротеинемии, лимфопролиферативные заболевания, серповидно-клеточная болезнь, атеросклероз, тромботические микроангиопатии) Опухолевая болезнь (злокачественные, реже, доброкачественные опухоли)
------	----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

В патологическом воздействии на почку при ХТИН присутствуют все те же механизмы, однако существенно активизируется коллагенообразование, развивается rareфикация микроциркуляторного русла интерстиция с формированием тубулоинтерстициального фиброза [25].

Среди редких причин развития ТИБ следует выделить также тубулоинтерстициальный нефрит в рамках IgG4-ассоциированной болезни [26]. Болезнь относится к группе хронических аутовоспалительных процессов с формированием поликлональных лимфоидных инфильтратов в пораженных органах с повышением в сыворотке крови IgG в целом и IgG4 в частности, отложением IgG4+депозитов в тканях.

Также редкой формой ТИН является ТИНУ-синдром (тубулоинтерстициальный нефрит и увеит) [27]. Триггерами развития синдрома являются внешние факторы (инфекции, токсические и лекарственные воздействия, в частности, НПВС), описана также генетическая основа предрасположенности к развитию патологии. В большинстве случаев патогенез ТИНУ-синдрома представлен аутоиммунным или инфекционным механизмами.

Одной из редких форм ОТИН является саркоидоз. Наравне с клиническими признаками ТИН у больных наблюдается поражение легких, увеличение лимфатических узлов, характерное для саркоидоза [28,29].

Также редко встречается ксантогранулематозный пиелонефрит, проявляющийся выраженным воспалительным процессом в почке с формированием воспалительных гранулем. В виду того, что данный вид патологии часто требует хирургического лечения, то лечение ксантогранулематозного пиелонефрита осуществляется главным образом урологами [30].

Помимо приобретенных форм ТИБ выделяют также наследственные формы, обусловленные мутациями в ряде генов. В частности, аутосомно-доминантная тубулоинтерстициальная болезнь почек вследствие мутации гена уромодулина (АДТБП-

UMOD), муцина-1 - АДТБП-MUC1, ренина - АДТБП-REN, ядерного фактора гепатоцитов 1В - АДТБП-HNF1В [31, 32].

### **1.3 Эпидемиология заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)**

Вопрос распространенности ТИБ является сложным. Существенные различия в распространенности нефритов микробного и лекарственного генеза в России и за рубежом определяются несовершенством технологий выявления и регистрации этой патологии, несогласованностью диагностических критериев, а также неспецифичностью клинических проявлений некоторых форм ТИБ. По данным ряда центров, при проведении пункционной нефробиопсии ОТИН регистрируется в 2,3–9% случаев [33,34]. Примерно 3–19% всех случаев ОПП обусловлено по данным нефробиопсии ОТИН [35]. При этом лекарственная этиология устанавливается в 70-90% морфологически подтвержденных случаев ОТИН. Безусловно, биопсия выполняется редко и в том случае, когда клиническая картина не позволяет в полной мере определиться с диагнозом ОТИН, соответственно ее встречаемость в морфологических регистрах низкая.

По данным ряда центров, при проведении пункционной нефробиопсии ХТИН регистрируется в 1,8–2,5% случаев. Однако по данным клинических исследований удельный вес ХТИН выше и колеблется в пределах от 4 до 12% [36].

АДТБП встречается редко. Например, такая более распространенная ее разновидность, как АДТБП-UMOD, зарегистрирована примерно у 400 семей в США [37] и всего примерно у 2000 больных в мире [38]. В Австрии встречаемость АДТБП-UMOD составляет 2,12 случая на миллион или 0,73 на 1000 больных на заместительной почечной терапии [39,40]. Высокая степень гиподиагностики АДТБП всё ещё остается большой проблемой.

Распространенность ТИНУ-синдрома по некоторым данным составляет 3,5 случая на млн. населения, встречаемость – 0,2 случая на млн. населения в год [41,42]. Патология развивается несколько чаще у лиц женского пола, чаще у детей и лиц молодого возраста [43]. ТИНУ-синдром объясняет развитие примерно 2% всех случаев увеита по данным офтальмологических клиник и около 15% случаев ОТИН у детей по данным центров интенсивной терапии [44,45].

### **1.4 Особенности кодирования заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем**

**Болезни мочеполовой системы (Класс XIV).**

N10–N16 Тубулоинтерстициальные болезни почек;

N14 - Тубулоинтерстициальные и тубулярные поражения, вызванные лекарствами и тяжелыми металлами;

N14.0 — Нефропатия, вызванная анальгетическими средствами;

N14.1 — Нефропатия, вызванная другими лекарственными средствами, медикаментами или биологически активными веществами;

N14.2 — Нефропатия, вызванная неуточненным лекарственным средством, медикаментом и биологически активным веществом;

N14.3 — Нефропатия, вызванная тяжелыми металлами;

N14.4 — Токсическая нефропатия, не классифицированная в других рубриках;

N15 – Другие тубулоинтерстициальные болезни почек;

N15.0 — Балканская нефропатия;

N15.8 — Другие уточненные тубулоинтерстициальные поражения почек;

N16 – Тубулоинтерстициальные поражения почек при болезнях, классифицируемых в других рубриках;

N16.0 — Тубулоинтерстициальное поражение почек при инфекционных и паразитарных болезнях, классифицированных в других рубриках;

N16.1 — Тубулоинтерстициальное поражение почек при новообразованиях;

N16.2 — Тубулоинтерстициальное поражение почек при болезнях крови и нарушениях, вовлекающих иммунный механизм;

N16.3 — Тубулоинтерстициальное поражение почек при нарушениях обмена веществ;

N16.4 — Тубулоинтерстициальное поражение почек при системных болезнях соединительной ткани;

N16.5 — Тубулоинтерстициальное поражение почек при отторжении трансплантата (Т86.-+);

N16.8 — Тубулоинтерстициальное поражение почек при других болезнях, классифицированных в других рубриках.

### **1.5 Классификация заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)**

ТИБ подразделяются по этиологии (раздел 1.2), бывают острыми и хроническими, наследственными и приобретенными. ОТИН и ХТИН являются основными клиническими

формами ТИБ. В остальном, к ТИБ применяются те же классификационные нормы, которые разработаны в отношении ХБП, ОПП.

### **1.6 Клиническая картина заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)**

Жалобы обычно немногочисленны и непатогномичны. Чаще связаны с проявлениями ОПП, в частности, уменьшением объема мочи, повышением артериального давления. Могут быть тупые ноющие боли в поясничной области, обусловленные увеличением почек вследствие отека или по причине основного процесса (нарушение уродинамики при мочекаменной болезни, пиелит и др.) [46].

Облигатными проявлениями ОТИН являются мочевого синдром, синдром ОПП. Мочевой синдром проявляется протеинурией менее 1 г/сут (91–95%), эритроцитурией (21–70%), лейкоцитурией (41–47%), в том числе эозинофилией (21–34%). ОПП наблюдается у всех пациентов. По данным регистров реанимационных центров, в половине случаев встречается ОПП 3-й стадии, тогда как ОПП 1-й и 2-й стадии делят оставшуюся половину примерно пополам. Однако общая статистика свидетельствует о гиподиагностике ОТИН с ОПП 1–2-й стадий. Нередко регистрируются количественные изменения мочи. Могут наблюдаться как полиурия, так и олигурия или анурия. Последние два симптома свидетельствуют о более тяжелом поражении почек. У 30–45% пациентов наблюдается острый гипертензивный синдром или ухудшение течения предшествующей артериальной гипертензии (АГ). Из экстраренальных проявлений при ОТИН наиболее часто встречаются артралгии (20–45%), лейкоцитоз (20–39%), эозинофилия (14–35%), боли в пояснице (21%), высыпания (13–22%), лихорадка (14–36%), причем при лекарственном генезе ОТИН эти симптомы встречаются чаще [46,47].

Одним из возможных проявлений поражения почек, чаще наблюдаемых при анальгетическом ОТИН, аристолохией нефропатии, является сосочковый некроз. Сосочковый некроз обусловлен капиллярным некрозом сосочковой зоны почек. В клинической картине может наблюдаться почечная колика (мутиляция – самопроизвольное отторжение некротизированной части сосочка вызывает блокаду мочевого выделения в области лоханки, лоханочно-мочеточникового сегмента или мочеточника), микро- и макрогематурия.

Может отмечаться повышенное артериальное давление, при пальпации почек в ряде случаев болезненность или дискомфорт. Лихорадка отмечается чаще при инфекционном (фебрильная, субфебрильная) и лекарственном (субфебрильная) генезе ОТИН.

В случае ХТИН или иных хронических форм ТИБ жалобы не специфичны и обычно имеют отношение к проявлениям ХБП, которая развивается у 40–60% пациентов с ХТИН. Также наблюдаются гипертензионный синдром, изменения мочевого осадка (эритроцитурия, протеинурия обычно менее 1 г/сут, лейкоцитурия), полиурия, в том числе ночная полиурия. Полиурия встречается примерно в 40% случаев ХТИН вследствие приема НПВС. Частота гипертензионного синдрома составляет 30–60%, а по некоторым данным, до 80%. Мочевой синдром представлен гематурией и/или невысокой протеинурией.

При кратковременном применении НПВС и анальгетиков возможно развитие ОТИН, вместе с тем, длительное применение НПВС и анальгетиков приводит в конечном итоге к формированию тубулоинтерстициального фиброза и ХБП С4-5. ХТИН выглядит в таком случае как череда острых эпизодов (ОТИН), завершающихся волнообразно нарастающим фиброзированием почечной паренхимы.

Наследственные формы тубулоинтерстициальной болезни почек (АДТБП- UMOD, АДТБП-MUC1, АДТБП-REN, АДТБП-HNF1B) в плане клинических проявлений патологии почек не имеют специфических черт и характеризуются невыраженными изменениями в моче (эритроцитурия, незначительная протеинурия, постепенное снижение почечной функции), формированием артериальной гипертензии, обычно 1-2 степени. При морфологическом исследовании наблюдаются признаки тубулоинтерстициального фиброза и атрофии канальцев, редко – микроцисты, с отсутствием находок при иммунофлюоресценции в виде депозитов иммунных комплексов [31]. Учитывая высокую пенетрантность мутаций, изучение семейного анамнеза нередко помогает в диагностике болезни. Следует помнить, что АДТБП- UMOD часто проявляется клиникой подагры, развивающейся в детском, юношеском или молодом возрасте, кортикальными кистами, снижением фракционной экскреции мочевой кислоты и уромодулина с мочой. АДТБП-REN протекает с явлениями гиперурикемии, гиперкалиемии, легкой артериальной гипотензии и анемии с детского возраста, характеризуется повышенным риском ОПШ. При АДТБП-MUC1 могут наблюдаться кортикальные кисты, выявляемые с помощью ультразвукового исследования почек, при АДТБП-HNF1B чаще развиваются сахарный диабет, аномалии развития гениталий, кисты обеих почек, атрофия поджелудочной железы, гипомагниемия, гипокалиемия, феномен печеночного цитолиза [48].

Диагностическими критериями аристолохиевой нефропатии являются следующие [49]: наличие ХБП в сочетании, по крайней мере, с двумя из следующих трех критериев: (1) гистологическое исследование почек, демонстрирующее интерстициальный фиброз с

кортикомедулярным градиентом; (2) анамнез потребления растительных продуктов, содержащих аристолохиевую кислоту; (3) наличие аддуктов ДНК аристолохиевой кислоты (или специфической трансверсии А:Т → Т:А в гене p53) в образце ткани почки или уротелиальной опухоли. Однако, если только один из этих критериев может быть продемонстрирован, диагноз аристолохиевой нефропатии остается весьма вероятным и должен быть исследован глубже.

Развитие ТИН при IgG4-ассоциированной болезни наблюдается примерно в 12% наблюдений, а наиболее частыми проявлениями болезни являются аутоиммунный панкреатит, сиаладенит, дакриoadенит и ретроперитонеальный фиброз [26]. Морфологически регистрируются признаки тубулоинтерстициального воспаления и фиброза, регистрируются IgG+депозиты.

Диагностические критерии IgG4-ТИН [26]: ТИН при IgG4-ассоциированной болезни может быть подтвержден при обнаружении >10 IgG4+ плазматических клеток в поле зрения в зоне и наибольшим скоплением клеток и при наличии, по меньшей мере, еще одного критерия: гистологического (депозиты иммунных комплексов на канальцевой базальной мембране при иммунофлюоресценции, иммуногистохимии и/или электронной микроскопии), визуализационного (небольшие периферические кортикальные узелки гипохогенные, круглые или клиновидные поражения или диффузное пятнистое поражение), серологического (повышение уровня IgG4 или общего IgG в сыворотке), а также вовлечением других органов в процесс (аутоиммунный панкреатит, склерозирующий холангит, воспалительная инфильтрация любого происхождения, сиаладенит, аневризма аорты воспалительного генеза, поражение легких, забрюшинный фиброз).

ТИНУ-синдром характеризуется развитием ТИН в сочетании с увеитом. При ТИНУ-синдроме увеит чаще бывает двусторонним и передним [27]. Описаны также случаи вовлечения сосудистой оболочки – хориоретинит и хороидальная неоваскуляризация. Неувеальные повреждения глаза могут включать в себя нейроретинит, отек зрительного диска, нодулярный склерит, но встречаются значительно реже. К сожалению, офтальмологические проявления синдрома трудно поддаются терапевтическому воздействию и довольно долго регрессируют на фоне терапии глюкокортикоидами.

Неосложненный пиелонефрит как разновидность инфекционных форм ТИН, проявляется, как правило, лихорадкой, ознобом, болью в боку, болезненностью в области костовертебрального угла, при этом может сопровождаться как типичными симптомами

цистита так и без них [50]. При исследовании мочи выявляют лейкоцитурию, реже – эритроцитурию, бактериурию. Вирусные и грибковые формы ТИН имеют вариабельную клинику, которая включает в себя проявления ТИН и самой вирусной или грибковой инфекции. При вирусных ТИН лейкоцитурия как правило представлена лимфоцитурией. При грибковых инфекциях в моче обнаруживаются грибы (споры, участки мицелия и др.).

Туберкулез почки характеризуется, как правило, поражением не только почки, чашечно-лоханочной системы, но и нижних мочевых путей [51]. Поражение чашечно-лоханочной системы обычно проявляется эрозиями стенок чашечек и лоханки, стриктурами в зоне поражения, папиллярным некрозом, в паренхиме почки появляются грубые рубцовые изменения и кальцификация [52].

Развитие ТИН при синдроме или болезни Шегрена относится к числу внежелезистых системных проявлений. Клиническая картина представлена клиникой основного заболевания (рецидивирующий паренхиматозный сиаладенит, сухой конъюнктивит/кератоконъюнктивит, хейлит, рецидивирующий стоматит), а также поражением почек, которое чаще всего представлено ТИН, реже – гломерулонефритом [53]. Проявления ТИН могут быть представлены как изолированным мочевым синдромом в виде гематурии или невыраженной протеинурии, так и снижением СКФ, развитием почечного канальцевого ацидоза.

При ТИБ на фоне опухолевой болезни клиническая картина может сильно варьировать от минимальных проявлений основного заболевания до ярких клинических признаков неопластического и паранеопластического синдромов. В связи с этим обнаружение ТИБ требует определенного диагностического поиска в том числе с целью исключения солидной опухоли или гемобластоза.

## **2. Диагностика заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний), медицинские показания и противопоказания к применению методов диагностики**

- У больных при подозрении на ТИБ рекомендуется оценить анамнез заболевания (возникновение патологии вскоре после приема НПВС или других нефротоксических препаратов, а также их комбинации, наличие острого инфекционного заболевания, аутоиммунного процесса, токсического воздействия и т.д.) с целью подтверждения диагноза [54].

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)**

**Комментарии:** В ряде случаев возможно отсутствие видимой причины развития патологии. Специфических признаков ОТИН или ХТИН или других ТИБ не существует, в данном случае применение НПВС или анальгетиков принимается за причину ОТИН на основании только анамнестических данных, причем большая доза препарата, комбинированное применение нескольких НПВС и/или анальгетиков, применение НПВС в сочетании с другими потенциально нефротоксичными препаратами, а также наличие при этом факторов риска развития ТИН делают суждение об этиологии ТИН более обоснованным. Также наличие интоксикационного синдрома, лихорадки, болей во фланках скорее будет свидетельствовать в пользу развития пиелонефрита. Наличие семейного анамнеза, развитие патологии в раннем возрасте будет указывать на наличии наследственных форм ТИБ.

- У больных с подозрением на ТИБ рекомендуется оценить состояние функции почек с помощью определения уровня креатинина крови, СКФ (СКФ не определяется при ОПП), а также оценки мочевого осадка. [54 Kelly С.].

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)**

**Комментарии:** У больных с признаками ОПП, изолированной эритроцитурией или в сочетании с протеинурией (обычно до 1 г/сут), лейкоцитурией следует думать о развитии острой формы ТИБ. При этом необходима дифференциальная диагностика с другими причинами ОПП и эритроцитурии. При развитии ХБП, проявляющейся эритроцитурией и/или протеинурией (обычно до 1 г/сут), реже, лейкоцитурией, нередко сопровождающейся снижением функции почек, при оценке причины развития данной патологии, следует думать о наличии ХТИН или др. хронических форм ТИБ. Необходимо проводить дифференциальную диагностику с гломерулонефритом, другими болезнями почек, сопровождающимися развитием ОПП и ХБП, а также дифференциальную диагностику различных форм (по этиологии) ТИБ.

## **2.1 Жалобы и анамнез**

- У больных с подозрением на ОТИН рекомендуется оценить наличие жалоб на уменьшение объема мочи (олигурию, анурию) [54].

**Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 3)**

**Комментарии:** Как было показано в ретроспективном исследовании, оценка выраженности и длительности олигурии при ОТИН с применением критериев AKIN и KDIGO позволяет выявлять пациентов с ОПП на 11 часов раньше, чем учет только

уровня сывороточного креатинина (критерии RIFLE) и может удвоить частоту выявления ОПП у пациентов в критическом состоянии [54].

- У больных с ТИБ рекомендуется оценивать жалобы на увеличение объема мочи (полиурию, в том числе ночную полиурию), ухудшение общего самочувствия, появление отеков, головную боль вследствие повышения артериального давления с целью оценки характера клинического течения ТИБ. [55].

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)**

**Комментарии:** Необходимо помнить о том, что большинство ТИБ являются приобретенными и развиваются по причинам лекарственного, токсического воздействия или в рамках каких-либо системных заболеваний, в связи с этим в клинической картине помимо жалоб, свойственных патологии почек, нередко могут присутствовать жалобы, отражающие ту патологию, которая явилась причиной ТИБ. Нередко больной не предъявляет никаких жалоб.

- У больных с НПВС/анальгетик-ассоциированным ХТИН рекомендуется в качестве основных критериев заболевания оценивать продолжительность и суммарную дозу потребленного препарата, а также наличие клинических проявлений нефрита с целью подтверждения диагноза (табл. 2). [56-59].

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)**

**Комментарии:** В ряде ретроспективных контролируемых исследований и исследований случай-контроль было показано, что длительное потребление НПВС и ненаркотических анальгетиков сопровождается повышением риска развития ТИН, а рост суммарной дозы потребления ацетаминофена, НПВС и анальгетиков повышало риск развития терминальной стадии болезни почек [56-59]

**Табл. 2. Критерии диагностики НПВС/анальгетик-ассоциированного ХТИН [60]**

<i>Основные критерии:</i>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Употребление НПВС (неселективных или селективных), в т.ч. фенацетин- или метамизол-содержащих анальгетиков на протяжении 12 мес и более в установленной суммарной дозе*;</li> <li>• Наличие стойкого мочевого синдрома длительностью более 3 мес в виде эритроцитурии или альбуминурии или протеинурии (не более 3,5 г/сут) или <math>\beta_2</math>-микроглобулинурии или абактериальной лейкоцитурии, резистентной к антибактериальной терапии.</li> </ul>
<i>Дополнительные критерии:</i>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Снижение СКФ менее 60 мл/мин на протяжении 3 мес и более;</li> </ul>

- *Артериальная гипертензия;*
- *Гипоизостенурия;*
- *Признаки ХТИН по данным нефробиопсии;*
- *Кальцинаты в мозговом слое и почечных сосочках.*

*Примечание: \* — суммарная доза для метамизола обычно не менее 500 г, фенацетина — не менее 300 г, диклофенака не менее 150 г.*

- Больным с синдромом хронической боли, получающим НПВС и/или анальгетики, рекомендуется оценивать уровень креатинина, СКФ и мочевого осадок не реже одного раза в год вне зависимости от кратности и дозы принимаемых препаратов с целью оценки состояния функции почек, наличия ХБП и риска и ее прогрессирования. Больным с ХБП рекомендуется перед каждым курсом терапии НПВС также оценивать уровень креатинина, СКФ и мочевого осадок если в течение предыдущих трех месяцев этого не проводилось [55].

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)**

- У больных при подозрении на ТИБ рекомендуется использовать диагностические критерии АДТБП с целью ее выявления и при проведении дифференциальной диагностики с другими формами ТИБ [31].

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)**

**Комментарии:** *Данные критерии позволяют предположить диагноз АДТБП.*

*Диагностические критерии аутосомно-доминантной тубулоинтерстициальной болезни почек (АДТБП) [31].*

*А. Критерии предположительного диагноза АДТБП*

- Семейный анамнез, соответствующий аутосомно-доминантному типу наследования ХБП, удовлетворяющий клиническим характеристикам (\*прогрессирующее снижение функции почек, мало выраженные изменения мочевого осадка, отсутствие или слабо выраженная альбуминурия/протеинурия, отсутствие тяжелой артериальной гипертензии на начальных стадиях, отсутствие назначения лекарств, потенциально способных вызвать ТИН, нормальные или уменьшенные размеры почек при ультразвуковом исследовании, ночная полиурия или энурез у детей вследствие снижения концентрационной способности почек).

- При отсутствии положительного семейного анамнеза ХБП, удовлетворяющего клиническим характеристикам, наличие следующих признаков при гистологическом исследовании биоптата почки (\*\*интерстициальный фиброз, атрофия канальцев, утолщение или ламелляция базальных мембран канальцев, возможная дилатация

канальцев – микроцисты, отрицательный результат иммунофлюоресценции на предмет исследования отложений комплемента или иммуноглобулинов) или внепочечных проявлений, согласующихся с мутациями *HNF1B*, или анамнеза ранней гиперурикемии и/или подагры.

#### *В. Критерии установленного диагноза АДТБП*

○ Семейный анамнез, соответствующий аутосомно-доминантному типу наследования ХБП, удовлетворяющий ранее перечисленным клиническим характеристикам (\*) и гистологическим признакам (\*\*), по крайней мере, у одного больного члена семьи. (Примечание: невозможно поставить окончательный диагноз только с помощью биопсии почки)

или

○ Выявление мутации в одном из четырех генов у больного или по крайней мере одного члена семьи.

Генетическое исследование не может использоваться широко ввиду его высокой стоимости и отсутствия соответствующих возможностей у большинства молекулярно-генетических лабораторий, однако существуют определенные показания для такого исследования, когда его выполнение является желательным [31]:

○ Взрослые больные с ХБП с подозрением на АДТБП, которые желают подтвердить диагноз;

○ Члены семьи больного с АДТБП с нормальной функцией почек, желающие стать донорами почки;

○ Здоровые лица, которых интересует уточнение наличия генетической мутации;

○ Взрослые, заинтересованные в проведении предимплантационной генетической диагностики, чтобы избежать наследования их ребенком мутантного аллеля;

○ Дети с подозрением на мутацию *REN* гена.

● У больных при подозрении на ТИБ рекомендуется использовать диагностические критерии ТИНУ-синдрома с целью его выявления и при проведении дифференциальной диагностики с другими формами ТИБ [61].

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)**

**Комментарии:** Данные критерии позволяют установить или заподозрить диагноз ТИНУ-синдром.

Диагностические критерии ТИНУ-синдрома [61].

*Предыстория:* основной предпосылкой для постановки диагноза является наличие как ОТИН, так и увеита, при отсутствии других системных проявлений. В зависимости от уверенности в диагностике ОТИН и увеита рекомендуется дополнительно классифицировать случаи как «определенные», «вероятные» или «возможные».

*Определенный ТИНУ-синдром:*

○ ОТИН диагностирован гистологически или клинически (полный набор критериев) и типичный увеит.

*Вероятный ТИНУ-синдром*

○ ОТИН диагностирован гистологически и атипичный увеит или  
○ ОТИН диагностирован клинически (неполный набор критериев) и типичный увеит.

*Возможный ТИНУ-синдром*

○ ОТИН диагностирован клинически (неполный набор критериев) и атипичный увеит.

*Критерии ОТИН:*

○ *Гистологические:* признаки ТИН в биоптате почки;  
○ *Клинические:* наличие следующих критериев (полный набор критериев, если присутствуют 3 фактора, перечисленных ниже; неполный набор, если присутствуют <3 фактора, перечисленных ниже):

1. Нарушение функции почек (повышение креатинина сыворотки или снижение клиренса креатинина);

2. Патология анализа мочи: повышение уровня  $\beta 2$ -микроглобулина (референсные значения 0-0,3 мкг/мл), невысокая протеинурия (уровень ниже нефротического [ $\leq 2+$  при полуколичественном анализе или протеин-креатининовое соотношение до 3,0 г/г или 3,0 г/сут у взрослых или до 3,5 г/1,73м<sup>2</sup>/сут у детей), эозинофилурия, пиурия или гематурия без признаков инфекции, эритроцитарная цилиндрурия или нормогликемическая глюкозурия;

3. Признаки общего неблагополучия на протяжении 2 недель, характеризующегося комбинацией следующих симптомов и лабораторных находок:

a. Симптомы и синдромы: лихорадка, снижение веса, анорексия, недомогание, усталость, сыпь, абдоминальные и фланговые боли, артралгия или миалгия;

b. Лабораторные находки: анемия, нарушение функции печени, эозинофилия или СОЭ 40 мм/час.

## **2.2 Физикальное обследование**

- У больных при подозрении на ТИБ рекомендуется провести физикальное обследование в полном объеме, обратив внимание на отсутствие существенных изменений при пальпации почек, или, в ряде случаев, появление болезненности (пиелонефрит, реже, ОТИН). Рекомендуется особое внимание обратить на определение артериального давления, водного баланса (оценка объема поступившей жидкости в организм, выделенной ренальным и экстраненальными путями), наличия отеков периферических, полостных или паренхиматозных с целью оценки характера клинического течения заболевания [55].

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)**

**Комментарии:** *Физикальное обследование соответствует стандартной процедуре осмотра больного, пальпации почек, мочевого пузыря, регистрации артериального давления. Также необходимо оценить водный баланс с расчетом объема потребленной и выведенной из организма жидкости с целью диагностики нарушения процесса мочеобразования (олигурия, анурия, полиурия), особенно это важно осуществлять при острых формах ТИБ.*

### **2.3 Лабораторная диагностика**

- У больных при подозрении на ТИБ рекомендуется оценить уровни креатинина, мочевины и мочевой кислоты в крови, причем в динамике с целью оценки исходного состояния функции почек, пуринового обмена и возможного прогрессирования поражения почек. Рекомендуется оценить наличие ОПП в соответствии с клиническими рекомендациями по ОПП [63].

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)**

**Комментарии:** *Поскольку ОТИН сопровождается развитием ОПП, регистрация уровней креатинина и мочевины крови является обязательной. При хронических формах ТИБ, являющихся разновидностью ХБП, может формироваться ХБП С4-5. В связи с этим расчет СКФ и определение стадии ХБП являются обязательными. Регистрация уровня мочевой кислоты крови объясняется частым развитием гиперурикемии вследствие нарушения ее экскреции с почками.*

- У всех больных с подозрением на ТИБ рекомендуется производить биохимический анализ крови с определением общего билирубина и его фракций, аланин- и аспаргатаминотрансферазы, уровней калия, натрия, глюкозы, общего белка и его фракций, липидограммы с целью оценки характера клинического течения ТИБ. У больных

с ХБП С3-5 дополнительно необходимо оценивать уровень фосфата и кальция крови, паратгормона в соответствии с рекомендациями по ХБП. У больных с ОПП необходимо дополнительно оценивать КЩС в соответствии с рекомендациями по ОПП [55].

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)**

**Комментарии:** *Исходя из этиологии и патогенеза ТИБ, нередко возникает потребность в оценке функции других органов и систем, разных видов обмена веществ, определении параметров аутоиммунной реакции, мониторинге течения острых и хронических заболеваний, явившихся фоном, причиной или следствием поражения почек (например, сахарный диабет, артериальная гипертензия, подагра, системная красная волчанка и т.д.). При проведении данных исследований руководствуются клиническими рекомендациями по той или иной патологии, а также клинической целесообразностью, определяемой потребностью в той или иной информации, способной повлиять на течение и исходы ТИБ.*

- У больных с подозрением на ТИБ рекомендуется проводить общий анализ мочи и анализ мочи по Нечипоренко (или иной количественный метод оценки мочевого осадка), в случае наличия протеинурии – анализ мочи, собранной за сутки с целью определения суточной протеинурии (по возможности, альбуминурии,  $\beta$ 2-микроглобулинемии) с целью оценки особенностей клинического течения ТИБ [55,64].

**Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 2)**

**Комментарии:** *Наиболее характерными изменениями являются эритроцитурия, реже – протеинурия до 1 г/сут, лейкоцитурия. Причем, лейкоцитурия при неинфекционных причинах ОТИН чаще представлена лимфоцитурией и эозинофилиурией, при инфекционной (бактериальной) причине – нейтрофилиурией, что можно установить при морфометрии лейкоцитов мочевого осадка [64]. Появление солей (оксалатов, уратов, фосфатов) может помочь в установлении причины поражения почек. Обнаружение грибов встречается при грибковых поражениях мочевых путей, бактерий – при инфекциях мочевых путей бактериального происхождения [50]. Положительный тест на кровь при отсутствии эритроцитурии, вероятно, обусловлен развитием гемоглобинурии, миоглобинурии или порфиринурии. Регистрация данных показателей проводится при остром гемолизе, краш-синдроме или синдроме позиционного сдавления или порфириях.*

- У больных при подозрении на гиперурикемический (уратный) ТИН рекомендуется проводить оценку суточной экскреции мочевой кислоты с целью выявления гиперурикозурии с целью диагностики патогенетической формы нарушения пуринового обмена (ретенционная, гиперпродукционная) [65].

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)**

**Комментарии:** *Гиперурикозурия диагностируется, если суточная экскреция мочевой кислоты превышает 800 мг/сут (4,8 ммоль/сут). В ряде случаев также можно определять фракционную экскрецию мочевой кислоты, определяемую как процентное отношение клиренса мочевой кислоты к клиренсу креатинина; сниженной считается фракционная экскреция <6% [65].*

#### **2.4 Инструментальная диагностика**

- Больным при подозрении на ТИБ рекомендуется выполнение ультразвукового исследования почек, мочевого пузыря, предстательной железы (лицам мужского пола) с целью оценки анатомической структуры органов, выявления особенностей течения ТИБ [66].

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)**

**Комментарии:** *Ультразвуковое исследование проводится с целью исключения других причин патологии мочевого осадка и почечной дисфункции (в частности, острого простатита, мочекаменной болезни, гидронефроза и т.д.), а также с целью оценки анатомических особенностей органов мочевой системы (нефросклероз, удвоение почки, цистоцеле и т.д.), способных дополнить представление о развитии болезни и тактику ведения больного [66]. Ультразвуковое исследование также призвано исключить гнойные формы пиелонефрита (карбункул, абсцесс почки, апостематозный нефрит, паранефрит), требующих экстренного урологического (хирургического) лечения. В ряде случаев рекомендуется выполнять исследование других внутренних органов (сердца, брюшной полости и т.д.) при подозрении на их вовлечение в патологический процесс наряду с почками.*

- Больным с пиелонефритом в случае сохранения лихорадки после 72 часов от момента начала лечения, включающего в себя, в том числе, антибактериальную терапию, а также у пациентов с подозрением на осложнения, например, сепсис рекомендуется выполнять дополнительные визуализирующие исследования, такие как спиральная компьютерная томография или магнитно-резонансная томография [50]. Больным при

развитии почечной колики, обструкции мочевых путей, кальцификации или некрозе почечных сосочков, если иными методами визуализации не удалось оценить причину ее развития и состояние мочевыводящих путей, также рекомендуется проведение томографии [67].

**Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 2)**

**Комментарии:** Проведение томографии позволяет выявить или заподозрить те состояния (апостематозный нефрит, паранефрит), которые не всегда можно обнаружить с помощью ультразвукового исследования. В случае, если лихорадка при пиелонефрите, несмотря на применение антибактериальных препаратов сохраняется и не имеет тенденции к снижению на протяжении более 72 часов, возникает потребность в проведении томографии [67]. Томографическое исследование рекомендуется при развитии почечной колики, клинических признаках обструкции мочевых путей, подозрении на сосочковый кальциноз.

## **2.5 Иная диагностика**

• Больным с подозрением на ТИБ рекомендуется проводить пункционную нефробиопсию в следующих случаях [68]:

- возникновение трудностей дифференциальной диагностики ТИБ с гломерулонефритом;
- неясность генеза ТИБ при наличии быстрых темпов прогрессирования почечной дисфункции;
- ОПП неясного генеза;
- ТИН в рамках аутоиммунной патологии (системный васкулит, системная красная волчанка и др.).

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)**

**Комментарии:** Не рекомендуется выполнять пункционную нефробиопсию с гистологическим исследованием биоптата в качестве основного метода диагностики ТИБ. Помимо перечисленных методов диагностики может возникать потребность в дополнительных лабораторных и инструментальных исследованиях, которая требует обоснования их выполнения. К примеру, пункционная нефробиопсия редко используется для диагностики ХТИН и может применяться в случае необходимости дифференциации ХТИН, например, от хронического гломерулонефрита, протекающего с изолированным мочевым синдромом.

*Морфологические изменения, характерные для ХТИН, как правило, не имеют этиологической метки и в большинстве случаев не способствуют установлению причины их развития. Исключение могут составить интерстициальные изменения при подагре, миеломе, парвовирусной инфекции в случае ее идентификации в ткани биоптата и ряде других состояний.*

*Анализ исследований по проблеме морфологической диагностики интерстициальных нефритов показал, что основными проявлениями являются:*

- тубулярная дистрофия и атрофия, некроз; фиброз интерстиция;*
- инфильтрация клеточными элементами (лимфоцитами, гистиоцитами, макрофагами, реже - эозинофилами и др. клетками);*
- капиллярный склероз; гломерулосклероз; сосочковый кальциноз.*

*Сосочковый кальциноз является проявлением чаще анальгетической нефропатии и обусловлен капиллярным некрозом или дистрофией сосочковой зоны с последующим фиброзированием и импрегнацией солями кальция.*

**3. Лечение, включая медикаментозную и немедикаментозную терапию, диетотерапию, обезболивание, медицинские показания и противопоказания к применению методов лечения**

### **3.1 «Консервативное лечение»**

Важной задачей лечения больных с ТИБ является ограничение или прекращение действия причинного повреждающего фактора и максимальное восстановление функции почек (при острых ТИБ), или замедление прогрессирования ХБП (при хронических формах ТИБ). В случае ОТИН несмотря на проводимое лечение, достичь восстановления исходной почечной функции удастся только в 30-70% случаев [69,70].

- При лечении больных с ТИБ рекомендуется немедленное прекращение воздействия этиологического фактора, если это возможно (отмена лекарственного препарата, биодобавки, фитопрепарата, вызвавшего ТИБ, прекращение действия токсических факторов) или ослабление его влияния на организм с целью положительного влияния на течение ТИБ [71,72].

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)**

- У больных с острой формой ТИБ рекомендуется в процессе лечения обратить особое внимание на поддержание водно-электролитного гомеостаза, кислотно-щелочного равновесия крови, артериального давления (АД). В связи с этим возможно применение

кристаллоидных изоосмолярных растворов, содержащих натрия хлорид\*\* или декстрозу\*\* (глюкозу), раствора натрия гидрокарбоната\*\*, петлевых диуретиков (фуросемид, торасемид)\*\*, антигипертензивных препаратов в соответствии с общими принципами ведения больных с ОПП. [63].

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)**

**Комментарии:** *Метаболический ацидоз не требует специальной терапии, если pH крови не ниже 7,2, а концентрация стандартного бикарбоната составляет >15 ммоль/л. С целью коррекции используется 4% раствор натрия гидрокарбоната\*\*. Для экстренной коррекции гиперкалиемии необходимо ввести раствор кальция хлорида\*\* (3–5 мл 10% в течение 2 мин) или кальция глюконата\*\* (10 мл 10% в течение 2 мин). Более продолжительный антигиперкалиемический эффект достигается инфузией раствора декстрозы (глюкозы)\*\* с инсулином\*\*, которую следует начинать после введения кальция глюконата. Обычно с этой целью используется 40% раствор декстрозы\*\* (глюкозы) в количестве до 300 мл, добавляя 8–12 ЕД инсулина\*\* на каждые 100 мл 40% раствора декстрозы (глюкозы)\*\*. Действие кальция глюконата начинается через 1–2 мин после введения и продолжается в течение 30–60 мин. Введение декстрозы (глюкозы)\*\* с инсулином\*\* обеспечивает переход калия из плазмы крови в клетку, ее антигиперкалиемический эффект начинается через 5–10 мин после начала инфузии и продолжается до 4–6 ч. Также возможно применение препаратов, связывающих калий в кишечнике [73].*

*Умеренная и/или бессимптомная гипонатриемия специальной коррекции не требует. Тяжелая острая, т.е. продолжающаяся менее 48 ч, гипонатриемия, особенно при появлении неврологической симптоматики, является показанием к немедленной коррекции введением 0,9% раствора или 3% раствора натрия хлорида\*\*. Применение петлевых диуретиков (фуросемид\*\*) показано при явлениях гипергидратации.*

- У больных с острой формой ТИБ и развившейся ОПП рекомендуется ограничить применение блокаторов РААС до периода разрешения ОПП [74-76].

- **Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)**

**Комментарии:** *В субанализе исследования RENAL не было показано негативного влияния применения ингибиторов АПФ у больных с ОПП, однако поскольку данный вид анализа не был основной целью исследования авторы указывают на необходимость дальнейшего изучения данного вопроса [74]. Следует заметить, что в большинстве*

случаев временный отказ от применения блокаторов РААС при острых формах ТИБ и ОПП связан в большей степени с такими аргументами, как высокий риск гиперкалиемии, гиповолемии, гипотонии у этих пациентов [75,76]. В связи с этим вопрос возможности продолжения терапии блокаторами РААС у больных на период ОПП остается открытым, что порождает ограничение их применения на период до разрешения ОПП.

- У больных с острой уратной нефропатией (гиперурикемическим ОТИН) рекомендуется применение инфузий кристаллоидов (0,9% раствор хлорида натрия\*\*), декстрозы (глюкозы)\*, ошелачивающего питья (с добавлением цитратных смесей – цитрата калия или бикарбоната калия в средних дозах 40-80 мэкв/день под контролем уровня калия крови), отмена уратснижающих препаратов из категории урикозуриков [65].

#### **Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)**

**Комментарии:** В лечении подагры следует руководствоваться национальными рекомендациями по данному профилю. При этом следует помнить, что колхицин противопоказан при клиренсе креатинина менее 30 мл/мин, а НПВС относительно противопоказаны при клиренсе креатинина менее 60 мл/мин, поэтому их традиционное применение коротким курсом при купировании обострения подагры в данном случае следует проводить с осторожностью. Аллопуринол, применяемый при лечении подагры, имеет ограничение в применении, соответствующее ХБП 4-5 стадий (СКФ < 30 мл/мин). При ХБП всех стадий возможно применение фебуксостата, при СКФ < 30 мл/мин – с осторожностью. В мета-анализе 13 исследований (190.718 обследованных) было показано, что асимптоматическая гиперурикемия повышает риск развития новых случаев ХБП [77]. Гиперурикемия при подагре способствует прогрессированию имеющейся ХБП [78]. При этом достижение уровня урикемии менее 360 мкмоль/л (6 мг/дл) является целевым [79]. В двух мета-анализах ренопротективная эффективность аллопуринола при гиперурикемии у больных с ХБП продемонстрировала несколько противоречивые данные. В одном мета-анализе [80] ее выявлено не было, в то время, как в другом мета-анализе [81] она была подтверждена, но исследователями указывается, что протоколы исследований, вошедших в мета-анализ, сильно отличались друг от друга по выявленному эффекту. Фебуксостат способен замедлять снижение функции почек у больных с ХБП 4-5 стадий (до диализа) [82]. В сравнительном проспективном исследовании было показано, что терапия фебуксостатом в отношении больных с гиперурикемией и ХБП была более эффективной в отношении почечной выживаемости в сравнении с аллопуринолом\*\*, а терапия аллопуринолом\*\* – более эффективной в

сравнении с отсутствием урат-снижающей терапии [83]. При этом показана более высокая эффективность в контроле уровня мочевой кислоты фебуксостатом по сравнению с аллопуринолом\*\* на 3-5 стадиях ХБП [84]. В отношении урикозурических препаратов (бензбромарон и пробенецид) данных об их ренопротективном влиянии при применении у больных с ХБП и гиперурикемией недостаточно. Есть единичные исследования, демонстрирующие положительный эффект, преимущественно по бензбромарону [85,86]. Также терапия препаратами этой группы может сопровождаться повышением риска уролитиаза, в связи с чем их применение возможно при снижении фракционной экскреции мочевой кислоты до уровня <6% при отсутствии нефролитиаза и уровне экскреции мочевой кислоты не более 800 мг/сут [65].

- Пациентам с гиперурикемическим (уратным) ХТИН по причине подагры показано длительное применение урикозостатиков (аллопуринол\*\*, фебуксостат) с целью замедления прогрессирования ХБП [87].

#### **Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 2)**

- **Комментарии:** В исследованиях было показано, что развитие ХБП у больных с подагрой является основанием для продолжения терапии уратснижающими препаратами, поскольку их применение сопровождается замедлением прогрессирования ХБП [87]. Исследования проводились преимущественно на группах пациентов с СКФ более 30 мл/мин. Опыта применения этого класса препаратов у больных с СКФ менее 30 мл/мин недостаточно.

- Пациентам с хроническими формами ТИБ (ХБП С1-3Б) без признаков подагры применение аллопуринола\*\* или фебуксостата показано с целью замедления прогрессирования ХБП [80,81,83,84,86,88].

#### **Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 1)**

**Комментарии:** В настоящее время получено достаточно данных о способности урат-снижающей терапии в виде применения аллопуринола или фебуксостата у больных с ХБП и персистирующей гиперурикемией снижать темпы прогрессирования ХБП.

- Больным с ТИБ рекомендуется назначение патогенетической терапии, направленной на прекращение или ослабление воздействия эндогенных факторов с учетом известной этиологии заболевания [62].

#### **Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)**

**Комментарии:** Данная рекомендация распространяется на клинические ситуации, когда эндогенное воздействие верифицировано и в отношении него существуют методы воздействия. В качестве примера также может служить проведение антибактериальной терапии при сепсисе, введение антидотов при токсическом воздействии, проведение иммунодепрессивной терапии при ОТИН иммунного генеза, например, при системной красной волчанке, синдроме Шегрена или системном васкулите, плазмотерапии (введение свежезамороженной плазмы или плазмообмен) или терапии экулизумабом при тромботической микроангиопатии.

- Больным с ОТИН лекарственного генеза в случае отсутствия улучшения почечной функции после прекращения воздействия этиологических факторов рекомендуется применение глюкокортикоидов (преднизолон\*\*, метилпреднизолон\*\*, дексаметазон\*\*) [89,90].

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 2)**

**Комментарии:** По данным ретроспективного анализа при ОТИН, индуцированном лекарством, применение глюкокортикоидов давало положительный результат в случае преобладания в инфильтратах в тубулоинтерстиции нейтрофилов, не зависело от того, какой препарат вызвал ОТИН и практически не оказывало эффекта в случае признаков тубулоинтерстициального фиброза [91]. В другом ретроспективном исследовании разницы при наблюдении в течение года между группой больных с лекарственно-индуцированным ТИН с применением глюкокортикоидов и симптоматической терапией выявлено не было [92]. По данным рандомизированного контролируемого исследования применение преднизолона\*\* в дозе 1 мг/кг/день в течение двух недель или пульс-терапии метилпреднизолоном с последующим приемом преднизолона\*\* в течение двух недель при лекарственно-индуцированном ОТИН также не продемонстрировало преимуществ одной из приведенных схем терапии [93]. Вместе с тем есть исследования, продемонстрировавшие эффективность терапии глюкокортикоидами при ОТИН [89,90]. В частности, в ретроспективном исследовании с морфологическим подтверждением диагноза ОТИН было показано у половины больных на терапии глюкокортикоидами полное восстановление почечной функции, тогда как в группе сравнения почечная дисфункция сохранялась у всех больных. Важным фактором эффективности терапии отмечен ранний ее старт [89].

- Больным с ТИНУ-синдромом рекомендуется применение пероральных глюкокортикоидов за исключением случаев легкого течения болезни [94,95].

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)**

**Комментарии:** К сожалению, исследований по оценке эффективности терапии при ТИНУ-синдроме практически нет. Существует небольшое количество наблюдений, описывающих эффективность применения преднизолона в дозе 1-1,5 мг/кг/сут [96,97]. Продолжительность терапии глюкокортикоидами при ТИНУ-синдроме зависит от того, как быстро развивается ответ на терапию и в целом не определена. [94,95].

- Больным с ХТИН и артериальной гипертензией рекомендуется проведение антигипертензивной терапии в соответствии с национальными рекомендациями [98].

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)**

- У нормотензивных пациентов с ХТИН применение ингибиторов АПФ или блокаторов рецепторов к ангиотензину II в небольших дозах, не приводящих к снижению артериального давления с целью ренопротекции может рассматриваться как потенциально полезная мера преимущественно в случаях наличия протеинурии. [99-102].

**Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 4)**

**Комментарии:** В случае применения блокаторов РААС при недиабетических нефропатиях их ренопротективные свойства, проявляющиеся в снижении темпов прогрессирования ХБП и антипротеинурическом эффекте, показаны в ряде исследований [99-102], в том числе крупном мета-анализе [103]. Замедление прогрессирования почечной недостаточности происходит вследствие антигипертензивного, антифибротического, антипротеинурического и противовоспалительного действия. Поскольку наблюдаемые в почечной паренхиме патологические изменения в основном представлены интерстициальным фиброзом, лечение может быть направлено скорее на профилактику его развития, а также на замедление темпов почечного ремоделирования (устранение гиперфльтрации, снижение явлений фиброобразования и асептического воспаления, повышение устойчивости тубулярного аппарата к оксидативному стрессу и т.д.). В последнее время рассматривается в качестве нефропротективного применение блокаторов натрий-глюкозного котранспортера 2 типа, как обладающих полезными свойствами (снижение протеинурии, замедление прогрессирования ХБП) как при диабетической нефропатии, так и при недиабетической нефропатии. В частности, в исследовании DAPA-CKD в

качестве группы больных с недиабетической нефропатией фигурировали больные с ХТИН [104].

- У больных с ХТИН рекомендуется осуществлять коррекцию модифицируемых факторов риска развития прогрессирования ХБП (АГ, гипергликемия, дислипидемия, гиперфосфатемия, гиперурикемия) с целью замедления прогрессирования ХБП в соответствии с рекомендациями по ХБП [63].

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)**

**Комментарии:** *Важно помнить о том, что больным с ХБП, вне зависимости от ее формы и происхождения, требуется коррекция факторов риска, способных вызывать ее прогрессирование. Коррекция осуществляется как немедикаментозно, так и медикаментозно (антигипертензивная, гиполипидемическая, фосфор-связывающая, антигиперпаратиреодная, сахароснижающая, антигиперурикемическая и др.). Данный раздел более детально рассмотрен в клинических рекомендациях, посвященных ХБП.*

- В отношении больных с АДТБП рекомендуется проводить терапию, руководствуясь принципами ведения ХБП [31].

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)**

**Комментарии:** *В настоящее время рандомизированных клинических исследований по ведению больных с АДТБП, в связи с чем лечение осуществляется на основании клинических рекомендаций по ХБП и включает в себя эффективное лечение артериальной гипертензии, гиперурикемии, борьбу с модифицируемыми факторами риска (гипергликемия, дислипидемия, ожирение, курение, гиперфосфатемия, гиперпаратиреоз, анемия и т.д.) [31].*

### **3.2 «Заместительная почечная терапия»**

- Для больных с ОТИН и ОПП рекомендуется проводить заместительную почечную терапию в соответствии с рекомендациями по ОПП [63].

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)**

**Комментарии:** *В 58% случаев возникает потребность в заместительной почечной терапии. Методы заместительной почечной терапии при ОПП подразделяют на экстракорпоральные (прерывистые, продолжительные, продленные) и интракорпоральные - ручной и аппаратный перитонеальный диализ. Прерывистые методы проводятся ежедневно по 2–4 ч. К ним относят гемодиализ, гемофильтрацию,*

гемодиафильтрацию. Продолжительные методы, проводимые практически круглосуточно в течение нескольких дней или даже недель, представлены продолжительной вено-венозной (артериовенозной) гемофильтрацией, продолжительным вено-венозным (артериовенозным) гемодиализом, продолжительной вено-венозной (артериовенозной) гемодиафильтрацией, медленной продолжительной вено-венозной (артериовенозной) ультрафильтрацией. Продолжительные методы, уступая прерывистым в скорости, обеспечивают медленное, но постоянное поддержание гомеостаза без значительных колебаний гидратации и токсемии. Наиболее часто применяют продолжительную вено-венозную гемофильтрацию или гемодиафильтрацию. Подходы к проведению заместительной почечной терапии чаще всего не имеют различий в зависимости от причины развития ОПП и рассмотрены в соответствующих клинических рекомендациях по ОПП.

- Для больных ХТИН и ХБП С5 рекомендуется проводить заместительную почечную терапию в соответствии с рекомендациями по ХБП [63].

### **Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)**

**Комментарии:** У больных с ХТИН примерно в половине случаев регистрируется ХБП С3-5. Постепенно наблюдается снижение почечной функции с развитием ХБП 5 стадии. Прогрессирование ХБП при ХТИН обычно происходит меньшими темпами, чем при хронических гломерулонефритах, однако и методы терапевтического сдерживания при данной патологии весьма ограничены. В случае развития ХБП 5 стадии больному осуществляется заместительная почечная терапия в соответствии с общепринятыми подходами. Они рассмотрены в клинических рекомендациях по ХБП и являются едиными для ХБП различного генеза.

Поскольку ХТИН чаще развивается в пожилом и старческом возрасте, при ведении больных необходимо учитывать сопутствующую сердечно-сосудистую патологию и сахарный диабет, часто наблюдаемые у пациентов этой возрастной группы.

### **3.3 Иное лечение**

- У больных с ТИН на фоне саркоидоза, синдрома Шегрена, системных васкулитов и системной красной волчанки рекомендуется применять пероральные глюкокортикоиды и цитостатики в дозах и схемах, рекомендованных для лечения данных заболеваний [105-107].

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)**

**Комментарии:** В лечении болезни Шегрена с поражением почек по типу ТИН рекомендуется применять более высокие дозы преднизолона\*\* (20-60 мг/сут) и цитостатических средств (лейкеран\*\* 6-10 мг/сут, циклофосфамид\*\* 0,8-3,0 г/месяц) в сочетании с интенсивными методами терапии. Возникновение ТИН на фоне системных васкулитов или системной красной волчанки обычно рассматривается в качестве одного из признаков активности аутоиммунного процесса, требующего патогенетической терапии. Лечение острых и хронических форм ТИБ не может ограничиваться только теми препаратами, которые оказывают ключевое влияние на этиологию или патогенез заболевания. Поражение почек нередко приводит к нарушению обменных процессов, повышению артериального давления, поражению других органов и систем. Комплексное лечение предполагает широкий взгляд на больного с оценкой совокупного риска развития осложнений и его купирования.

Лечение саркоидоза с поражением почек по типу ТИН обычно включает в себя терапию глюкокортикоидами [108]. Существует положительный опыт применения глюкокортикоидов в сочетании с микофенолата мофетилом и другими цитостатиками [109].

#### **4. Реабилитация**

Реабилитация предполагает систему мероприятий по снижению риска повторного воздействия причинного фактора и комплекс мер, направленных на снижение прогрессирования хронической почечной недостаточности в случае трансформации ОПП в ХБП.

- В отношении больных с хроническими формами ТИБ рекомендуется проведение медикаментозных реабилитационных мер по контролю за факторами риска прогрессирования ХБП (артериальная гипертензия, гиперурикемия, дислипидемия, ожирение и т.д.) [58 Клинические рекомендации по ХБП].

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)**

**Комментарии:** Реабилитация предполагает продолжение той терапии, которая была ранее определена в качестве базисной и применение которой оказывает позитивное влияние на темпы прогрессирования ХБП. Преимущественно речь идет о медикаментозной терапии, однако позитивным влиянием на ряд факторов риска

(ожирение, дислипидемия, гипергликемия, артериальная гипертензия и др.) имеет лечебная физкультура.

## **5. Профилактика и диспансерное наблюдение**

Профилактика ОТИН возможна в случае, когда при ведении пациента учитывается риск развития, например, ОТИН лекарственного генеза и в группе высокого риска с осторожностью подходят к назначению нефротоксичных препаратов, пытаясь заменить их на более безопасные. Эффективное лечение инфекции мочевых путей может также явиться фактором снижения риска ОТИН инфекционного генеза. Выявление и устранение токсических производственных и иных факторов риска также снижает риск ОТИН.

- Для больных с ТИБ, ХБП С3А-5 рекомендуется считать курсовое длительное применение НПВС/анальгетиков в течение пяти и более дней в качестве относительного противопоказания, за исключением особых ситуаций (когда польза от применения НПВС превышает вред). В случае их назначения следует избегать высоких доз, их комбинации и продолжительного приема [110,111].

**Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 2)**

**Комментарии:** *Перед началом лечения НПВС и анальгетиками должны быть оценены факторы риска почечного повреждения и почечная функция. К их числу следует отнести ХБП, сахарный диабет, артериальную гипертензию, хроническую сердечную недостаточность, состояния, сопровождающиеся обезвоживанием. Крайне нежелательно назначать по два и более препарата, обладающих анальгетической и/или противовоспалительной активностью. При снижении почечной функции на фоне приема НПВС их применение целесообразно прекратить полностью или сохранить кратковременный эпизодический прием.*

- В отношении больных, перенесших ОТИН и ОПП рекомендуется диспансерное наблюдение у нефролога осуществлять амбулаторно в течение одного года с периодичностью 1р/3мес в случае ликвидации последствий ОТИН в виде ОПП, нормализации мочевого осадка и отсутствия признаков ХБП [63].

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)**

**Комментарии:** *При трансформации ОПП в ОБП (острую болезнь почек) должен быть реализован более частый мониторинг 1р/мес или повторные госпитализации в нефрологическое отделение на протяжении трех месяцев. Далее в случае трансформации в ХБП продолжить наблюдение у нефролога с периодичностью 1 р/6 мес. Диспансерное*

*наблюдение у терапевта предполагает в данном случае консультацию 1р/6 мес с проведением исследований: общего анализа мочи, анализа мочи по Нечипоренко, креатинина, мочевины, мочевой кислоты крови, общего анализа крови. Ультразвуковое исследование почек нужно выполнять не реже 1 р/год. Важным условием профилактики прогрессирования ХБП является устранение (по возможности) воздействия причинного фактора, контроль АД, параметров липидного и пуринового обмена. С этой целью больной нуждается в диспансерном наблюдении. Возможны случаи более частого обращения за помощью (рефрактерность АГ, быстрое прогрессирование ХБП, эпизоды ОПП в периоды обострения и т.д.).*

- В отношении больных с хроническими формами ТИБ рекомендуется осуществлять диспансерное наблюдение у врача-терапевта в амбулаторно-поликлиническом учреждении. С этой целью осуществлять осмотры пациента не реже 1 раза в 6 месяцев, производить определение общего анализа мочи и анализа мочи с количественной оценкой мочевого осадка (например, Нечипоренко), креатинина, мочевины, мочевой кислоты крови, липидограммы, регистрацию АД [63].

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)**

- В отношении пациента с ХТИН рекомендуется врачу-терапевту направлять его на консультацию к врачу-нефрологу, в случае, если имеет место обострение заболевания, неясность причины его развития, прогрессирование с развитием ХБП С3А-5, а также для коррекции проводимой терапии [63].

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)**

**Комментарии:** При ХТИН без признаков снижения СКФ и повышения АД к врачу-нефрологу пациент направляется не реже 1 р в 12 месяцев. При ХТИН со снижением СКФ и/или АГ врач-терапевт должен направлять пациента к врачу-нефрологу не реже 1 раза в 3 месяца. Рекомендуется регулярно наблюдать пациентов с ХТИН врачом-нефрологом с обязательным проведением объективного обследования, оценкой общего анализа мочи и одного из вариантов анализа мочи с количественной оценкой мочевого осадка (например, Нечипоренко), креатинина, мочевины, мочевой кислоты крови, липидограммы, регистрации АД и при необходимости осуществлять госпитализацию пациента в нефрологическое отделение.

## **6. Дополнительная информация, влияющая на течение и исход заболевания**

Не разработан.

## **7. Организация медицинской помощи**

Показания для плановой госпитализации:

- 1) Развитие острой формы ТИБ с признаками ОПП 1-2 ст;
- 2) Развитие острой формы ТИБ с эпизодом макрогематурии;
- 3) ОТИН инфекционного генеза (катаральный острый пиелонефрит, вирусный нефрит и др.);
- 4) Острая форма ТИБ с признаками поражения других органов и систем;
- 5) Рецидивирующая острая форма ТИБ;
- 6) Острая или хроническая форма ТИБ неясного генеза, уточнение диагноза;
- 7) Хроническая форма ТИБ, обострение;
- 8) Хроническая форма ТИБ, проявляющаяся АГ, требующей коррекции антигипертензивной терапии;
- 9) Хроническая форма ТИБ, ХБП 3А-5 стадий, коррекция консервативной терапии почечной недостаточности;
- 10) Хроническая форма ТИБ, ХБП 5 стадии, требующая заместительной почечной терапии.

Показания для экстренной госпитализации:

- 1) Развитие острой формы ТИБ с признаками ОПП 3 ст;
- 2) ОТИН инфекционного генеза (катаральный острый пиелонефрит, вирусный нефрит) с выраженными явлениями интоксикации;
- 3) Острая форма ТИБ с признаками поражения других органов и систем с явлениями острой органной дисфункции.

Показания к выписке пациента из стационара:

- 1) Купирование острой формы или обострения хронической формы ТИБ, или существенная положительная динамика;
- 2) Установление причины острой или хронической формы ТИБ, завершение госпитального этапа обследования;
- 3) Завершение госпитального этапа подбора/коррекции и проведения терапии острой или хронической формы ТИБ;
- 4) Необходимость госпитализации пациента на койку иного профиля в случае открытия обстоятельств, при которых фоновая, конкурирующая, сопутствующая

патология или осложнение болезни являются более значимыми в отношении прогноза болезни и жизни пациента и требуют лечения больного специалистом иного профиля;

5) Невозможность установления причины острой или хронической формы ТИБ с последующей рекомендацией пациенту направления в лечебно-профилактическое учреждение с более высоким уровнем диагностических возможностей.

Критерии качества оказания специализированной медицинской помощи взрослым и детям при острых формах ТИБ представлены в таблице 3, при хронических формах ТИБ – в таблице 4.

**Табл. 3. Критерии качества специализированной медицинской помощи взрослым и детям при острых формах тубулоинтерстициальной болезни**

№	Критерии качества	Уровень достоверности доказательств	Уровень убедительности рекомендаций
1	Беседа с пациентом, объективное обследование больного (включая измерение АД) в день обращения не позже 1 часа от момента госпитализации в отделение	В	3
2	Определение креатинина и мочевины крови, выполнение ОАК, ОАМ не позднее 6 часов с момента госпитализации, УЗИ почек не позже 24 часов от момента госпитализации при отсутствии выполнения данных обследований на догоспитальном этапе в течение 24 часов	В	2
3	Оценка потребности и формирование показаний в заместительной почечной терапии в течение не более 1 часа с момента регистрации таких показаний	В	2
4	Прекращение действия причинного фактора (в случае его обнаружения и модифицируемости фактора) при согласии пациента	В	3
5	Назначение симптоматической и патогенетической терапии не позднее 6 часов с момента госпитализации	В	4
6	Назначение антибактериальной терапии при инфекционном ОТИН не позже 2 часов с момента госпитализации	В	2
7	Безопасность диагностических и лечебных мероприятий	В	2
8	Соблюдение прав пациента при оказании медицинской помощи	В	2

**Табл. 4. Критерии качества специализированной медицинской помощи взрослым и детям при хронических формах тубулоинтерстициальной болезни**

№	Критерии качества	Уровень достоверности доказательств	Уровень убедительности рекомендаций
---	-------------------	-------------------------------------	-------------------------------------

№	Критерии качества	Уровень достоверности доказательств	Уровень убедительности рекомендаций
1.	Беседа с пациентом, объективное обследование больного (включая измерение АД) в день обращения не позже 1 часа от момента госпитализации в отделение	В	3
2.	Определение креатинина, мочевины крови, ОАК, ОАМ не позднее 24 часов с момента госпитализации, УЗИ почек не позже 72 часов от момента госпитализации при отсутствии выполнения перечисленных лабораторных обследований на догоспитальном этапе в течение 48 часов, УЗИ почек в течение 1 месяца	В	2
3.	Расчет скорости клубочковой фильтрации (СКФ) по формуле СКД-ЕРІ в день получения результата анализа крови на креатинин	В	2
4.	Прекращение действия причинного фактора (в случае его обнаружения и модифицируемости фактора) при согласии пациента	С	3
5.	Назначение антибактериальной терапии при инфекционном ХТИН (пиелонефрит) не позднее 24 часов от момента госпитализации при отсутствии противопоказаний к ее проведению	В	2
6.	Безопасность диагностических и лечебных мероприятий	В	2
7.	Соблюдение прав пациента при оказании медицинской помощи	В	2

### Список литературы

1. Михайлова З., Михайлова Ю. Подагрическая нефропатия: диагностика, подходы к лечению. Врач. 2018; № 7: с.26-29.
2. Chang J.F., Peng Y.S., Tsai C.C. et al. A possible rare cause of renal failure in streptococcal infection. Nephrol Dial Transplant. 2011; № 1 (26): p. 368-371.
3. Brewster U.C., Perazella M.A. Proton pump inhibitors and the kidney: critical review. Clin Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Acute Kidney Injury Work Group. KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury. Kidney Int. Suppl. 2012; № 2: p. 1-126.
4. Krishnan N., Perazella M.A. Drug-induced acute interstitial nephritis: pathology, pathogenesis, and treatment. Iran J Kidney Dis. 2015; № 1 (9): p. 3-13.
5. Niemczyk L., Jędras M. Acute tubule-interstitial nephritis. Wiad Lek. 2016; № 5 (69): p. 714-716.

6. Ruebner R.L., Fadrowski J.J. Tubulointerstitial Nephritis. *Pediatr Clin North Am.* 2019; № 1 (66): p. 111-119.
7. Дударева Л.А., Батюшин М.М. Хронический тубулоинтерстициальный нефрит, индуцированный приемом нестероидных противовоспалительных препаратов: эпидемиологические особенности и возможности ранней диагностики. *Нефрология.* 2013; № 5: – с. 22-26.
8. Шишкин А.Н. Влияние ятрогении и лекарственной зависимости на поражение внутренних органов. *Здоровье – основа человеческого потенциала: проблемы и пути их решения.* 2016; № 2: с. 667-670.
9. Bomback A.S., Markowitz G.S. Increased prevalence of acute interstitial nephritis: more disease or simply more detection? *Nephrol Dial Transplant.* 2013; № 1 (28): p.16-18.
10. Blatt A.E., Liebman S.E. Drug-induced acute kidney injury. *Hosp. Med. Clin.* 2013; № 4 (2): p. 525-541.
11. Swan S.K., Rudy D.W., Lasseter K.C. et al. Effect of cyclooxygenase-2 inhibition on renal function in elderly persons receiving a low-salt diet: a randomized, controlled trial. *Ann Intern Med.* 2000; № 1 (133): p. 1-9.
12. Moledina D.G., Perazella M.A. Treatment of Drug-Induced Acute Tubulointerstitial Nephritis: The Search for Better Evidence. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2018; № 12 (13): p. 1785-1787.
13. Rossat J., Maillard M., Nussberger J. et al. Renal effects of selective cyclooxygenase-2 inhibition in normotensive salt-depleted subjects. *Clin Pharmacol Ther.* 1999; № 1 (66): p. 76-84.
14. Griffin M.R., Yared A., Ray W.A. Nonsteroidal antiinflammatory drugs and acute renal failure in elderly persons *Am J Epidemiol.* 2000; № 5 (151): p. 488-496.
15. Perez Gutthann S., Garcia Rodriguez L.A., Raiford D.S. et al. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and the risk of hospitalization for acute renal failure. *Arch Intern Med.* 1996; № 21 (156): p. 2433-2439.
16. Perazella M.A. Drug use and nephrotoxicity in the intensive care unit. *Kidney Int.* 2012; № 12 (81): p. 1172-1178.
17. Praga M., Sevillano A., Auñón P., González E. Changes in the aetiology, clinical presentation and management of acute interstitial nephritis, an increasingly common cause of acute kidney injury. *Nephrol Dial Transplant.* 2015; № 9 (30): p. 1472-1479.

18. Jadot I., Declèves A.E., Nortier J., Caron N. An Integrated View of Aristolochic Acid Nephropathy: Update of the Literature. *Int J Mol Sci.* 2017; № 2 (18): p. 297.
19. World Health Organization. Some Traditional Herbal Medicines, Some Mycotoxins, Naphthalene and Styrene. In *IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans*; IARC Press: Lyon, France, 2002; № 82: p. 601.
20. Nortier, J.L., Pozdzik, A., Roumeguere, T., Vanherweghem, J.-L. Néphropathie aux acides aristolochiques (“Néphropathie aux herbes chinoises”). *Néphrol. Théor.* 2015; № 11: p. 574-588.
21. Han J., Xian Z., Zhang Y. Systematic Overview of Aristolochic Acids: Nephrotoxicity, Carcinogenicity, and Underlying Mechanisms. *Front Pharmacol.* 2019; № 10: p. 648.
22. Jelaković B., Nikolić J., Radovanović Z. et al. Consensus statement on screening, diagnosis, classification and treatment of endemic (Balkan) nephropathy. *Nephrol Dial Transplant.* 2014; № 29(11): p. 2020-2027.
23. Jelaković B., Karanović S., Vuković-Lela I. et al. Aristolactam-DNA adducts are a biomarker of environmental exposure to aristolochic acid. *Kidney Int.* 2012; Vol. 81: p. 559-567.
24. EFSA 2006. European Food Safety Authority. Opinion of the Scientific Panel on contaminants in the Food Chain of the EFSA on a request from the Commission related to ochratoxin A in food. *EFSA J.* 2006; Vol. 365: p. 1-56.
25. Hodgkins K.S., Schnaper H.W. Tubulointerstitial injury and the progression of chronic kidney disease. *Pediatr Nephrol.* 2012; № 6 (27): p. 901-909.
26. Mann S., Seidman M.A., Barbour S.J. et al. Recognizing IgG4-related tubulointerstitial nephritis. *Can J Kidney Health Dis.* 2016; № 3 (17): p. 34.
27. Clive D.M., Vanguri V.K. The Syndrome of Tubulointerstitial Nephritis With Uveitis (TINU). *Am J Kidney Dis.* 2018; № 1 (72): p. 118-128.
28. Mahévas M., Lescure F.X., Boffa J.J. et al. Renal sarcoidosis: clinical, laboratory, and histologic presentation and outcome in 47 patients. *Medicine* 2009; Vol. 88: p. 98-106.
29. Berliner A.R., Haas M., Choi M.J. Sarcoidosis: the nephrologist’s perspective. *Am J Kidney Dis* 2006; Vol. 48: p. 856-870.
30. Çaliskan S., Özsoy E., Kaba S. et al. Xanthogranulomatous Pyelonephritis. *Arch Iran Med.* 2016; № 10 (19): p. 712-714.

31. Eckardt K.U., Alper S.L., Antignac C. et al. Autosomal dominant tubulointerstitial kidney disease: diagnosis, classification, and management – A KDIGO consensus report. *Kidney Int.* 2015; № 4 (88): p. 676-683.
32. Ayasreh N., Miquel R., Matamala A. et al. A review on autosomal dominant tubulointerstitial kidney disease. *Nephrologia.* 2017; № 3 (37): p. 229-356.
33. Nast C.C. Medication-Induced Interstitial Nephritis in the 21st Century. *Adv Chronic Kidney Dis.* 2017; № 2 (24): p. 72-79.
34. Cerda J., Lameire N., Eggers P. et al. Epidemiology of acute kidney injury. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2008; № 3 (3): p. 881-886.
35. Goicoechea M, Rivera F, Lopez-Gomez JM. Spanish registry of glomerulonephritis. *NDT.* 2013; № 28(1): p. 112-115.
36. Joyce E., Glasner P., Ranganathan S., Swiatecka-Urban A. Tubulointerstitial Nephritis: Diagnosis, Treatment and Monitoring. *Pediatr Nephrol.* 2017; № 4 (32): p. 577-587.
37. Wheeler E., Thomas S. Diagnosis and Long-term Management of Uromodulin Kidney Disease. *Cureus.* 2019; № 3 (11): p. 4270.
38. Bleyer A.J., Kidd K., Zivna M., Kmoch S. Autosomal dominant Tubulointerstitial kidney disease. *Adv Chronic Kidney Dis.* 2017; Vol. 24: p. 86-93.
39. Lhotta K., Piret S.E., Kramar R. et al. Epidemiology of uromodulin-associated kidney disease – results from a nation-wide survey. *Nephron Extra.* 2012; Vol. 2: p. 147-158.
40. Raffler G., Zitt E., Sprenger-Ma"hr H. et al. Autosomal dominant tubulointerstitial kidney disease caused by uromodulin mutations: seek and you will find. *Wien Klin Wochenschr* 2016; Vol. 128: p. 291-294.
41. Helms E., Servilla K.S., Hartshorne M.F. et al. Tubulointerstitial nephritis and uveitis syndrome: use of gallium scintigraphy in its diagnosis and treatment. *Int Urol Nephrol.* 2005; Vol. 37: p. 119-122.
42. Weinstein O., Tovbin D., Rogachev B. et al. Clinical manifestations of adult tubulointerstitial nephritis and uveitis (TINU) syndrome. *Int Ophthalmol.* 2010; Vol. 30: p. 621-628.
43. Carvalho T.J., Calça R., Cassis J., Mendes A. Tubulointerstitial nephritis and uveitis syndrome in a female adult. *BMJ Case Rep.* 2019; № 1 (12): p. 227688.
44. Mackensen F., Smith J.R., Rosenbaum J.T. Enhanced recognition, treatment, and prognosis of tubulointerstitial nephritis and uveitis syndrome. *Ophthalmology.* 2007; № 5 (114): p. 995-999.

45. Kobayashi Y., Honda M., Yoshikawa N., Ito H. Acute tubulointerstitial nephritis in 21 Japanese children. *Clin Nephrol.* 2000; № 3 (54): p. 191-197.
46. Karras A. Acute interstitial nephritis. *Rev Prat.* 2018; № 2 (68): p. 170-174.
47. Ramachandran R., Kumar K., Nada R. et al. Drug-induced acute interstitial nephritis: A clinicopathological study and comparative trial of steroid regimens. *Indian J Nephrol.* 2015; № 5 (25): p. 281-286.
48. Bollee G., Dahan K., Flamant M. et al. Phenotype and outcome in hereditary tubulointerstitial nephritis secondary to UMOD mutations. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2011; Vol. 6: p. 2429-2438
49. Gokmen M, Cosyns J, Arlt V.M. et al. The Epidemiology, Diagnosis, and Management of Aristolochic Acid Nephropathy. *Ann. Intern. Med.* 2013; Vol. 158: p. 469-477
50. Bonkat G., Bartoletti R.R., Bruyere F. et al. Urological Infections. Guidelines of European Association of Urology. 2019. URL: [http:// uroweb.org/guideline/urological-infections/#note\\_159](http://uroweb.org/guideline/urological-infections/#note_159).
51. Chapagain A., Dobbie H., Sheaff M. et al. Presentation, diagnosis, and treatment outcome of tuberculous-mediated tubulointerstitial nephritis. *Kidney Int* 2011; Vol. 79: p. 671-677.
52. Eastwood J.B., Corbishley C.M., Grange J.M. Tuberculosis and tubulointerstitial nephritis: an intriguing puzzle. *Kidney Int.* 2011; Vol. 79: p. 579-581.
53. Goules A., Geetha D., Arend L.J., Baer A.N. Renal involvement in primary Sjögren's syndrome: natural history and treatment outcome. *Clin Exp Rheumatol.* 2019;37 Suppl 118(3):123-132.
54. Koeze J., Keus F., Dieperink W. et al. Incidence, timing and outcome of AKI in critically ill patients varies with the definition used and the addition of urine output criteria. *BMC Nephrol.* 2017;18(1):70.
55. Kelly C.J., Neilson E.G. Tubulointerstitial diseases. In Brenner&Rector's *The Kidney.* Ninth Ed. US. Elsevier. 2012. 1332-1356.
56. Perneger T.V., Whelton P.K., Klag M.J. Risk of Kidney Failure Associated with the Use of Acetaminophen, Aspirin, and Nonsteroidal Antiinflammatory Drugs. *N Engl J Med* 1994; № 331: p. 1675-1679.
57. Murray T.G., Stolley P.D., Anthony J.C. et al. Epidemiologic study of regular analgesic use and end-stage renal disease. *Arch Intern Med.* 1983; № 143(9): p. 1687-1693.
58. Morlans M., Laporte J.R., Vidal X. et al. End-stage renal disease and non-narcotic analgesics: a case-control study. *Br J Clin Pharmacol.* 1990; № 30(5): p. 717-723.

59. Sandler D.P., Burr F.R., Weinberg C.R. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and the risk for chronic renal disease. *Ann Intern Med.* 1991; № 115(3): p. 165-172.
60. Батюшин М.М., Дмитриева О.В., Терентьев В.П., Давиденко К.С. Расчетные методы прогнозирования риска развития анальгетического интерстициального поражения почек. *Тер. арх.* 2008; № 6: с. 62-65.
61. Mandeville J.T.H., Levinson R.D., Holland G.N. The tubulointerstitial nephritis and uveitis syndrome. *Surv Ophthalmol.* 2001; № 3 (46): p. 195-208.
62. Ronco C., Bellomo R., Kellum J.A., Ricci Z. *Critical care nephrology.* Third ed. USA. Elsevier. 2019. 1411.
63. Клинические рекомендации по ХБП, ОПП. Ассоциация нефрологов. Ссылка взята 10.03.2021. <https://rusnephrology.org/professional/>
64. Cavanaugh C., Perazella M.A. Urine Sediment Examination in the Diagnosis and Management of Kidney Disease: Core Curriculum 2019. *Am J Kidney Dis.* 2019; № 73(2): p. 258-272.
65. Щербак А., Бобкова И.Н., Козловская Л.В. Профилактика и лечение поражения почек у больных с уратным дисметаболизмом. *Врач.* 2013; №6: с. 6-10.
66. Meola M., Petrucci I. L'ecografia e il color-Doppler nella malattia renale cronica [Ultrasound and color Doppler applications in chronic kidney disease]. *G Ital Nefrol.* 2012; № 29(6): p. 699-715.
67. Perazella M.A. Clinical Approach to Diagnosing Acute and Chronic Tubulointerstitial Disease. *Adv Chronic Kidney Dis.* 2017; № 24(2): p. 57-63.
68. Андросова С.О., Фомин В.В., Шилов Е.М. Тубулоинтерстициальный нефрит. Гл.32 в кн. *Нефрология.* Нац. Рук. М.: Гэотар-Медиа. 2009. С. 403-412.
69. Praga M., Sevillano A., Auñón P., González E. Changes in the aetiology, clinical presentation and management of acute interstitial nephritis, an increasingly common cause of acute kidney injury. *Nephrol Dial Transplant.* 2015; № 9 (30): p. 1472-1479.
70. Leven C., Hudier L., Picard S. et al. Prospective study of drug-induced interstitial nephritis in eleven French nephrology units. *Presse Med.* 2014; № 11 (43): p. 369-376.
71. Perazella M.A., Markowitz G.S. Drug-induced acute interstitial nephritis. *Nat. Rev. Nephrol.* 2010; Vol. 6: p. 461-470.
72. Pannu N., Nadim M.K. An overview of drug-induced acute kidney injury. *Crit. Care Med.* 2008; № 4 (36): p. 216-223.
73. Prowle J.R., Echeverri J.E., Ligabo E.V. et al. Fluid balance and acute kidney injury. *Nat. Rev. Nephrol.* 2010; Vol. 6: p. 107-115.

74. Wang A.Y., Bellomo R., Ninomiya T. et al. RENAL Study Investigators; ANZICS Clinical Trials Group. Angiotensin-converting enzyme inhibitor usage and acute kidney injury: a secondary analysis of RENAL study outcomes. *Nephrology (Carlton)*. 2014; № 19(10): p. 617-622.
75. Ravioli S., Pluess E., Funk G.C. et al. Dyskalemias in patients with acute kidney injury presenting to the emergency department are common and independent predictors of adverse outcome. *Int J Clin Pract*. 2021; № 75(1): p. 13653.
76. Sprenger-Mahr H., Zitt E., Lhotta K. Acute kidney injury treated with dialysis outside the intensive care unit: a retrospective observational single-center study. *PLoS ONE*. 2016; № 11: p.0163512.
77. Li L., Yang C., Zhao Y. et al. Is hyperuricemia an independent risk factor for new-onset chronic kidney disease?: A systematic review and meta-analysis based on observational cohort studies. *BMC Nephrol*. 2014; Vol. 15: p. 122.
78. Stack A.G., Johnson M.E., Blak B. et al. Gout and the risk of advanced chronic kidney disease in the UK health system: a national cohort study. *BMJ Open*. 2019; № 8 (9): p. 031550.
79. Kim W.J., Song J.S., Choi S.T. et al. The Role of a "Treat-to-Target" Approach in the Long-Term Renal Outcomes of Patients with Gout. *J Clin Med*. 2019; № 7 (8): p. 1067.
80. Bose B., Badve S.V., Hiremath S.S. et al. Effects of uric acid-lowering therapy on renal outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Nephrol Dial Transplant*. 2014; № 2 (29): p. 406-413.
81. Kanji T., Gandhi M., Clase C.M., Yang R. Urate lowering therapy to improve renal outcomes in patients with chronic kidney disease: systematic review and meta-analysis. *BMC Nephrol*. 2015; Vol. 16: p. 58.
82. Kim S.H., Lee S.Y., Kim J.M., Son C.N. Renal safety and urate-lowering efficacy of febuxostat in gout patients with stage 4-5 chronic kidney disease not yet on dialysis. *Korean J Intern Med*. 2019. doi: 10.3904/kjim.2018.423.
83. Lee J.W., Lee K.H. Comparison of renoprotective effects of febuxostat and allopurinol in hyperuricemic patients with chronic kidney disease. *Int Urol Nephrol*. 2019; Vol. № 3 (51): p. 467-473.
84. Liu X., Wang H., Ma R. et al. The urate-lowering efficacy and safety of febuxostat versus allopurinol in Chinese patients with asymptomatic hyperuricemia and with chronic kidney disease stages 3-5. *Clin Exp Nephrol*. 2019; № 3 (23): p. 362-370.

85. Yu H., Liu X., Song Y. et al. Safety and Efficacy of Benzbromarone and Febuxostat in Hyperuricemia Patients with Chronic Kidney Disease: A Prospective Pilot Study. *Clin Exp Nephrol*. 2018; № 6 (22): p. 1324-1330.
86. Chou H.W., Chiu H.T., Tsai C.W. et al. Comparative effectiveness of allopurinol, febuxostat and benzbromarone on renal function in chronic kidney disease patients with hyperuricemia: a 13-year inception cohort study. *Nephrol Dial Transplant*. 2018; № 9 (33): p. 1620-1627.
87. Kim W.J., Kim S.H., Chung TT, Yu KH, Kuo CF, Luo SF, Chiou MJ, Lan WC, Chen JS, Tseng WY, Hsieh AH, Wang LC. Impact of urate-lowering drugs on the progression and recovery from chronic kidney disease among gout patients. *Arthritis Res Ther*. 2019; №21(1): p.210.
88. Lin T.C., Hung L.Y., Chen Y.C. et al. Effects of febuxostat on renal function in patients with chronic kidney disease: A systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2019; №98(29): p. 16311.
89. González E., Gutiérrez E., Galeano C. et al. Early steroid treatment improves the recovery of renal function in patients with drug-induced acute interstitial nephritis. *Kidney Int*. 2008; №73(8): p.940-946.
90. Fernandez-Juarez G., Perez J.V., Caravaca-Fontán F. et al. Duration of Treatment with Corticosteroids and Recovery of Kidney Function in Acute Interstitial Nephritis. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2018; №13(12): p.1851-1858.
91. Surendra M., Raju S., Chandragiri S. et al. Steroid therapy in drug induced acute interstitial nephritis - Retrospective analysis of 83 cases. *Saudi J Kidney Dis Transpl*. 2019; № 1 (30): p. 157-165.
92. Clarkson M.R., Giblin L., O'Connell F.P. et al. Acute interstitial nephritis: clinical features and response to corticosteroid therapy. *Nephrol Dial Transplant* 2004; Vol. 19: p. 2778-2783.
93. Chowdry A.M., Azad H., Mir I. et al. 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 J Kidney Dis Transpl*. 2018; № 3 (29): p. 598-607.
94. Hausler U., Guminski B., Helmchen U. et al. Tubulointerstitial nephritis with uveitis (TINU) syndrome. A relatively rare rheumatological differential diagnosis with unexplained uveitis. *Z Rheumatol*. 2013; № 4 (72): p. 393-397.

95. Buscher R., Vij O., Hudde T. et al. Pseudotumor cerebri following cyclosporine A treatment in a boy with tubulointerstitial nephritis associated with uveitis. *Pediatr Nephrol.* 2004; № 5 (19): p. 558-560.
96. Sobolewska B., Bayyoud T., Deuter C. et al. Long-term Follow-up of Patients with Tubulointerstitial Nephritis and Uveitis (TINU) Syndrome. *Ocul Immunol Inflamm.* 2018; №26(4): p. 601-607.
97. Mackensen F., Smith J.R., Rosenbaum J.T. Enhanced recognition, treatment, and prognosis of tubulointerstitial nephritis and uveitis syndrome. *Ophthalmology.* 2007; №114(5): p.995-999.
98. Клинический рекомендации. Артериальная гипертензия у взрослых. Ссылка взята 09.04.2021 [https://scardio.ru/content/Guidelines/Clinic\\_rek\\_AG\\_2020.pdf](https://scardio.ru/content/Guidelines/Clinic_rek_AG_2020.pdf)
99. Luft V., Kliem V., Hamkens A. et al. Antiproteinuric efficacy of foscinopril after renal transplantation is determined by the extent of vascular and tubulointerstitial damage. *Clin Transplant.* 1998; Vol. 12: p. 409-415.
100. Haas M., Leko-Mohr Z., Erler C., Mayer. G. Antiproteinuric versus antihypertensive effects of high-dose ACE inhibitor therapy. *Am J Kidney Dis.* 2002; Vol. 40: p. 458-463.
101. Laverman G.D., Henning R.H., de Jong P.E. et al. Optimal antiproteinuric dose of losartan in nondiabetic patients with nephrotic range proteinuria. *Am J Kidney Dis.* 2001; Vol. 38: p. 1381-1384.
102. Agodoa L.Y., Appel L., et al. for the African American Study of Kidney Disease and Hypertension (AASK) Group. Effect of ramipril vs amlodipine on renal outcomes in hypertensive nephrosclerosis. *JAMA.* 2001; Vol. 285: p. 2719-2728.
103. Jafar T.H., Schmid C.H., Landa M., et al. Angiotensin-converting enzyme inhibitors and progression of nondiabetic renal disease. A meta-analysis of patient-level data. *Ann Intern Med.* 2001; № 2 (135): p. 73-87.
104. Heerspink H.J.L., Stefánsson B.V., Correa-Rotter R. et al. Dapagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease. *N Engl J Med.* 2020;383(15):1436-1446.
105. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению болезни Шегрена. Ассоциация ревматологов России – взято с сайта 12.04.2021. <http://www.ma.cfuv.ru/docs/249615/%D0%91%D0%BE%D0%BB%D0%B5%D0%B7%D0%BD%D1%8C%20%D0%A8%D0%B5%D0%B3%D1%80%D0%B5%D0%BD%D0%B0.pdf>

106. Рекомендации по лечению системных васкулитов – Ассоциация ревматологов России . взято с сайта 12.04.2021.  
<https://rheumatolog.ru/system/files/pdf/nacrec/natrec24.pdf>
107. Клинические рекомендации. Системная красная волчанка. Ассоциация ревматологов России – взято с сайта 12.04.2021. <http://kokb45.ru/wp-content/uploads/2018/06/Sistemnaya-krasnaya-volchanka.pdf>
108. Hilderson I., Van Laecke S., Wauters A. et al. Treatment of renal sarcoidosis: is there a guideline? Overview of the different treatment options. *Nephrol Dial Transplant*. 2014; Vol. 29: p. 1841-1847.
109. Moudgil A., Prygodzki R.M., Kher K.K. Successful steroid-sparing treatment of renal limited sarcoidosis with mycophenolate mofetil. *Pediatr Nephrol*. 2006; Vol. 21: p. 281-285.
110. Ungprasert P., Cheungpasitporn W., Crowson C.S., Matteson E.L. Individual non-steroidal anti-inflammatory drugs and risk of acute kidney injury: A systematic review and meta-analysis of observational studies. *Eur J Intern Med*. 2015; №26(4): p.285-291.
111. Zhang X., Donnan P.T., 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 Nephrol*. 2017; №18(1): p.256.

## Приложение А1. Состав рабочей группы

1. Батюшин Михаил Михайлович (председатель рабочей группы) – д.м.н., проф., кафедра внутренних болезней №2, Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, главный внештатный специалист нефролог Минздрава РФ по СКФО, член Правления Ассоциации нефрологов.
2. Бобкова И.Н. – д.м.н., проф., кафедра внутренних, профессиональных болезней и ревматологии, Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский университет), Москва, член Правления Ассоциации нефрологов.
3. Ватазин А.В. – д.м.н., проф., руководитель хирургического отделения трансплантации почки, зав. кафедрой трансплантологии, нефрологии и искусственных органов, Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского, Москва, главный внештатный специалист нефролог Минздрава РФ по ЦФО. Президент Ассоциации нефрологов. Заслуженный врач РФ, Заслуженный деятель науки РФ.
4. Добронравов В.А. – д.м.н., проф., зам. Директора научно-исследовательского института нефрологии по научной работе, профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней с клиникой, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. Акад. И.П. Павлова, Санкт-Петербург, член Правления Ассоциации нефрологов.
5. Захарова Е.В. – к.м.н., доцент, кафедра нефрологии и диализа, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования, доцент кафедры нефрологии, Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова, заведующая, отделение нефрологии Городской клинической больницы им. С.П. Боткина, Москва, Председатель Российского диализного общества.
6. Дзгоева Ф.У. (секретарь рабочей группы) – д.м.н., проф., кафедра внутренних болезней №5, Северо-Осетинская государственная медицинская академия, главный нефролог МЗ Республики Северная Осетия-Алания, член Ассоциации нефрологов.

7. Козловская Н.Л. – д.м.н., проф., кафедра внутренних болезней с курсом функциональной диагностики и кардиологии им. Акад. В.С. Моисеева, Российский университет дружбы народов, руководитель центра помощи беременным с патологией почек, Городская клиническая больница им. А.К. Ерамишанцева, Москва, член ассоциации нефрологов.
8. Смирнов А.В. – д.м.н., проф., директор научно-клинического исследовательского института нефрологии, зав. кафедрой пропедевтики внутренних болезней с клиникой, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. Акад. И.П. Павлова, Член Правления Ассоциации нефрологов.
9. Чеботарева Н.В. – д.м.н., проф., кафедра внутренних, профессиональных болезней и ревматологии, Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский университет), Москва, член Ассоциации нефрологов.

Конфликт интересов: отсутствует

## Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций

### Целевая аудитория данных клинических рекомендаций:

1. Нефрологи 14.00.48
2. Терапевты 31.08.49
3. Врачи общей практики 31.08.54

### Приложение П1 – Уровни достоверности доказательств для диагностических вмешательств

Уровень достоверности	Тип данных
1	систематические обзоры исследований с контролем референсным методом
2	отдельные исследования с контролем референсным методом
3	исследования без последовательного контроля референсным методом или исследования с референсным методом, не являющимся независимым от исследуемого метода
4	несравнительные исследования, описание клинического случая
5	имеется лишь обоснование механизма действия или мнение экспертов

### Приложение П2 – Уровни убедительности рекомендаций для диагностических вмешательств

Уровень убедительности	Основание рекомендации
А	Однозначная (сильная) рекомендация (все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество, их выводы по интересующим исходам являются согласованными)
В	Неоднозначная (условная) рекомендация (не все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество и/или их выводы по интересующим исходам не являются согласованными)
С	Низкая (слабая) рекомендация – отсутствие доказательств надлежащего качества (все исследования имеют низкое методологическое качество и их выводы по интересующим исходам не являются согласованными)

**Приложение П1 – Уровни достоверности доказательств для лечебных, реабилитационных и профилактических вмешательств**

Уровень достоверности	Тип данных
<b>1</b>	Систематический обзор РКИ с применением мета-анализа
<b>2</b>	Отдельные РКИ и систематические обзоры исследований любого дизайна (помимо РКИ) с применением мета-анализа
<b>3</b>	Нерандомизированные сравнительные исследования, в т.ч. когортные исследования
<b>4</b>	Несравнительные исследования, описание клинического случая или серии случаев, исследования «случай-контроль»
<b>5</b>	Имеется лишь обоснование механизма действия вмешательства (доклинические исследования) или мнение экспертов

**Приложение П2 – Уровни убедительности рекомендаций для лечебных, реабилитационных и профилактических вмешательств**

Уровень убедительности	Основание рекомендации
<b>A</b>	Однозначная (сильная) рекомендация (все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются важными, все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество, их выводы по интересующим исходам являются согласованными)
<b>B</b>	Неоднозначная (условная) рекомендация (не все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются важными, не все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество и/или их выводы по интересующим исходам не являются согласованными)
<b>C</b>	Низкая (слабая) рекомендация – отсутствие доказательств надлежащего качества (все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются неважными, все исследования имеют низкое методологическое качество и их выводы по интересующим исходам не являются согласованными)

**Порядок обновления клинических рекомендаций**

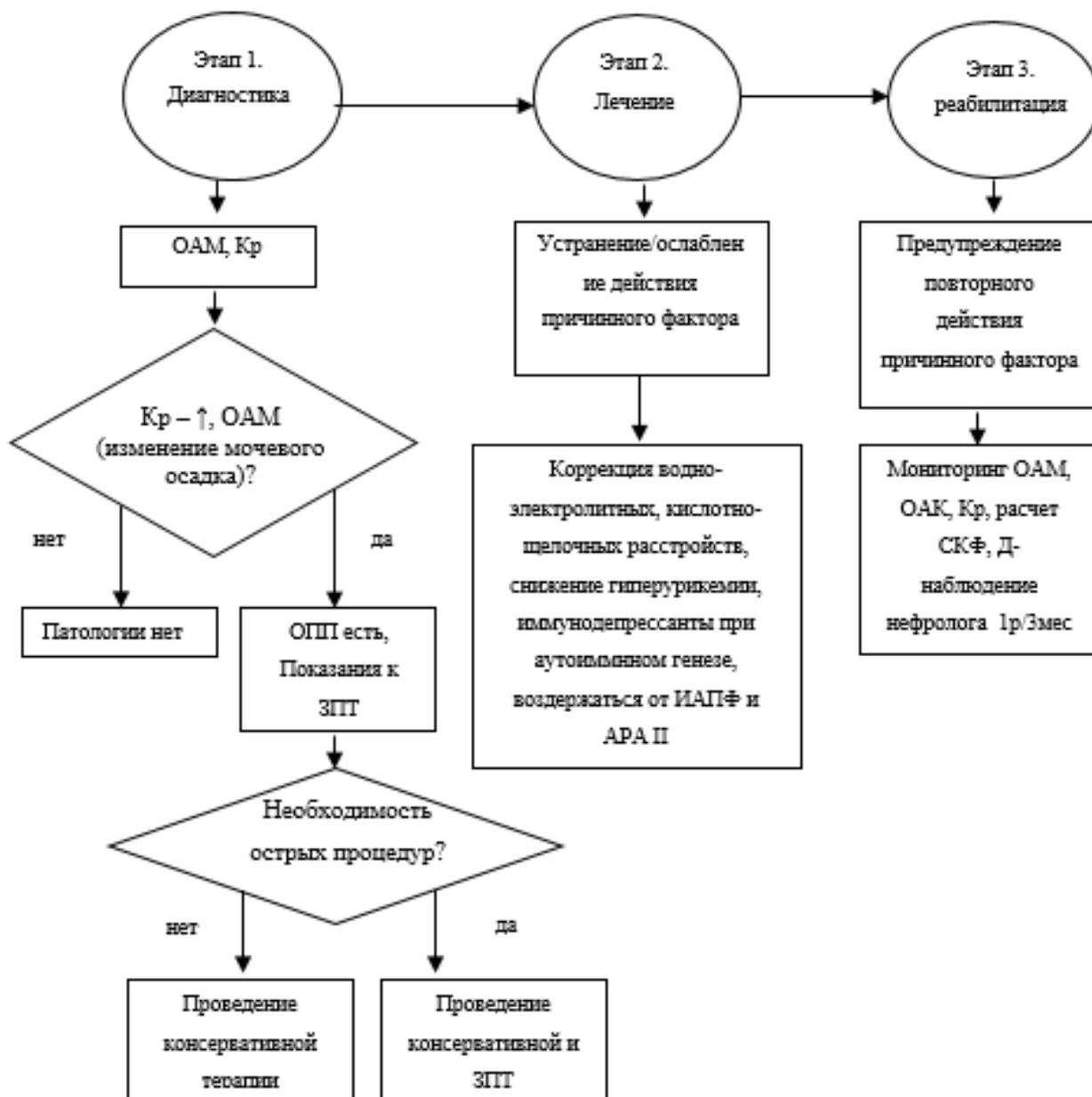
Механизм обновления клинических рекомендаций предусматривает их систематическую актуализацию – не реже чем один раз в три года или при появлении новой информации о тактике ведения пациентов с данным заболеванием. Решение об обновлении принимает МЗ РФ на основе предложений, представленных медицинскими некоммерческими профессиональными организациями. Сформированные предложения должны учитывать результаты комплексной оценки лекарственных препаратов, медицинских изделий, а также результаты клинической апробации.

## **Приложение А3. Связанные документы**

1. Не имеется

## Приложение Б. Алгоритмы ведения пациента

### 1. Алгоритм диагностики и лечения ОТИН



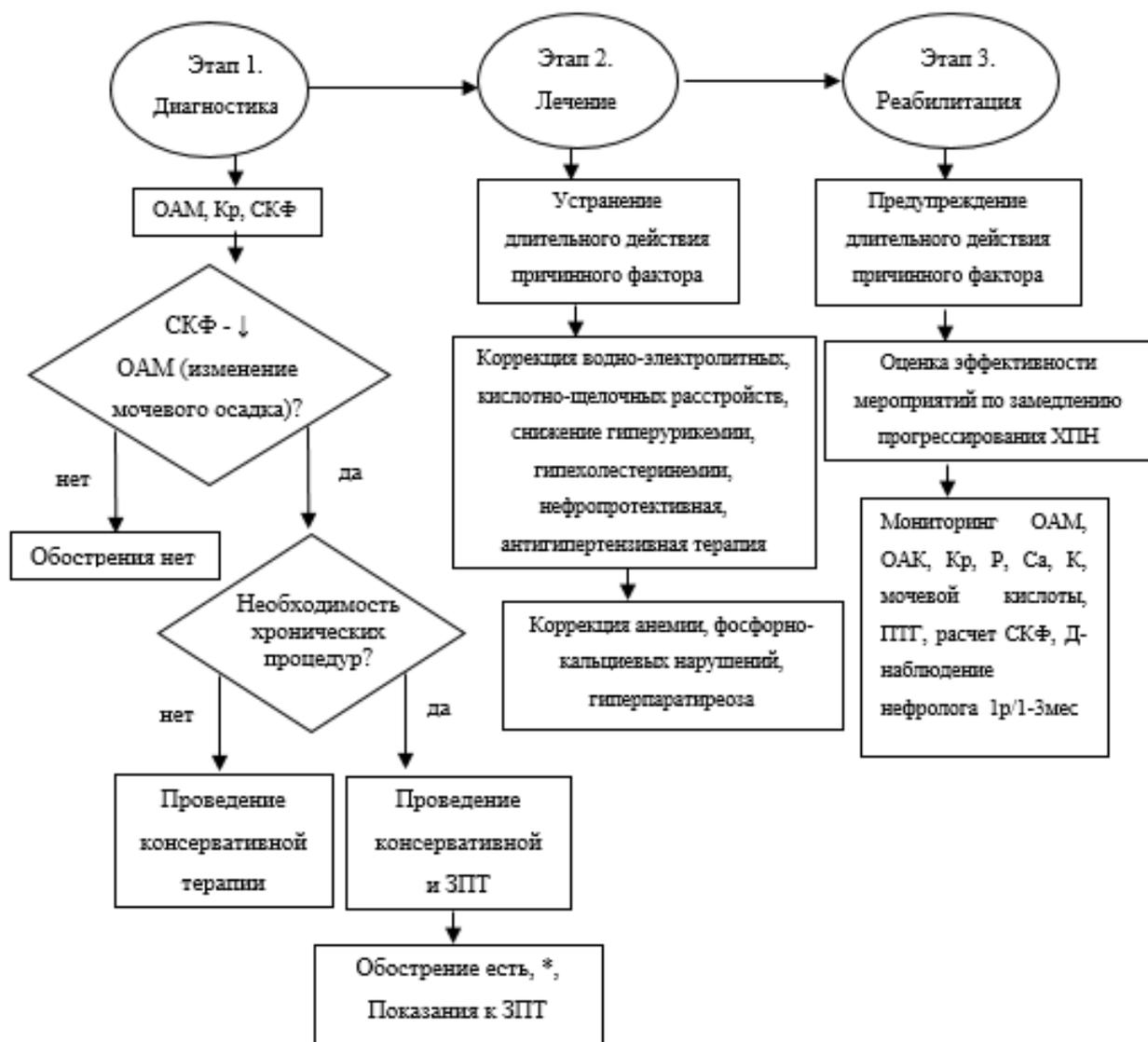
Примечание: ОАМ – общий анализ мочи, Кр – креатинин крови, N – норма, ↑ - повышение уровня, ЗПТ – заместительная почечная терапия, ИАПФ – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, АРА II – антагонисты рецепторов к ангиотензину II, СКФ – скорость клубочковой фильтрации, ОАК – общий анализ крови

## 2. Алгоритм диагностики и лечения ХТИН (ХБП С1-2)



Примечание: ОАМ – общий анализ мочи, Кр – креатинины крови, N – норма, СКФ – скорость клубочковой фильтрации, ОАК – общий анализ крови, \* - в случае ХТИН не всегда можно выделить четкие периоды обострения и ремиссии процесса, нередко течение вялотекущее с скудным патологическим мочевым осадком и постепенно прогрессирующей почечной недостаточностью

### 3. Алгоритм диагностики и лечения ХТИН (ХБПСЗА-5)



Примечание: ОАМ – общий анализ мочи, Кр – креатинин крови, N – норма, ↓ - снижение уровня, ЗПТ – заместительная почечная терапия, ИАПФ – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, АРА II – антагонисты рецепторов к ангиотензину II, СКФ – скорость клубочковой фильтрации, ОАК – общий анализ крови, ПТГ – паратиреоидный гормон, \* - в случае ХТИН не всегда можно выделить четкие периоды обострения и ремиссии процесса, нередко течение вялотекущее со скудным патологическим мочевым осадком и постепенно прогрессирующей почечной недостаточностью

## **Приложение В. Информация для пациентов**

Вам следует придерживаться рекомендаций, направленных на ограничение или устранение длительного воздействия причинного фактора, вызвавшего развитие хронического тубулоинтерстициального нефрита, например, отказ от частого и регулярного применения метамизола натрия и нестероидных противовоспалительных препаратов при болевом синдроме. Также придерживаться рекомендаций по проведению немедикаментозных и медикаментозных мер, направленных на замедление прогрессирования хронической почечной недостаточности. На регулярной основе не реже одного раза в три дня (при артериальной гипертензии), в месяц (при отсутствии артериальной гипертензии) контролировать артериальное давление. Помните о том, что его уровень в спокойном состоянии не должен превышать 140/90 мм рт ст. Также пациенту рекомендуется с частотой не реже 1 р/б мес осуществлять контроль общего анализа мочи, креатинина крови и обращаться за консультацией к врачу-нефрологу в случае наличия хронической формы ТИБ - на протяжении всей жизни.

## Приложение Г. Лекарства, способные вызвать интерстициальный нефрит

Приложение 1. Лекарства, применение которых может ассоциироваться с развитием ТИН

Класс лекарств	Примеры
Антибиотики и антибактериальные препараты	<p>Аминогликозиды, цефалоспорины, фторхинолоны (ципрофлоксацин), этамбутол, изониазид, макролиды, пенициллин, рифампицин, сульфониламиды, тетрациклин, ванкомицин</p> <p>Аминогликозиды: стрептомицин, гентамицин, амикацин</p> <p>Пенициллины: амоксициллин, ампициллин, азтреонам, бензилпенициллин, карбенициллин, клоксациллин, дискоксациллин, метициллин, оксациллин, пиперациллин/тазобактам.</p> <p>Фторхинолоны: цiproфлоксацин, левофлоксацин, моксифлоксацин, норфлоксацин.</p> <p>Цефалоспорины: цефаклор, цефазолин, цефоперазон, цефотаксим, цефотетан, цефокситин, цефтриаксон, цефалексин, цефуроксим, цефрадин.</p> <p>Макролиды: азтрионам, эритромицин, кларитромицин, телитромицин</p> <p>Тетрациклины: доксициклин, тетрациклин, миноциклин</p> <p>Рифамицины: рифампицин</p> <p>Карбапенемы: имипенем</p> <p>Гликопротеиды: ванкомицин, полимиксин В</p> <p>Линкозамиды: линкомицин, клиндамицин</p> <p>Оксазолидиноны: линезолид</p> <p>Сульфониламиды: триметоприм-сульфаметоксазол.</p> <p>Противогрибковые антибиотики: гризеофульвин</p> <p>Нитрофураны: нитрофурантоин</p>
Противовирусные препараты	Ацикловир, интерферон, индинавир, атазанавир, абакавир
НПВС, анальгетики	Практически все представители НПВС: ацеклофенак, диклофенак, этодолак, фенопрофен, флурбипрофен, ибупрофен, кетопрофен, индометацин, мефенамат, мелоксикам, напроксен, нимесулид, феназон, фенилбутазон, приоксикам, сулиндак, толметин, зомепирак, многие анальгетики, в том числе, фенацетин, метамизол натрия
5-аминосалицилаты	Балсалазид, месалазин, олсалазин, сульфасалазин
Диуретики	Фуросемид, торасемид, тиазидные, индапамид, амилорид, триамтерен, метолазон, буметанид
Химиопрепараты	<p>Селективные ингибиторы иммунного ответа: атезолизумаб, ипилимумаб, пембролизумаб, ниволюмаб, бевацизумаб</p> <p>Ингибиторы тирозиназы: цедираниб, сорафениб, сунитиниб</p> <p>Ингибиторы протеинкиназы: вемурафениб</p> <p>Антибиотики: адриамицин</p> <p>Антиметаболиты: азатиоприн, гемцитабин, пеметрексед</p>

	Другие: бортезомиб, карбоплатин, леналидомид
Антисекреторные препараты	Блокаторы водородной помпы: омепразол, лансопразол, пантопразол, рабепразол H <sub>2</sub> -гистаминоблокаторы: ранитидин, циметидин, фамотидин
Гипотензивные препараты	Амлодипин, каптоприл, лизиноприл, дилтиазем, лозартан, кандесартан
Антиконвульсанты, снотворные	Диазепам, карбамазепин, ламотриджин, фенобарбитал, фенитоин, вальпроевая кислота
Разное	Аллопуринол, аторвастатин, клофибрат, контрасты для ангиографии, препараты на основе поливимилиперолидона, ингибиторы кальцинейрина (циклоспорин А), силденафил

Примечание: Внесенные в таблицу препараты с разной частотой способны вызывать ТИН, в отношении некоторых препаратов имеются единичные описания. Отсутствие препарата в этой таблице не означает, что он не может потенциально явиться причиной развития ТИН.