

ТУБУЛОИНТЕРСТИЦИАЛЬНЫЙ НЕФРИТ

ОЛЬГА НИКОЛАЕВНА СИГИТОВА, докт. мед. наук, проф., зав. кафедрой общей врачебной практики
ГОУ ВПО «Казанский государственный медицинский университет Росздрава»

ЕВГЕНИЙ ВИКТОРОВИЧ АРХИПОВ, канд. мед. наук, асс. кафедры общей врачебной практики
ГОУ ВПО «Казанский государственный медицинский университет Росздрава»

Реферат. Рассмотрены современные представления об этиологии, классификация, клиническая картина, подходы к диагностике и принципы лечения тубулоинтерстициального нефрита, основанные на результатах международных контролируемых исследований.

Ключевые слова: тубулоинтерстициальный нефрит.

TUBULOINTERSTITIAL NEPHRITIS

O. N. SIGITOVA, E. V. ARKHIPOV

Abstract. The article deals with modern views on etiology, classification, clinical features, approaches to diagnosis and treatment principles of tubulointerstitial nephritis, based on the results of international controlled trials.

Key words: tubulointerstitial nephritis.

Тубулоинтерстициальный нефрит (ТИН) — воспалительное поражение структур почечного тубулоинтерстиция, обусловленное воздействием инфекционных, метаболических, иммунных, токсических факторов; всегда характеризующееся клиническим нарушением концентрационной и нередко фильтрационной функции почек. Изменения почечных клубочков возможны, но всегда носят вторичный характер.

Эпидемиология. Распространенность всех вариантов ТИН не установлена. Описана эпидемиология отдельных вариантов этого заболевания:

- саркоидный гранулематозный ТИН обнаруживают на аутопсии у 20% больных саркоидозом; в небольших по объему сериях биопсий почки, выполненных у пациентов, страдавших саркоидозом, частота вовлечения структур почечного тубулоинтерстиция достигала 35—50% [1—4];

- анальгетическая нефропатия составляет не менее 3,3% в структуре причин терминальной почечной недостаточности [5];

- признаки ТИН наблюдают у 23% больных, постоянно принимающих препараты 5-аминосалициловой кислоты [6];

- частота проявлений ТИН при синдроме Шегрена достигает 25% [7].

В Российской Федерации ТИН страдают 1,7% пациентов, которым ежегодно назначается лечение программным гемодиализом. Соответственно у больных с вновь возникшей терминальной почечной недостаточностью в возрастной группе 18 — 44 года частота его составляет 1,4%, у лиц в возрасте 45 — 64 года — 2,1%, в возрасте 65 лет и старше — 2,4% [8].

ТИН встречается преимущественно у лиц пожилого и старческого возраста [8]. В отношении анальгетической нефропатии [9, 10], ТИНУ-синдрома (ТИН с увеитом) [11] установлено четкое преобладание женщин.

Профилактика. Способы первичной профилактики большинства вариантов ТИН не разработаны. Предупреж-

дение лекарственного ТИН возможно при своевременном выявлении неконтролируемого приема лекарственных препаратов [антибактериальные, ненаркотические анальгетики, нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП)]. Основной способ профилактики уратного ТИН — немедикаментозная (низкопуриновая диета, отказ от алкоголя) и медикаментозная (аллопуринол) коррекция нарушений обмена мочевой кислоты (гиперурикемии).

Убедительных методов торможения прогрессирования ТИН не существует. В тех случаях, когда установлена его причина, наибольшее значение имеет устранение этиологического фактора.

Скрининг. Скрининг ТИН следует проводить у всех лиц, подверженных действию факторов, приводящих к возникновению этого хронического заболевания почек (табл. 1). Объектом скрининга являются также все лица с жалобами, позволяющими заподозрить наличие ТИН:

- полиурией или олигурией;
- жаждой;
- никтурией;
- артериальной гипертонией, не объяснимой другими причинами, особенно впервые возникшей в возрасте до 45—50 лет.

Скринингу ТИН подлежат все пациенты, страдающие заболеваниями, ассоциированными с его возникновением (системная красная волчанка, синдром Шегрена, саркоидоз, HBV- и HCV-инфекция), а также лица, у которых имеются указания на наличие этой хронической болезни почек в семейном анамнезе.

Рекомендуемые методы скрининга:

- расспрос, знакомство с анамнезом выявляют характерные жалобы (см. выше), этиологические факторы;
- измерение артериального давления;
- при общем анализе мочи обнаруживают снижение относительной плотности мочи (наиболее специфичный признак), иногда эритроцитурию, лейкоцитурию (в отсутствие бактериурии), кристаллы уратов;

• проба Зимницкого проводится при обнаружении в общем анализе мочи снижения относительной плотности мочи, а также полиурии, никтурии.

Классификация

По этиологии (см. табл. 1).

По течению: острый, хронический.

По патогенезу: первичный, вторичный.

По характеру канальцевых расстройств:

• канальцевая дисфункция, не пропорциональная степени снижения скорости клубочковой фильтрации (СКФ);

• канальцевые нарушения парциальные: снижение концентрационной способности почек; почечно-канальцевый ацидоз (гиперхлоремический метаболический); частичный или полный синдром Фанкони (фосфатурия, бикарбонатурия, аминокацидурия, урикозурия, глюкозурия); гипонатриемия; гиперкалиемия;

• нарушение эндокринной функции почек: гипорениновый гипоальдостеронизм; дефицит кальцитриола (почечная остеоидистрофия); дефицит эритропоэтина. Мочевой синдром может отсутствовать; чаще асептическая пиурия или лейкоцитурия, реже гематурия; умеренная или легкая протеинурия.

Варианты канальцевых нарушений:

• полный синдром канальцевых нарушений (проксимальный и дистальный);

• проксимальные канальцевые нарушения (полный синдром Фанкони или парциальные нарушения — проксимальный канальцевый ацидоз, глюкозурия, протеинурия). Дистальные канальцевые нарушения (дистальный ацидоз, гипер- или гипокалиемия, гипер- или гипонатриемия);

• парциальные нарушения канальцевых функций.

Диагноз ТИН опирается на данные *анамнеза*, объективного исследования, лабораторных данных. Иногда причина ТИН остается неизвестной. Биопсия почки является определяющим, но не всегда необходимым методом. Как правило, диагноз устанавливается при выявлении после воздействия этиологического фактора внезапно или постепенно развившейся полиурии и никтурии или других острых и хронических канальцевых расстройств: гипостенурии, канальцевой протеинурии, щелочной мочи, абактериальной лейкоцитурии, признаков воспаления при остром ТИН (увеличение СОЭ, С-реактивного белка, сиаловых кислот), обнаружении специфичных признаков по УЗИ почек при аналгетической нефропатии и исключении альтернативных заболеваний, в первую очередь, инфекции мочевых путей.

При ТИН функциональные дефекты канальцев обычно не пропорциональны степени почечной недостаточности, которая определяется по СКФ. Выявление диспропорции между выраженной степенью нарушений канальцевой функции и менее значительной — гломе-

Таблица 1

Причины тубулоинтерстициального нефрита

| | |
|-----------------------------------|---|
| Лекарства | <ul style="list-style-type: none"> • НПВП /ненаркотические анальгетики • Химиотерапевтические агенты (препараты платины, нитрозомочевина) • Иммунодепрессанты (циклоспорин, такролимус) • Антибиотики • Препараты 5-аминосалициловой кислоты (сульфасалазин, месалазин) • Препараты лития • Средства традиционной медицины (китайские травы) |
| Нефротоксины | <ul style="list-style-type: none"> • Свинец, кадмий, золото, железо, медь, свинец, ртуть, литий • Ионизирующее излучение • Рентгеноконтрастные вещества (особенно йодсодержащие) • Растворители (метанол, этиленгликоль, четыреххлористый углерод, углеводороды) • Алкоголь (воздействие ацетальдегида и других метаболитов алкоголя) • Гербициды, пестициды, биологические токсины (грибы, яды змей и насекомых) |
| Метаболические нарушения | <ul style="list-style-type: none"> • Гиперурикемия • Эмболия внутрпочечных артерий кристаллами холестерина |
| Системные заболевания | <ul style="list-style-type: none"> • Саркоидоз • Синдром Шегрена • Системная красная волчанка • HBV- и HCV-инфекция • Васкулиты • Реакция отторжения трансплантата, • Хронический активный гепатит, тиреоидит, эссенциальная криоглобулинемия, острый ТИН с увеитом |
| Инфекции и инвазии | <ul style="list-style-type: none"> • Бактериальные • Вирусные • Паразитарные |
| Опухоли/заболевания системы крови | <ul style="list-style-type: none"> • Серповидно-клеточная анемия • Множественная миелома • Болезнь легких цепей • Лимфопролиферативные заболевания |
| Наследственные | <ul style="list-style-type: none"> • Наследственный интерстициальный нефрит с карิโอмегалией |
| Причина не установлена | <ul style="list-style-type: none"> • ТИНУ-синдром (ТИН с увеитом) • Балканская нефропатия |
| Обструкции мочевых путей | <ul style="list-style-type: none"> • Пузырно-мочеточниковый рефлюкс • Папиллярный некроз • Доброкачественная гиперплазия предстательной железы • Мочекаменная болезнь • Стриктуры |

рулярной, должно стать первым подозрением на ТИН. Острый тубулоинтерстициальный нефрит проявляется клинически синдромом острой почечной недостаточности.

Цель изучения наследственного анамнеза — выявление случаев ТИН у родственников, хотя в отношении большинства форм этой хронической болезни почек наследственная предрасположенность и семейная ассоциированность не доказаны.

Жалобы, характерные для ТИН:

- увеличение количества отделяемой мочи (полиурия);
- снижение диуреза (олигурия);
- преобладание ночного диуреза над дневным (никтурия), особенно характерно для уже сформировавшейся почечной недостаточности с гиперкреатинемией;
- жажда;
- АГ редка на ранних стадиях, но часто возникает на поздних стадиях и при ХПН.

Характерных *клинических признаков* ТИН, выявляемых при физическом обследовании, не описано. При остром ТИН в качестве причины наиболее часто выступают инфекции, экзогенные токсины, некоторые лекарственные препараты, а также иммунные расстройства. Характерно острое начало через 2—40 дней после воздействия этиологического фактора: полиурия (в 100%), жажда, лихорадка. Возможны высыпания (сыпь геморрагическая или уртикарная), артралгии, иногда боли в пояснице. Часто развивается неолигурическая острая почечная недостаточность. АД нормальное. Хронический ТИН развивается при амилоидозе, подагре, наследственных нефропатиях, паранеопластических нефропатиях, нефроангиосклерозе, радиационном нефрите, балканской эндемической нефропатии, хронической обструкции мочевых путей и др.

Сочетание ТИН с увеитом, обозначаемое как ТИНУ-синдром, всегда характеризуется поражением глаз, как правило, двусторонним; односторонний или перемежающийся увеит описаны, но встречаются крайне редко. Типичны боли в глазах, ощущение «песка в глазах», возможно снижение остроты зрения [9].

У больных ТИН в рамках синдрома Шегрена при пальпации области слюнных желез часто обнаруживают их увеличение, уплотнение, болезненность [7].

Характерных клинических проявлений саркоидоза (например, узловой эритемы), ассоциированных с большей частотой поражения почечного тубулоинтерстиция, не описано. Известно, что при остром варианте саркоидоза (вариант Лефгрена) ТИН не развивается [12].

Лабораторное обследование:

- общий анализ крови: выявляют анемию, присущую сформировавшемуся стойкому ухудшению функции почек, но иногда обнаруживают и при временном характере его (ТИНУ-синдром); ТИН лекарственной этиологии может быть свойственна эозинофилия;
- общий анализ мочи: констатируют снижение относительной плотности мочи, ее щелочную реакцию, возможны эритроцитурия, «стерильная» (в отсутствие бактериурии) лейкоцитурия, протеинурия, не достигающая 3 г/сут или отсутствующая вообще; повышена суточная экскреция натрия, калия, кальция, фосфатов, мочевой кислоты — синдром «сольтеряющей» почки;
- биохимический анализ крови: регистрируют гиперкреатинемия, чаще умеренную (до 3 мг/дл); при быстро прогрессирующем поражении почечного

тубулоинтерстиция — тенденцию к гиперкалиемии; гиповолемию, гипонатриемию, гипокальциемию, гипохлоремия, гиперкалиемия, гиперурикемия при уратном ТИН; гипохлоремический метаболический ацидоз;

- проба Зимницкого: обнаруживают снижение относительной плотности мочи, преобладание ночного диуреза над дневным (это исследование необходимо выполнять всем пациентам, у которых подозревают поражение почечного тубулоинтерстиция).

Инструментальные методы обследования:

- УЗИ почек обнаруживает их отечность, увеличение в размерах в «острую» фазу, уменьшение в размерах при хроническом течении, неровность контуров, кисты, кальцинаты (характерны для хронических тубулоинтерстициальных нефропатий) [13];
 - компьютерная томография почек не является обязательной, но превосходит УЗИ в достоверности выявления и описания особенностей изменений почек — точнее описывает толщину коркового слоя, характеризует форму и размер кист, кальцинатов. Проведение компьютерной томографии желательна при обследовании пациентов с предполагаемой анальгетической нефропатией [14];
 - обзорная и экскреторная урография: при анальгетической нефропатии — признаки сосочкового некроза, кальцификаты в чашечно-лоханочной системе;
 - цистоскопия: при анальгетической нефропатии — пигментация треугольника мочевого пузыря.
- Принципы дифференциации ТИН от других хронических болезней почек приведены в *табл. 2*. Отличительными особенностями ТИН являются:
- возможность длительного «субклинического», «малосимптомного» течения;
 - умеренность гиперкреатинемии, нередко становящейся первым симптомом;
 - «скудные» изменения мочевого осадка: отсутствие (как правило) макрогематурии, бактериурии;
 - протеинурия чаще «следовая», менее 3 г/сут; при экскреции белков с мочой, превышающей 3 г/сут, следует думать об ином варианте поражения почек.

Следует иметь в виду, что по мере прогрессирования любых хронических болезней почек постепенно появляются признаки вовлечения тубулоинтерстиция, в том числе снижение относительной плотности мочи.

Дифференциальный диагноз внутри группы ТИН подразумевает выявление его этиологии, в которой решающее значение принадлежит детальному знакомству с анамнезом.

Биопсию почек при ТИН, особенно при его относительно доброкачественном течении или тогда, когда его причина установлена, как правило, не проводят. Ориентировочными показаниями к биопсии почки следует считать:

- необходимость исключения хронической болезни почек, протекающей с преимущественным вовлечением почечного клубочка (хронического гломерулонефрита, амилоидоза), при появлении признаков, на него указывающих («большая» протеинурия, макрогематурия);
- быстро прогрессирующее ухудшение функции почек;
- неустановленную этиологию ТИН.

Быстро прогрессирующая почечная недостаточность и/или гиперкалиемия требуют обсуждения тактики ведения больного с врачом отделения гемодиализа. Потребность в его консультации возникает и при развитии терминальной почечной недостаточности.

Дифференциальный диагноз тубулоинтерстициального нефрита

| Хроническая болезнь почек | Отличия, свойственные тубулоинтерстициальному нефриту |
|---|--|
| С преимущественным вовлечением клубочков (хронический гломерулонефрит, амилоидоз) | <ul style="list-style-type: none"> • Не характерна «большая» (> 3 г/сут) протеинурия. • Не типичны выраженные изменения мочевого осадка (в том числе макрогематурия). • Никогда не формируются нефротический и остонефритический синдромы. • Темп прогрессирования, как правило, медленный |
| Сосудистые нефропатии | <ul style="list-style-type: none"> • Почечная недостаточность нарастает медленно. • Артериальная гипертензия менее выражена. • Нетипично сочетание с сердечно-сосудистыми осложнениями (мозговые инсульты, инфаркты миокарда, артериальные тромбозы). • Отсутствует связь с сердечно-сосудистыми факторами риска (дислипотеинемии, сахарный диабет II типа, курение) и маркерами тромбофилии (антитела к кардиолипину) |
| Кистозные болезни почек | <ul style="list-style-type: none"> • Кисты солитарные, размеры почечных кист невелики и не имеют тенденции к увеличению. • Отсутствуют кисты в других органах (печень, поджелудочная железа). • Почечная недостаточность может быть обратимой (особенно при устранении известного этиологического фактора). • Не характерны боли в животе, значительное увеличение размеров почек. • Семейного анамнеза проследить не удается |
| Инфекции мочевыводящих путей | <ul style="list-style-type: none"> • Лихорадка менее типична. • Лейкоцитурия может отсутствовать. • Пиурию не выявляют. • Бактерии отсутствуют. • Боли в пояснице регистрируют значительно реже |

Тактику ведения саркоидоза, при котором развился ТИН, желателно согласовать с пульмонологом.

При синдроме Шегрена и ТИНУ-синдроме показана консультация офтальмолога, оправданная также и у всех пациентов с высокой и/или длительно существующей артериальной гипертензией.

Лечение. Основная цель лечения ТИН состоит в уменьшении выраженности нарушений концентрационной и фильтрационной функции почек или их полном исчезновении (последнее возможно только при выявлении и устранении этиологического фактора), предупреждении или, по крайней мере, стабилизации почечной недостаточности. Способов лечения ТИН, эффективность которых была бы доказана в контролируемых исследованиях, не разработано.

Показания к госпитализации:

- быстро прогрессирующее ухудшение функции почек;
- неконтролируемая артериальная гипертензия;
- появление признаков другого хронического заболевания почек (например, протеинурии более 3 г/сут), формирование нефротического и остонефритического синдрома.

Немедикаментозное лечение. Основа лечения — элиминация и/или прекращение воздействия этиологического (патогенетического) фактора. Отмена лекарственного средства, снижение дозы, замена альтернативным. Диета, ощелачивающая мочу: молочно-растительная. Потребление жидкости в объеме, достаточном для создания полиурии. При уратной или подагрической нефропатии — диета с исключением пуринов, принудительная полиурия, ощелачивание мочи. При гипероксалурии — диета с низким содержанием жиров.

Физиотерапевтическое лечение при ТИН не показано.

В тех случаях, когда этиология ТИН установлена, устранение причины имеет решающее значение и нередко приводит к полному регрессу поражения почек.

Глюкокортикоиды — предмет дискуссий до настоящего времени. При острым лекарственным ТИН и хроническом иммунном ТИН глюкокортикоиды назначают в дозе 25—30 мг/сут в течение 2—4 нед со снижением

дозы после клинико-лабораторного улучшения, иногда до 1—1,5 мг/кг/сут, особенно при тяжелой или быстро прогрессирующей почечной недостаточности. При системных заболеваниях соединительной ткани — иммуносупрессивная терапия.

При ТИНУ-синдроме, саркоидном ТИН кортикостероиды назначают в дозе 40—60 мг/сут [9, 15, 16]. Основное показание к их назначению — нарастающая гиперкреатинемия. Опыт назначения других препаратов с иммуносупрессивным действием, например инфликсимаба при саркоидном ТИН, ограничивается отдельными наблюдениями [17].

Применение пентоксифиллина при ТИН результатами контролируемых исследований не обосновано.

Всем больным, страдающим ТИН с артериальной гипертензией, показана антигипертензивная терапия. Экстраполируя результаты контролируемых исследований, проведенных при хронических заболеваниях почек с протеинурией, можно рекомендовать ингибиторы АПФ и блокаторы рецепторов ангиотензина II [18—23], хотя эффективность этих препаратов при ТИН специально не изучали. Продемонстрировано, что нефропротективный эффект их снижается при протеинурии менее 1 г/сут [24], чаще всего регистрирующейся при ТИН. В связи с этим ТИН не является абсолютным показанием к назначению ингибиторов АПФ и блокаторов рецепторов ангиотензина II.

Антагонисты кальция (длительно действующие дигидропиридиновые и недигидропиридиновые) назначают в стандартных терапевтических дозах.

Тиазидовые, петлевые, калийсберегающие диуретики для лечения артериальной гипертензии при тубулоинтерстициальном нефрите применять не следует.

Коррекция водно-электролитных нарушений и кислотно-щелочного состояния.

Коррекция анемии (препараты железа, эритропоэтин).

Лечение острой почечной недостаточности (ОПН). При присоединении инфекции мочевых путей — антибактериальная терапия.

Диализ при ОПН и ХПН. Больных ТИН следует предупреждать от самостоятельного приема лекарств.

Дальнейшее ведение. Всем больным, перенесшим ТИН, следует выполнять биохимический анализ крови и общий анализ мочи не менее 1 раза в полгода.

Ведение больных с терминальной почечной недостаточностью, обусловленной ТИН, осуществляют по общим правилам в центрах, где проводят заместительную почечную терапию.

Прогноз. Темп необратимого ухудшения функции почек при большинстве вариантов ТИН значительно медленнее, чем при других хронических прогрессирующих нефропатиях. Терминальная почечная недостаточность развивается спустя десятилетия от начала заболевания, а у многих пациентов не формируется вообще. Устранение установленного этиологического фактора может приводить к полному исчезновению признаков ТИН.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Muther, R.S.* Renal manifestations of sarcoidosis / R.S. Muther, D.A. McCarron, W.M. Bennett // Arch. Intern. Med. — 1981. — Vol. 141. — P. 643—645.
2. *Lofgren, S.* Renal complications in sarcoidosis; functional and biopsy studies / S. Lofgren, B. Snellman, A.H. Lindgren // Acta. Med. Scand. — 1957. — Vol. 295. — P.305—308.
3. *Gobel, U.* The protean face of renal sarcoidosis / U. Gobel, R. Kettritz, W. Schneider, F.C. Luft // J. Am. Soc. Nephrol. — 2001. — № 12. — P. 616—623.
4. *Utas, C.* Granulomatous interstitial nephritis in extrapulmonary sarcoidosis / C. Utas, A. Dogukan, T.E. Patiroglu [et al.] // Clin. Nephrol. — 1999. — Vol. 51. — P. 252—254.
5. *Pinter, I.* Analgesic nephropathy in Hungary: the HANS study // I. Pinter, J. Matyus, Z. Czegany [et al.] // Nephrol. Dial. Transplant. — 2004. — Vol. 19. — P. 840—843.
6. *Ransford, R.A.J.* Sulphasalazine and mesalazine: serious adverse reactions re-evaluated on the basis of suspected adverse reaction reports to the Committee on Safety of Medicines / R.A.J. Ransford, M.J.S. Langman // Gut. — 2002. — Vol. 51. — P. 536—539.
7. *Bossini, N.* Clinical and morphological features of kidney involvement in primary Sjogren's syndrome / N. Bossini, S. Savoldi, F. Franceschini [et al.] // Nephrol. Dial. Transplant. — 2001. — Vol. 16. — P. 2328—2332.
8. *Бикбов, Б.Т.* О состоянии заместительной почечной терапии больных с хронической почечной недостаточностью в Российской Федерации в 2001 г. (отчет по данным регистра Российского диализного общества) / Б.Т. Бикбов, Н.А. Томилина // Нефрология и диализ. — 2004. — № 6(1). — P. 4—42.
9. *Sessa, A.* Acute renal failure due to idiopathic tubulo-intestinal nephritis and uveitis: «TINU syndrome». Case report and review of the literature / A. Sessa, M. Meroni, G. Battini [et al.] // J. Nephrol. — 2000. — Vol. 13. — P. 377—380.
10. *Pommer, W.* The analgesic problem in the Federal Republic of Germany: analgesic consumption, frequency of analgesic nephropathy and regional differences / W. Pommer, G. Glaeske, M. Molzahn // Clin. Nephrol. — 1986. — Vol. 26. — P. 273—278.
11. *Matousovic, K.* Incidence of analgesic nephropathy among patients undergoing renal replacement therapy in the Czech republic and Slovak republic / K. Matousovic, M.M. Elseviers, D. Devecka [et al.] // Nephrol. Dial. Transplant. — 1996. — Vol. 11. — P. 1048—1051.
12. *Bergner, R.* Frequency of kidney disease in chronic sarcoidosis / R. Bergner, M. Hoffmann, R. Waldherr, M. Uppenkamp // Sarcoidosis Vasc. Diffuse Lung Dis. — 2003. — Vol. 20. — P. 126—132.
13. *Weber, M.* Ultrasonic findings in analgesic nephropathy / M. Weber, B. Braun, H. Kohler // Nephron. — 1985. — Vol. 39. — P. 216—222.
14. *Elseviers, M.M.* High diagnostic performance of CT scan for analgesic nephropathy in patients with incipient to severe renal failure / M.M. Elseviers, M.E. De Broe // Kidney Int. — 1995. — Vol. 48. — P. 1316—1323.
15. *Brause, M.* Renal involvement in sarcoidosis — a report of 6 cases / M. Brause, K. Magnusson, S. Degenhardt [et al.] // Clin. Nephrol. — 2002. — Vol. 57. — P. 142—148.
16. *Clarkson, M.R.* Acute interstitial nephritis: clinical features and response to corticosteroid therapy / M.R. Clarkson, L. Giblin, F.P. O'Connell [et al.] // Nephrol. Dial. Transplant. — 2004. — Vol. 19. — P. 2778—2783.
17. *Thumfart, J.* Isolated sarcoid granulomatous interstitial nephritis responding to infliximab therapy / J. Thumfart, D. Muller, B. Rudolph [et al.] // Am. J. Kidney Dis. — 2005. — Vol.45. — P. 411—414.
18. *Locatelli, F.* Long-term progression of chronic renal insufficiency in the AIPRI Extension Study / F. Locatelli, I. Carbans, G. Maschio [et al.] // Kidney Int. — 1997. — Vol. 52 (suppl. 63). — P. 63—66.
19. *The Gisen Group Randomised placebo-controlled trial of effect of ramipril on decline in glomerular filtration rate and risk of terminal renal failure in proteinuric, non-diabetic nephropathy // Lancet. — 1997. — Vol. 349. — P. 1857—1863.*
20. *Ruggenenti, P.* Renoprotective properties of ACE-inhibitors in non-diabetic nephropathies with non-nephrotic proteinuria / P. Ruggenenti, A. Perna, G. Gherardi [et al.] // Lancet. — 1999. — Vol.354. — P. 359—364.
21. *Brenner, B.M.* Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy / B.M. Brenner, M.E. Cooper, D. de Zeeuw [et al.] // N. Engl. J. Med. — 2001. — Vol. 345. — P. 861—869.
22. *Lewis, E.J.* Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes / E.J. Lewis, L.G. Hunsicker, W.R. Clarke [et al.] // N. Engl. J. Med. — 2001. — Vol. 345. — P. 851—860.
23. *Maschio, G.* Effect of the angiotensin-converting-enzyme inhibitor benazepril on the progression of chronic renal insufficiency. The Angiotensin-Converting-Enzyme Inhibition in Progressive Renal Insufficiency Study Group / G. Maschio, D. Alberti, G. Janin [et al.] // N. Engl. J. Med. — 1996. — Vol. 334. — P. 939—945.
24. *Jafar, T.H.* Angiotensin-converting enzyme inhibitors and progression of nondiabetic renal disease. A meta-analysis of patient-level data / T.H. Jafar, C.H. Schmid, M. Landa [et al.] // Ann. Intern. Med. — 2001. — Vol. 135. — P. 73—87.