

Трудности диагностики и лечения поражения почек у пациента с генерализованным саркоидозом, перенесшего COVID-19

М.В. Лебедева[✉], Н.В. Чеботарева, В.Д. Бекетов

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

Аннотация

В представленном клиническом наблюдении отражены трудности дифференциальной диагностики прогрессирующего поражения почек у больного саркоидозом, перенесшего новую коронавирусную инфекцию. Дифференциальный круг включал интерстициальный нефрит как обострение основного заболевания, острое лекарственное поражение почек, острый гломерулонефрит. Нефробиопсия подтвердила диагноз острого саркоидозного тубулоинтерстициального нефрита с острым канальцевым некрозом. Своевременное назначение кортикостероидов привело к контролю саркоидозного процесса, восстановлению функции почек.

Ключевые слова: саркоидозный тубулоинтерстициальный нефрит, генерализованный саркоидоз, новая коронавирусная инфекция
Для цитирования: Лебедева М.В., Чеботарева Н.В., Бекетов В.Д. Трудности диагностики и лечения поражения почек у пациента с генерализованным саркоидозом, перенесшего COVID-19. Терапевтический архив. 2022;94(6):769–771. DOI: 10.26442/00403660.2022.06.201566

CASE REPORT

Diagnostic and treatment difficulties in kidney damage in the patient with generalized sarcoidosis during COVID-19. Case report

Marina V. Lebedeva[✉], Natalia V. Chebotareva, Vladimir D. Beketov

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

Abstract

The presented clinical observation reflects the difficulties of differential diagnosis of progressive kidney damage in a patient with sarcoidosis who has undergone a new coronavirus infection. The differential circle included interstitial nephritis as an exacerbation of the underlying disease, acute drug-induced kidney injury, acute glomerulonephritis. Nephrobiopsy confirmed the diagnosis of acute sarcoid tubulointerstitial nephritis with acute tubular necrosis. Timely administration of corticosteroids led to the control of the sarcoidosis process, restoration of kidney function.

Keywords: sarcoidosis tubulo-interstitial nephritis, generalized sarcoidosis, new coronavirus infection

For citation: Lebedeva MV, Chebotareva NV, Beketov VD. Diagnostic and treatment difficulties in kidney damage in the patient with generalized sarcoidosis during COVID-19. Case report. Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.). 2022;94(6):769–771. DOI: 10.26442/00403660.2022.06.201566

Введение

Пандемия новой коронавирусной инфекции поставила перед врачами трудные вопросы ведения пациентов, имеющих коморбидную патологию. Приводим клиническое наблюдение пациента, перенесшего инфекцию COVID-19, течение и лечение которой способствовали развитию обострения саркоидоза с инициацией саркоидозной нефропатии.

Клиническое наблюдение

Пациент Т. 64 лет наблюдается с 2018 г. с морфологически верифицированным саркоидозом легких и внутригрудных лимфатических узлов (рентгенологическая стадия II). Гистологическая картина указывала на стабильное хроническое течение саркоидозного процесса со «штампованными» неказеозными гранулемами, перилимфатической диссеминацией, умеренно склерозированным интерстицием. Ввиду отсутствия признаков активности и прогрессирования заболевания лечение не проводилось. В анамнезе: гипертоническая болезнь с достижением кон-

троля над уровнем артериального давления (АД), избыточная масса тела (индекс массы тела 28). В 2019 г. выявлены критический стеноз аортального клапана и стеноз правой коронарной артерии (55–60%), установлен механический протез аортального клапана, выполнено аортокоронарное шунтирование, назначены варфарин, антагонист рецепторов ангиотензина II. Состояние пациента сохранялось удовлетворительным, не было признаков легочной и сердечной недостаточности, адекватно контролировалось АД, показатели креатинина крови были нормальными.

В апреле 2021 г. пациент перенес лабораторно подтвержденную инфекцию COVID-19 с выраженной интоксикацией, которая контролировалась применением парацетамола 1,0–1,5 г/сут в течение 7 дней. Выявлено вирусное поражение 10% площади легких, не сопровождавшееся признаками дыхательной недостаточности (ДН), проведен курс терапии фторхинолонами в течение 14 дней. Спустя 16 дней после завершения приема антибиотика внезапно отметил повторное повышение температуры тела до 39,5°C, слабость, умеренную

Информация об авторах / Information about the authors

[✉]Лебедева Марина Валерьевна – доц. каф. внутренних, профессиональных болезней и ревматологии. Тел.: +7(916)653-05-88; e-mail: lebedeva_m_v_2@staff.sechenov.ru; ORCID: 0000-0002-5923-1837

Чеботарева Наталья Викторовна – д-р мед. наук, проф. каф. внутренних, профессиональных болезней и ревматологии. ORCID: 0000-0003-2128-8560

Бекетов Владимир Дмитриевич – ассистент каф. внутренних, профессиональных болезней и ревматологии. ORCID: 0000-0002-6377-0630

[✉]Marina V. Lebedeva. E-mail: lebedeva_m_v_2@staff.sechenov.ru; ORCID: 0000-0002-5923-1837

Natalia V. Chebotareva. ORCID: 0000-0003-2128-8560

Vladimir D. Beketov. ORCID: 0000-0002-6377-0630

одышку в покое, появление отеков лица, стоп. В лабораторных тестах: протеинурия 1,0 г/сут, гематурия 15–20 эритроцитов в поле зрения, нарастающая гиперкреатинемия 163–172 мкмоль/л. С предполагаемым диагнозом «острый гломерулонефрит» пациент госпитализирован по месту жительства, начата терапия левофлоксацином, цефалоспорином, валсартаном/Гипотиазидом в дозе 80/12,5 мг/сут. Несмотря на 17-дневную антибактериальную терапию, сохранялся субфебрилитет, не удавалось контролировать гипертонию. При переводе в нефрологический стационар констатировали признаки ДН, прогрессирующее повышение креатинина крови до 231–239 мкмоль/л в течение 4 дней, протеинурию 1,59 г/л, умеренные отеки лица, стоп, микрогематурию 20–25 эритроцитов в поле зрения, повышение АД до 180/100 мм рт. ст. Впервые выявлена периферическая лимфаденопатия в обеих подмышечных и паховых областях. В дифференциально-диагностический круг включены основные возможные причины развития нефритического синдрома и периферической лимфаденопатии: инфекции, в том числе протезированного клапана, прогрессирование саркоидоза с формированием саркоидозного поражения почек, лекарственное поражение почек, амилоидоз, лимфопролиферативные заболевания. Уровни прокальцитонина, антистрептококковых антител оставались нормальными, в биоптате прямой кишки не было амилоида, биопсия костного мозга – без патологии, фракция сердечного выброса – 64%. Показатели гемостазиограммы, уровень D-димера – в пределах нормы. Уровни кальция крови и суточной мочи, активность ангиотензинпревращающего фермента крови не демонстрировали повышения. Учитывая прогрессирующее повышение уровня сывороточного креатинина (табл. 1), усиление легочной диссеминации, увеличение внутригрудной лимфаденопатии, появление внутрибрюшной лимфаденопатии, наиболее вероятными причинами нефрологической патологии представлялись острое повреждение почек (ОПП) в результате перенесенной инфекции COVID-19, активность саркоидозного воспаления.

Выполнена нефробиопсия, показавшая зоны инфильтрации интерстиция воспалительными клетками с явлениями тубулиты до 2–3 лимфоцитов на срез канальца; в зонах инфильтрации определялись две незрелые гранулемы, состоящие из эпителиоидных многоядерных клеток с лимфоидноклеточной реакцией на периферии; в части канальцев отмечено повреждение эпителия с полной либо частичной утратой щеточной каймы и неравномерным снижением высоты эпителия, в просвете отдельных канальцев – слущенные эпителиальные клетки и клеточный дебрис, свидетельствующие об остром канальцевом некрозе. Площадь фиброза интерстиция и атрофии канальцев занимала не более 20% почечной паренхимы. Отсутствовало поражение клубочков (14 в препарате), амилоид в ткани почки не выявлен. Диагноз пересмотрен в пользу генерализованного саркоидоза с поражением легких, внутригрудных, внутрибрюшных, периферических лимфатических узлов, почек (гранулематозный тубулоинтерстициальный нефрит) в фазе активности. ОПП 2 стадии. Начата терапия глюкокортикостероидами (ГКС): преднизолон по 250 мг внутривенно трижды, затем метилпреднизолон 24 мг/сут 14 дней с последующим снижением на 4 мг/мес до поддерживающей дозы. Модифицирована нефропротективная терапия: назначены антагонисты кальциевых каналов (нифедипин пролонгированного действия 160 мг/сут), доза валсартана уменьшена до 40 мг/сут. Продолжено лечение варфарином с контролем международного нормализованного отношения. Через 7 дней отмечена положительная динамика в виде снижения креатинина крови до 159 мкмоль/л (расчет-

ная скорость клубочковой фильтрации – рСКФ 40 мл/мин), АД до 150/90 мм рт. ст., уменьшения отеков, одышки, гематурии. Через 14 дней креатинин крови составил 132 мкмоль/л (рСКФ 49 мл/мин). К концу 1-го месяца терапии регистрировались стабильно нормальный уровень АД, дальнейшее снижение креатинина крови – 123 мкмоль/л, признаков ДН не было. Через 4 мес терапии констатировали отсутствие отеков, одышки, гематурии, протеинурии, сывороточный креатинин составлял 112 мкмоль/л, существенно уменьшились легочная диссеминация, размеры внутригрудных, внутрибрюшных лимфатических узлов, купировалась периферическая лимфаденопатия, что послужило основанием для ступенчатого снижения дозы метилпреднизолона до поддерживающей (8 мг/сут) в течение последующих 4 мес. Дальнейшая положительная динамика саркоидозного процесса со стороны почек (см. табл. 1), легких, отмеченная через 9 мес, позволила завершить терапию ГКС и продолжить нефропротективное лечение. Результаты обследования пациента через 10 мес после перенесенной инфекции COVID-19 и обострения саркоидоза свидетельствовали в пользу ремиссии генерализованного саркоидозного процесса: объем легочной диссеминации уменьшился на 50%, нормализовались размеры всех групп лимфатических узлов, признаки ДН отсутствовали, регистрировались минимальная протеинурия, умеренная альбуминурия – 120 мг/сут, сывороточный креатинин составил 103 мкмоль/л, рСКФ – 66 мл/мин, что соответствовало 2-й стадии хронической болезни легких.

Обсуждение

Представленное клиническое наблюдение характеризует трудности диагностики поражения почек, спровоцированного, по-видимому, сочетанием острого инфекционного процесса, массивной терапии антибиотиками и нестероидными противовоспалительными средствами, саркоидозного поражения почек. Скорее всего, инфекция COVID-19 спровоцировала генерализацию саркоидоза с гранулематозным поражением почечного интерстиция. Нормальные показатели кальция крови и мочи позволили исключить нефропатию, ассоциированную с гиперкальциемией, как один из наиболее часто встречающихся вариантов саркоидозной нефропатии. Дополнительно рассматривалось острое лекарственное повреждение почек. Нефробиопсия, показавшая морфологическую картину острого гранулематозного тубулоинтерстициального нефрита с наличием незрелых гранул, свидетельствовала в пользу нового гранулематозного очага, а также острого повреждения канальцев, вероятно, в большей степени отражающего лекарственное поражение. Указанная совокупность повреждающих факторов объясняет острую клиническую картину, ошибочно расцененных как постинфекционный острый гломерулонефрит. Однако отсутствие маркеров гломерулонефрита, исключение других возможных причин патологии почек, своевременно выполненная нефробиопсия позволили установить диагноз и начать патогенетическую терапию. Обращает на себя внимание отсутствие тромботических повреждений почек, характерных для тяжелых форм течения инфекции COVID-19, в то время как у нашего пациента наблюдалась инфекция умеренно выраженной степени тяжести. В литературе есть несколько сообщений о том, что обострение и новые случаи саркоидоза провоцируются перенесенной инфекцией COVID-19. R. Vaughan и соавт. отметили тенденцию к более тяжелым вариантам течения инфекции и обострениям саркоидоза у пациентов с его неврологической, легочной формами [1]. Авторы показали, что среди пациентов с саркоидозом, получавших иммуносупрессивную терапию, летальность по причине

Таблица 1. Динамика почечных параметров

Table 1. Dynamics of renal parameters

Параметры	Даты	V 2019		IV 2021		V 2021		VIII 2021	XII 2021	II 2022
		после замены клапана, АКШ	инфекция COVID-19		после повторного курса антибиотиков	7-е сутки терапии ГКС	14-е сутки терапии ГКС	4-й месяц терапии ГКС	8-й месяц терапии ГКС	10-й месяц после начала терапии ГКС
			7-е сутки	25-е сутки						
Креатинин, мкмоль/л		87	163	172	239	159	132	112	109	103
рСКФ, мл/мин		82	38	35	24	39	49	59	61	66
Протеинурия, г/л		НД	1,0	НД	1,59	0,99	0,68	0,30	0,25	0,15
Эритроцитурия, в п./зр.		НД	15–20	НД	20–25	10–20	2–10	НВ	НВ	НВ

Примечание. АКШ – аортокоронарное шунтирование, НД – нет данных, НВ – не выявлено.

COVID-19 достигала 10% во 2-м полугодии 2020 г., т.е. до массовой вакцинации [2]. Европейское исследование больных саркоидозом, перенесших COVID-19, продемонстрировало влияние возраста старше 50 лет, коморбидной сердечно-сосудистой патологии, поражения печени, почек, а также диабета как независимых факторов риска тяжелого течения инфекционного процесса [3]. Следует отметить, что у нашего пациента отмечены факторы, которые могли способствовать тяжелому течению инфекции (возраст, мужской пол, избыточный вес), а также обострению саркоидоза. Терапия гипертонии сартанами не позволяла рассматривать активность ангиотензинпревращающего фермента крови как маркер саркоидозного воспаления, что, как правило, представляет трудности в дифференциальной диагностике саркоидоза у лиц старшего возраста с коморбидной патологией. Дебют почечного процесса, протекавший с ОПП, позволяет обсуждать сочетание острого лекарственного повреждения почек, развития гранулематозного тубулоинтерстициального нефрита с очагами острого канальцевого некроза, доказанного морфологически, что и определило степень снижения почечной функции и нарастание тяжести гипертонии. Достаточно быстрое восстановление фильтрационной функции, АД, купирование отеков, протеинурии в результате патогенетической терапии также свидетельствовали в пользу преобладания канальцевых и интерстициальных повреждений. Очевидно, что объем и длительность терапии системными ГКС были обоснованы генерализацией саркоидозного процесса, отрицательной ди-

намикой со стороны легких, лимфатической системы, почек. ОПП различной степени тяжести является одним из осложнений инфекции COVID-19, частота ОПП разной этиологии, в том числе лекарственной, согласно данным ранее опубликованного нами исследования составляет 29% [4].

Заключение

Представленное клиническое наблюдение позволяет обратить внимание на внелегочные проявления саркоидоза в период его обострения, которое может быть индуцировано не только COVID-19, но и применяемой терапией.

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

Disclosure of interest. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria.

Информированное согласие на публикацию. Пациент подписал форму добровольного информированного согласия на публикацию медицинской информации.

Consent for publication. Written consent was obtained from the patient for publication of relevant medical information and all of accompanying images within the manuscript.

Список сокращений

АД – артериальное давление

ГКС – глюкокортикостероиды

ДН – дыхательная недостаточность

ОПП – острое повреждение почек

рСКФ – расчетная скорость клубочковой фильтрации

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Baughman RP, Lower EE, Buchanan M, et al. Risk and outcome of COVID-19 infection in sarcoidosis patients: results of a self-reporting questionnaire. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis.* 2020;37(4):e2020009. DOI:10.36141/svld.v37i4.10726
- Baughman RP, Lower EE. COVID-19 infections in sarcoidosis: a prospective single center study of 886 sarcoidosis patients. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis.* 2021;38(2):e2021029. DOI:10.36141/svld.v38i2.11646
- Brito-Zerón P, Gracia-Tello B, Robles A, et al. Characterization and Outcomes of SARS-CoV-2 Infection in Patients with Sarcoidosis. *Viruses.* 2021;13(6):1000. DOI:10.3390/v13061000
- Chebotaeva N, Berns S, Berns A, et al. Acute kidney injury and mortality in coronavirus disease 2019: results from a cohort study of 1,280 patients. *Kidney Res Clin Pract.* 2021;40(2):241-9. DOI:10.23876/j.krcp.20.128

Статья поступила в редакцию / The article received: 17.03.2022