

## Случай гранулематозного тубулоинтерстициального нефрита у больного саркоидозом легких

Л.И. Дворецкий<sup>1</sup>, С.А. Кривушкин<sup>2</sup>, Е.С. Столяревич<sup>3</sup>, Е.А. Скрынникова<sup>1</sup>, А.П. Степанченко<sup>2</sup>, С.Е. Колендо<sup>1</sup>

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

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

<sup>3</sup>ГБУЗ «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. Dvoretzky<sup>1</sup>, S.A. Krivushkin<sup>2</sup>, E.S. Stolyarevich<sup>3</sup>, E.A. Skrynnikova<sup>1</sup>, A.P. Stepanchenko<sup>2</sup>, S.E. Kolendo<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia;

<sup>2</sup>Yudin City Clinical Hospital, Moscow, Russia;

<sup>3</sup>City 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.

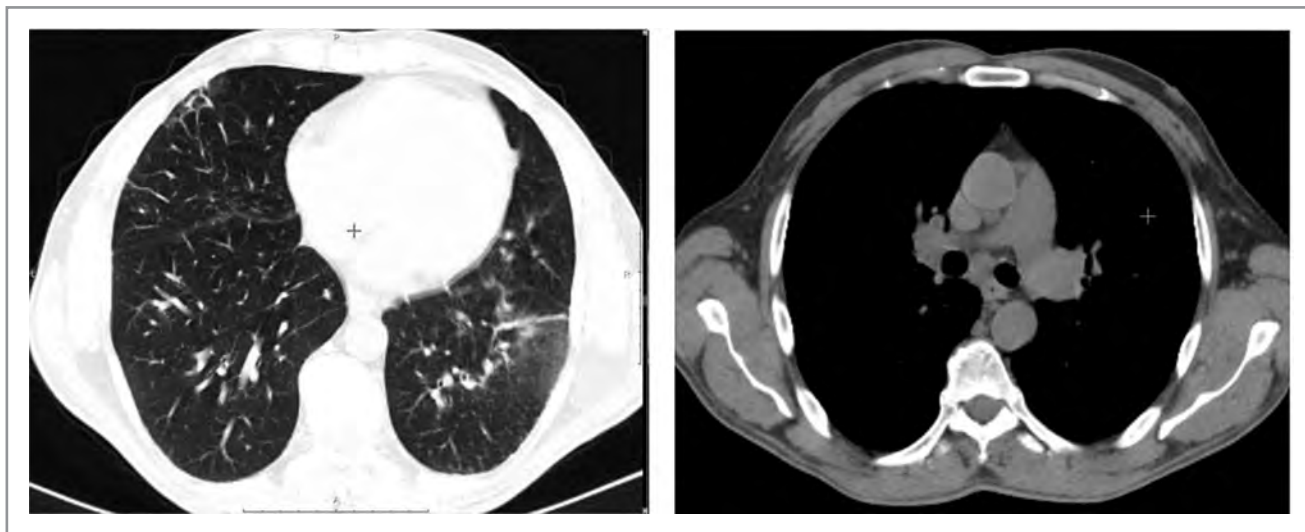
**Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.**

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

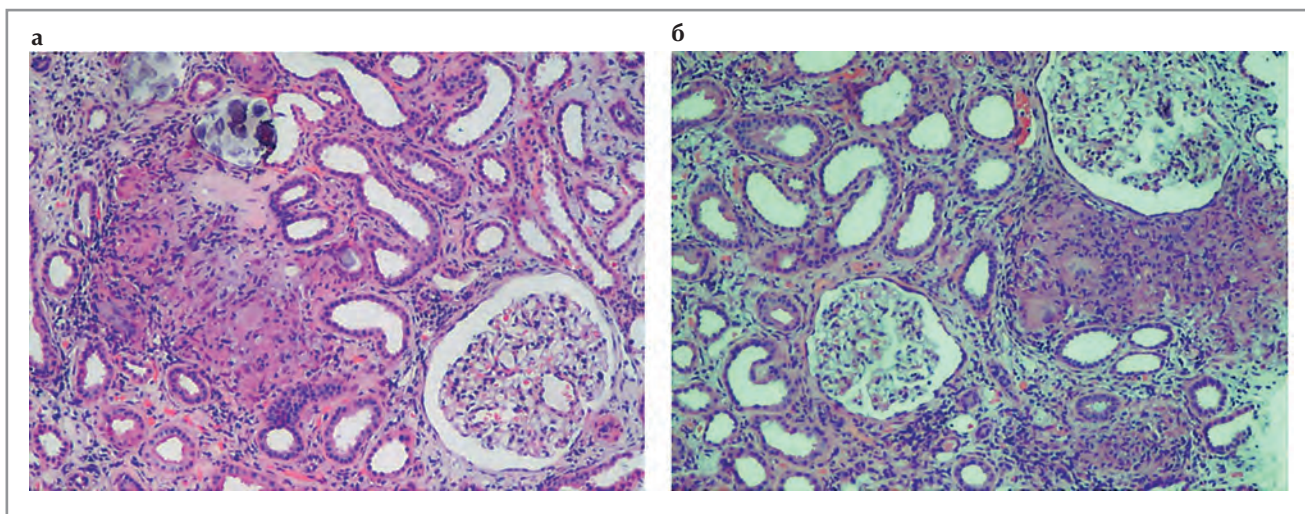
1. FGBI "Institute of Pulmonology", et al. Diagnosis and treatment of sarcoidosis. summary of federal conciliative clinical recommendations. Part I. classification, etiopathogenesis, clinic. *Bull. Contemp. Clin Med.* 2014;7:62-70. doi: 10.20969/VSKM.2014.7(4).62-70
2. Berliner A, Haas M, Choi J. Sarcoidosis: 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 гематоксин-эозином. Диффузно-очаговые лимфогистиоцитарные инфильтраты с формированием множества крупных гранул, состоящих из гигантских многоядерных и эпителиоидных клеток.