

Случай гранулематозного тубулоинтерстициального нефрита у больного саркоидозом легких

Л.И. Дворецкий¹, С.А. Кривушкин², Е.С. Столяревич³, Е.А. Скрынникова¹, А.П. Степанченко², С.Е. Колендо¹

¹ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия;

²ГБУЗ «Городская клиническая больница им. С.С. Юдина» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия;

³ГБУЗ «Городская клиническая больница №52» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия

Аннотация

Представлено клиническое наблюдение пациента с саркоидозом легких, у которого через 3 года диагностировано поражение почек с развитием хронической почечной недостаточности и необходимостью заместительной терапии. При гистологическом изучении почечного биоптата диагностирован гранулематозный процесс в интерстициальной ткани, что расценено как внелегочное проявление саркоидоза. Назначена пульс-терапия глюкокортикоидами, и сделана попытка урежения сеансов гемодиализа.

Ключевые слова: саркоидоз, поражение почек, почечная недостаточность, тубулоинтерстициальный нефрит.

Для цитирования: Дворецкий Л.И., Кривушкин С.А., Столяревич Е.С. и др. Случай гранулематозного тубулоинтерстициального нефрита у больного саркоидозом легких. *Терапевтический архив.* 2020; 92 (6): 81–83. DOI: 10.26442/00403660.2020.06.000608

A case of granulomatous tubulointerstitial nephritis in a patient with pulmonary sarcoidosis

L.I. Dvoretzky¹, S.A. Krivushkin², E.S. Stolyarevich³, E.A. Skrynnikova¹, A.P. Stepanchenko², S.E. Kolendo¹

¹Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia;

²Yudin City Clinical Hospital, Moscow, Russia;

³City Clinical Hospital №52, Moscow, Russia

A clinical observation is presented of a patient with pulmonary sarcoidosis, who was diagnosed with kidney damage after three years with the development of chronic renal failure and the need for replacement therapy. A histological examination of the renal biopsy revealed a granulomatous process in the interstitial tissue, which was regarded as an extrapulmonary manifestation of sarcoidosis. Pulse therapy with glucocorticoids was prescribed and an attempt was made to reduce hemodialysis sessions.

Keywords: sarcoidosis, kidney damage, renal failure, tubulointerstitial nephritis.

For citation: Dvoretzky L.I., Krivushkin S.A., Stolyarevich E.S., et al. A case of granulomatous tubulointerstitial nephritis in a patient with pulmonary sarcoidosis. *Therapeutic Archive.* 2020; 92 (6): 81–83. DOI: 10.26442/00403660.2020.06.000608

ГКТ – глюкокортикоидная терапия
ГН – гломерулонефрит
ГТИН – гранулематозный тубулоинтерстициальный нефрит
ЗПТ – заместительная почечная терапия
ПН – почечная недостаточность

ПП – поражение почек
СРД – саркоидоз
ТИН – тубулоинтерстициальный нефрит
Ig – иммуноглобулин

Саркоидоз (СРД) является хроническим системным воспалительным заболеванием неизвестной этиологии, характеризующимся образованием неказеозных эпителиоидноклеточных гранул преимущественно (более 90% случаев) в бронхолегочной системе. Распространенность данного заболевания изучена недостаточно, но, по имеющимся сведениям, в России она составляет от 22 до 47 человек на 100 тыс. взрослого населения [1].

Среди экстрапульмональных проявлений СРД (поражение периферических лимфоузлов, кожи, глаз) поражение почек (ПП), по разным данным, выявляется от 0,7 до 48% и характеризуется крайне вариabельными проявлениями [2]. Самым распространенным видом ПП при СРД является интерстициальный процесс, в частности гранулематозный тубулоинтерстициальный нефрит (ГТИН) и тубулоинтерстициальный нефрит (ТИН) без гранул с частотой 37–79% и 14–21% соответственно [3, 4]. Однако, по мнению некоторых исследователей, диагноз ТИН без гранул может являться ошибочным из-за небольшого содержания гранул в материале, полученном при почечной биопсии [3]. Нефро-

кальциоз встречается у 10–11% больных [3, 4], что наиболее вероятно связано с нарушением кальциевого обмена у больных СРД [4]. Более редким вариантом ПП при СРД являются гломерулонефрит (ГН), в том числе иммуноглобулин (Ig)А-нефропатия, мембранозный ГН, мембранозно-пролиферативный ГН, фокально-сегментарный гломерулосклероз и экстракапиллярный некротизирующий ГН [5]. Основным методом лечения больных СРД с ПП остается глюкокортикоидная терапия в различных режимах (длительная терапия преднизолоном или аналогами внутрь, пульс-терапия метилпреднизолоном) [1]. Характер ПП при СРД определяют клинико-лабораторные проявления (протеинурия, мочевого синдром, артериальная гипертония, почечная недостаточность – ПН и др.), выбор лечения и, в известной степени, прогноз заболевания. Мы наблюдали больного легочным СРД с ПП и развитием ПН. Приводим клиническое наблюдение.

Больной О., 51 год, впервые обратился в ГБУЗ «ГКБ им. С.С. Юдина» 21.08.2019 с жалобами на слабость и боли в мелких суставах. По данным анамнеза, считает себя больным с апреля 2016 г., когда впервые стал отмечать кашель

с отделением светлой мокроты, выраженную слабость и повышение температуры тела до субфебрильных цифр. В сентябре 2016 г. проходил стационарное лечение в Махачкале, где на основании биопсии лимфоузла от 23.09.2016 и данных рентгенологического исследования поставлен диагноз «СРД легких (с саркоидозом) и лимфатических узлов». Проводилась терапия метилпреднизолоном 30 мг в течение года с последующей отменой. До апреля 2019 г. наблюдалась клиническая ремиссия. В апреле 2019 г. проходил стационарное лечение в отделении торакальной хирургии ГБУ «Республиканская клиническая больница», где лабораторно: гемоглобин – 131 г/л, сывороточный белок – 78 г/л, креатинин – 68 мкмоль/л, мочевины – 5 ммоль/л, общий анализ мочи – без особенностей. Возобновлена терапия метилпреднизолоном. В мае 2019 г. пациент отметил ухудшение состояния, которое проявилось нарастанием общей слабости, одышки, появлением отеков голеней и стоп. При амбулаторном обследовании: креатинин – 754 мкмоль/л, мочевины – 35,9 ммоль/л, антистрептолизин О – 918 МЕ/мл, общий анализ мочи – белок 0,36 г/л, минимальный мочевого осадок. В июле 2019 г. госпитализирован в ГБУ «Республиканская клиническая больница», где выявлено снижение показателей гемоглобина до 107 г/л, увеличение СОЭ до 52 мм/ч, уровня креатинина (686 мкмоль/л) и мочевины (31,1 ммоль/л). При ультразвуковом исследовании почек изменений не выявлено, однако ситуация расценена как терминальная ПН в исходе хронического пиелонефрита. Сформирована нативная артериовенозная фистула 09.07.2019, а 07.08.2019 в амбулаторном диагностическом центре по месту жительства начата заместительная почечная терапия (ЗПТ) методом программного гемодиализа. Госпитализирован в ГБУЗ «ГКБ им. С.С. Юдина» 21.08.2019. При поступлении кожные покровы и видимые слизистые бледные, периферических отеков нет, температура тела 36,5°C. Дыхание ровное, ритмичное. Частота дыхательных движений – 16. Перкуссия – ясный легочных звук. Аускультативно – дыхание везикулярное, хрипов нет. Область сердца без особенностей, границы не расширены, тоны сердца ясные, ритм правильный, сердечные шумы не выслушиваются. Пульс на магистральных и периферических артериях удовлетворительного наполнения. Артериальное давление – 140/70 мм рт. ст. Частота сердечных сокращений – 80 уд/мин. Костная и суставная система без особенностей (плечевые, локтевые, тазобедренные, коленные, голеностопные и мелкие суставы кисти и стопы правильной формы, объем движений сохранен, цвет кожи над суставами не изменен, болезненности нет). Шейные, затылочные, подчелюстные, подмышечные и паховые лимфоузлы не увеличены, не спаяны между собой, безболезненные. Язык розовый, влажный, без налета. Живот симметричный, не вздут, мягкий, безболезненный.

Сведения об авторах:

Кривушкин Сергей Александрович – зав. нефрологическим отд-нием ГБУЗ «ГКБ им. С.С. Юдина»; ORCID: 0000-0003-0294-6257

Столяревич Екатерина Сергеевна – врач патологоанатомического отд-ния ГБУЗ «ГКБ №52» ORCID: 0000-0002-0402-8348

Скрынникова Елизавета Андреевна – студентка 6-го курса ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет); ORCID: 0000-0002-9039-1070

Степанченко Андрей Петрович – к.м.н., зав. рентгенологическим отд-нием ГБУЗ «ГКБ им. С.С. Юдина»; ORCID: 0000-0001-5655-2929

Колендо Светлана Евгеньевна – доц. каф. госпитальной терапии №2 ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет); ORCID: 0000-0002-1368-1605

Печень и желчный пузырь при пальпации не определяются. Единичные перистальтические шумы. При перкуссии живота определяется тимпанит. Стул оформленный, обычного цвета, однократный. Симптом поколачивания отрицательный. Данные лабораторных исследований: общий анализ крови – гемоглобин 93 г/л, эритроциты – $3,19 \times 10^{12}/л$, MCH – 29,0, тромбоциты – 177, лейкоциты – 6,82, гематокрит – 26,6, MCV – 83,4, MCHC – 348, RDV – 17,3, MPV 8,8, LYM – 2,32, LYM% – 34,0, MON – 0,48, MON% – 7,0, NEU – 3,68, NEU% – 54,0, BAS – 0,05, BAS% – 0,7, EOS – 0,719; EOS% – 2,8. Большие непрокрашенные клетки (LUC) – 0,10, большие непрокрашенные клетки (LUC)% – 1,5. Биохимический анализ крови: мочевины – 19,7 ммоль/л, креатинин – 410 мкмоль/л, белок общий – 70 г/л, альбумин – 35 г/л, билирубин общий – 10,5 мкмоль/л, билирубин прямой – 1,1 мкмоль/л, мочевины – 253 мкмоль/л, холестерин – 3,5 ммоль/л, триглицериды – 2,1 ммоль/л, липопротеиды высокой плотности – 0,65 ммоль/л, липопротеиды низкой плотности – 1,8 ммоль/л, кальций общий – 2,53 ммоль/л, натрий – 143 ммоль/л, калий – 3,9 ммоль/л, хлор – 109 ммоль/л, аспаратаминотрансфераза – 15 Ед/л, аланинаминотрансфераза – 22 Ед/л. Общий анализ мочи – цвет желтый, прозрачность полная, относительная плотность – 1,009, pH мочи – 7,0, белок мочи – 1,0 г/л, глюкоза – 14 ммоль/л, кетоновые тела и билирубин мочи не обнаружены, уробилиноиды – 3,2 мкмоль/л, лейкоциты не обнаружены, реакция на кровь – 60 эр/мкл, нитриты не обнаружены.

Лучевая диагностика. Мультиспиральная компьютерная томография грудной полости от 23.08.2019 (**рис. 1, см. на цветной вклейке**). СРД легких, II рентгенологическая стадия.

Ультразвуковое исследование почек 27.08.2019. Размеры в пределах нормы, контуры ровные, четкие, с обеих сторон паренхима повышенной эхогенности, эхоструктура диффузно неоднородная. Чашечно-лоханочная система не расширена. Конкременты не визуализируются. Ультразвуковые признаки диффузных изменений почек.

Других внелегочных проявлений СРД при обследовании большого не выявлено.

С учетом наличия ПН у больного СРД при нормальных размерах почек и отсутствия изменений чашечно-лоханочной системы возникла необходимость исключения специфического характера ПП, в связи с чем 26.08.2019 выполнена пункционная биопсия почки. При морфологическом исследовании, проведенном в соответствии со стандартами для нефробиопсий, обнаружена картина ГТИН (**рис. 2, см. на цветной вклейке**). Иммуноморфологическое исследование почечного биоптата (IgA, IgG, IgM, C1q, C3, карра, lambda) дало отрицательные результаты.

В связи с верификацией специфического (гранулематозного) ПП принято решение о проведении пульс-терапии метилпреднизолоном 1 г в течение 3 дней с последующим переходом на ежедневный прием преднизолона внутрь. На фоне проведенной терапии отмечены улучшение общего состояния, повышение толерантности к физической нагрузке, регресс протеинурии и изменений мочевого осадка, повышение уровня гемоглобина. Проводится ЗПТ, однако сделана попытка урежения диализной дозы в зависимости от пока-

Контактная информация:

Дворецкий Леонид Иванович – д.м.н., проф., зав. каф. госпитальной терапии №2 ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет); ORCID: 0000-0003-3186-0102. Тел. +7(916)676-45-45; e-mail: dvoretski@mail.ru

зателей азотемии. Больной выписан с рекомендациями приема преднизолона внутрь в суточной дозе 30 мг и продолжения лечения программным гемодиализом. По данным катамнеза (декабрь 2019 г.) показатели функции почек нормализовались, артериальное давление стабилизировалось (130–85 мм рт. ст.), что позволило отказаться от ЗПТ.

Обсуждение

Таким образом, признаки ПП выявлены через 3 года после диагностирования СРД легких, по поводу которого проводилось лечение глюкокортикоидами в течение года с последующей их отменой в связи с ремиссией легочного процесса. Морфологическая верификация характера ПП (ГТИН) позволила расценить ПП как экстрапульмональную локализацию СРД и явилось показанием для назначения патогенетической терапии (пульс-терапия глюкокортикоидами).

Особенность течения заболевания заключалась в том, что первой манифестацией почечного процесса оказалась ПН (повышение уровней мочевины и креатинина до 35,9 и 754 мкмоль/л соответственно, снижение показателя гемоглобина до 93 г/л) при умеренно выраженной протеинурии (0,36 г/л) и скудном мочевом осадке. ПН трактовалась врачами местной больницы как исход хронического пиелонефрита. Однако в связи с отсутствием у больного с верифицированным СРД анамнестических указаний, наличием мочекаменной болезни, изменений со стороны чашечно-лоханочной системы, соответствующих изменений в моче, а также таких заболеваний, как сахарный диабет, артериальная гипертензия, требовалось исключение специфического (гранулематозного) характера ПП как причины развития ПН.

Диагностированный у больного ТИН – довольно редкая патология в структуре заболевания почек, встречающаяся, по данным морфологических исследований, в 0,5–0,9%, преимущественно (55–70% случаев) при приеме различных лекарственных препаратов [6]. В то же время ГТИН является самым частым вариантом ПП у больных СРД. Четкой временной связи, а также корреляции с активностью легочного процесса и ПП при СРД не установлено. При анализе клубочковых нефропатий у больных СРД установлено, что в 42% случаев гломерулопатия диагностировалась в среднем через 9,7 года после диагноза легочного СРД, в 23% предшествовала диагностике СРД в среднем за 8 лет, а в 35% случаев легочная и внелегочная локализация манифестировали одновременно [5]. Если принять во внимание, что первой манифестацией саркоидной нефропатии у описанного больного явилась ПН, то правомочно высказать две версии развития ПП.

Можно предположить более раннее вовлечение почек в процесс, возможно, в самом дебюте легочного СРД. Однако

почечный процесс не диагностирован в связи с отсутствием или невыраженностью мочевого синдрома, как это нередко наблюдается при ТИН, а также таких признаков, как наличие артериальной гипертензии, отсутствие лабораторных признаков ПН. Более того, прекращение лечения больного могло способствовать прогрессированию уже имеющегося почечного процесса вплоть до развития ПН. В связи с этим необходимо упомянуть о важности длительной, непрерывной глюкокортикоидной терапии (ГКТ) с целью предупреждения рецидивов СРД легких и возникновения нового экстрапульмонального очага. Рекомендуемая длительность ГКТ при СРД должна быть не менее 36 нед, что способствует стабилизации легочного процесса и улучшению показателей почечной функции при ПП [4]. В одном из исследований [7] показана связь ответа на ГКТ (клиренс креатинина и СКФ) через месяц после ее начала с состоянием пациента через год.

Другой версией хронологии развития ПП может быть рецидив легочного СРД через 2 года после отмены ГКТ с одновременным развитием экстрапульмональной локализации заболевания, которая обычно возникает при активности легочного процесса. Так, в апреле 2019 г. состояние больного ухудшилось, и течение заболевания расценено в местной больнице как рецидив СРД, по поводу которого возобновлена ГКТ, а в мае 2019 г. выявлялся мочевого синдром (незначительная протеинурия до 1 г/л, микрогематурия), анемия (гемоглобин 93 г/л), признаки ПН с быстрым прогрессированием и включением в лечение ЗПТ методом программногемодиализа в августе 2019 г. При анализе 94 случаев ГИН подтвержденной саркоидной этиологии сообщается о 7 случаях, потребовавших проведения ЗПТ методом гемодиализа [2]. Показанием к проведению ЗПТ являлись либо длительное течение ГТИН с развитием ХПН, потребовавшей хронического гемодиализа [5], либо наличие острой ПН вследствие высокой активности ГТИН [8]. Именно такая ситуация имела место у описанного пациента, у которого морфологическая верификация активного ГТИН послужила основанием для назначения пульс-терапии метилпреднизолоном. На фоне ГКТ отмечено уменьшение признаков ПН, что позволило снизить потребность в ЗПТ, а в дальнейшем отказаться от гемодиализа.

Заключение

Данный клинический случай демонстрирует трудности диагностики экстрапульмонального проявления СРД из-за редкой встречаемости в практике, а также важность и необходимость тщательного обследования больных легочным СРД с целью исключения внелегочных локализаций заболевания, в том числе и ПП с использованием морфологического исследования.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. FGBI "Institute of Pulmonology", et al. Diagnosis and treatment of sarcoidosis. summary of federal conciliative clinical recommendations. Part I. classification, etiopathogenesis, clinic. *Bull. Contemp. Clin Med.* 2014;7:62-70. doi: 10.20969/VSKM.2014.7(4).62-70
2. Berliner A, Haas M, Choi J. Sarcoidosis: The Nephrologist's Perspective. *Am J Kidney Dis.* 2006;48:856-70. doi: 10.1053/j.ajkd.2006.07.022
3. Bergner R, Löffler C. Renal sarcoidosis: approach to diagnosis and management. *Curr Opin Pulm Med.* 2018;24:513-20. doi: 10.1097/MCP.0000000000000504
4. Naderi S, Amann K, Janssen U. Renal involvement in sarcoidosis: Histologic findings and clinical course. *Nephrol. Point Care.* 2019;5:1-7. doi: 10.1177/2059300719834928
5. Stehlé T, Joly D, Vanhille Ph, et al. Clinicopathological study of glomerular diseases associated with sarcoidosis: a multicenter study. *Orphan J Rare Dis.* 2013;8(65):2-10. doi: 10.1186/1750-1172-8-65
6. Robson M, Banerjee D, Hopster D, Cairns H. Seven cases of granulomatous interstitial nephritis in the absence of extrarenal sarcoid. *Nephrol Dialys Transplant.* 2003;18(2):280-4. doi: 10.1093/ndt/18.2.280
7. Mahévas M, Lescure F, Boffa J, et al. Renal Sarcoidosis: Clinical, Laboratory, and Histologic Presentation and Outcome in 47 Patients. *Medicine (Baltimore).* 2009;88(2):98-106. doi: 10.1097/MD.0b013e31819de50f
8. Mahfoudhi M, Mamlouk H, Turki S, Kheder A. Systemic sarcoidosis complicated of acute renal failure: about 12 cases. *Pan African Med J.* 2015;22:75. doi: 10.11604/pamj.2015.22.75.6237

Поступила 31.01.2020

К статье *Л.И. Дворецкого и соавт.* «Случай гранулематозного тубулоинтерстициального нефрита у больного саркоидозом легких» (с. 81)

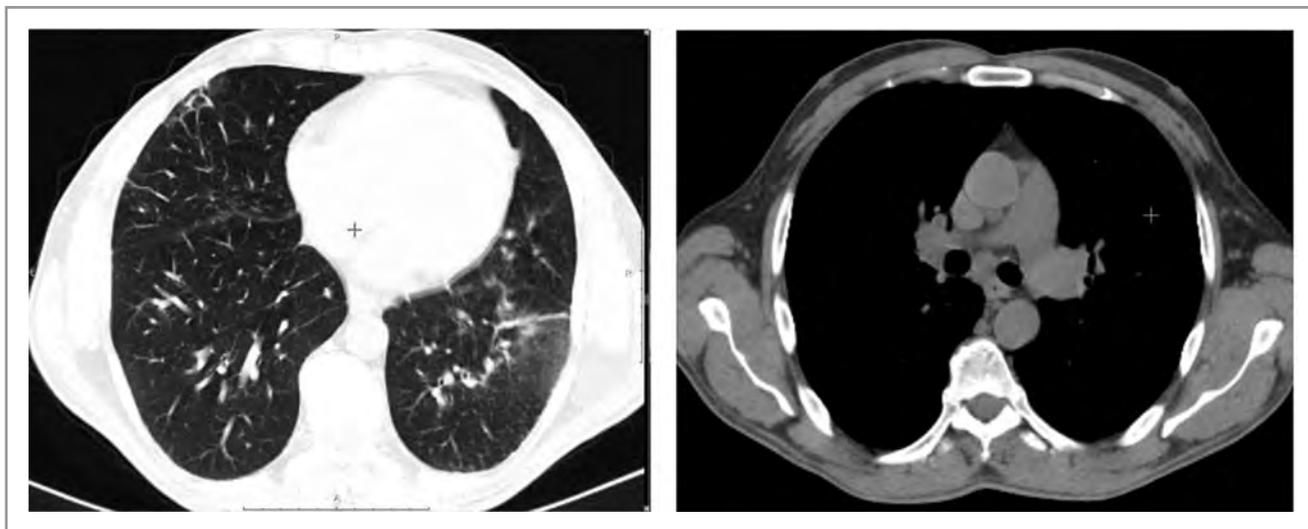


Рис. 1. Мультиспиральная компьютерная томография грудной клетки. Участок уплотнения легочной ткани IX сегмента справа по типу «матового стекла», неправильной формы, без четких контуров. Гиперплазия бифуркационных лимфоузлов и корня правого легкого.

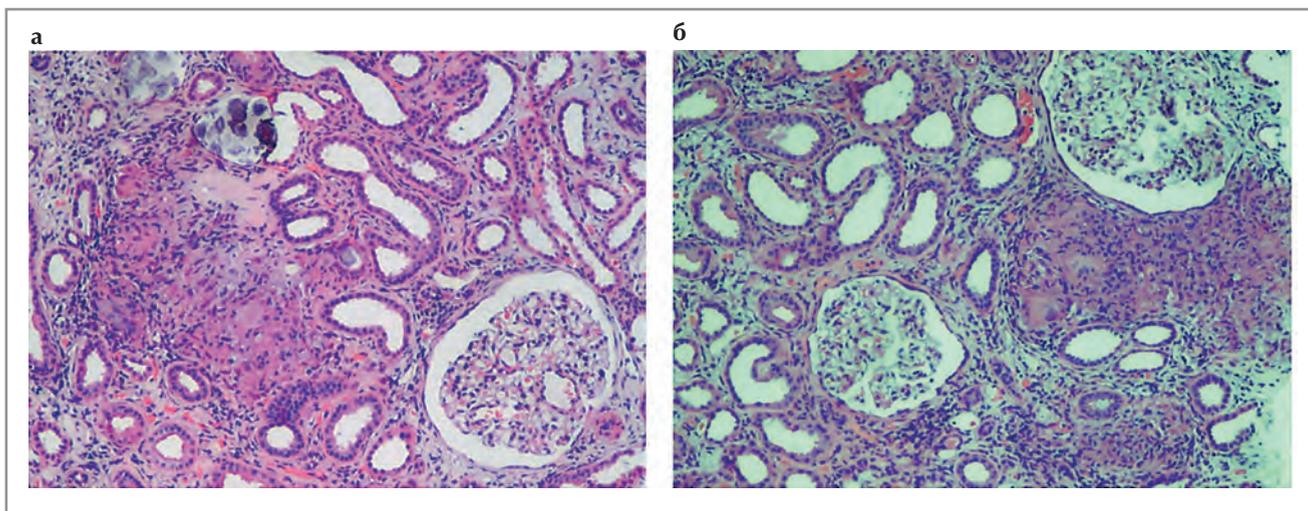


Рис. 2. Препарат почечного биоптата. Окраска гематоксилин-эозином. Диффузно-очаговые лимфогистиоцитарные инфильтраты с формированием множества крупных гранул, состоящих из гигантских многоядерных и эпителиоидных клеток.