

© Т.Стелье, Д.Джולי, Ф.Ванилл, Ж-Ж. Боффа, Ф.Реми, Л.Меснар, М.Хоффман, Ф.Гримбер, Г.Шукру, Ф.Вртовник, Дж.Верин, Д.Десво, Ф.Волкер, Ф.Ланг, М.Махевас, Д.Сахали, В.Одар, 2014
УДК 616.611-02+616-002.582

*Т. Стелье¹, Д. Джולי², Ф. Ванилл³, Ж-Ж. Боффа⁴, Ф. Реми¹, Л. Меснар⁵,
М. Хоффман⁶, Ф. Гримбер¹, Г. Шукру⁷, Ф. Вртовник⁸, Дж. Верин⁹,
Д. Десво¹⁰, Ф. Волкер¹¹, Ф. Ланг¹, М. Махевас¹², Д. Сахали¹, В. Одар¹*

КЛИНИКО-ПАТОЛОГИЧЕСКОЕ МНОГОЦЕНТРОВОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ГЛОМЕРУЛОПАТИЙ, АССОЦИИРОВАННЫХ С САРКОИДОЗОМ

*Thomas Stehlé, Dominique Joly, Philippe Vanhille, Jean-Jacques Boffa,
Philippe Rémy, Laurent Mesnard, Maxime Hoffmann, Philippe Grimbert,
Gabriel Choukroun, François Vrtovsni, Jérôme Verine, Dominique
Desvaux, Francine Walker, Philippe Lang, Matthieu Mahevas, Dil Sahali,1,
Vincent Audard*

CLINICOPATHOLOGICAL STUDY OF GLOMERULAR DISEASES ASSOCIATED WITH SARCOIDOSIS: A MULTICENTER STUDY

¹Отделение нефрологии и трансплантации, Клиника Henri Mondor, Справочный центр по редким заболеваниям (идиопатическому нефротическому синдрому), Французский научно-исследовательский институт нефрологии и трансплантации (IFRNT), INSERM U955, Парижский Западный Университет (Кретьей), AP-HP (Фонд содействия государственным клиникам Парижа, Кретьей), Кретьей, Франция; ²отделение нефрологии, Клиника Necker Парижского Университета Декарта, INSERM U845, AP-HP, Париж, Франция; ³Отделение нефрологии Клиники Валансьен, Валансьен, Франция; ⁴отделение нефрологии, Клиника Tenon, AP-HP, INSERM UMP S 702, UPMC (Университет Пьера и Марии Кюри), Париж, Франция; ⁵отделение неотложной нефрологии и трансплантации почки, Клиника Tenon, AP-HP, INSERM UMP S 702, UPMC Парижский Университет 06, Париж, Франция; ⁶Нефрология и гемодиализ, Частная клиника La Louviere, Лилль, Франция; ⁷отделение нефрологии, внутренних болезней, диализа, трансплантации и медицинской интенсивной терапии, Университетская больница Амьен, Клиника Sud, Амьен, Франция; ⁸отделение нефрологии, Клиника Bichat, AP-HP, Парижский Университет Дидро, Париж, Франция; ⁹отделение патологии, Клиника Saint Louis, AP-HP, Парижский Университет Дидро, INSERM U728, Париж, Франция; ¹⁰отделение патологии, Клиника Henri Mondor, Французский научно-исследовательский институт нефрологии и трансплантации (IFRNT), INSERM U955, Парижский Западный Университет, АРНП, Кретьей F-94010, Франция; ¹¹отделение патологической анатомии, Клиника Bichat, AP-HP, Парижский Университет Дидро, Париж F-75018, Франция; ¹²отделение внутренних болезней, Справочный центр по редким заболеваниям (аутоиммунным цитопениям у взрослых), Клиника Henri Mondor, AP-HP, Парижский Западный Университет (Кретьей), Кретьей, Франция

РЕФЕРАТ

ВВЕДЕНИЕ. При анализе больших серий наблюдений взаимосвязь между саркоидозом и гломерулопатиями ранее не была детально исследована, в связи с чем изучены особенности этой редкой ассоциации. **МЕТОДЫ.** Ретроспективно идентифицировано 26 больных с саркоидозом с морфологически верифицированным гломерулярным повреждением. Ремиссия гломерулярного заболевания и саркоидоза после специфической терапии (стероидной и/или иммуносупрессивной) была зарегистрирована у всех пациентов. В каждом случае оценивались демографические, клинические и биологические характеристики на момент нефробиопсии. У всех пациентов была проанализирована терапия. **РЕЗУЛЬТАТЫ.** В 11 из 26 случаев (42%) гломерулопатия возникла после установления диагноза саркоидоза, в среднем через 9,7 года. В 6 случаях (23%) гломерулопатия предшествовала диагностике саркоидоза (в среднем – за 8 лет). У остальных 9 пациентов (35%) оба состояния манифестировали одновременно. Наиболее часто на фоне саркоидоза регистрировалась мембранозная нефропатия (11 случаев). Другие повреждения клубочков включали IgA-нефропатию в 6 случаях, фокально-сегментарный гломерулосклероз в 4, болезнь минимальных изменений в 3, и пролиферативный волчаночный нефрит в 2 случаях. В 6 случаях с гломерулопатией был ассоциирован гранулематозный интерстициальный нефрит, причем исключительно при одновременном развитии обоих состояний. У 9 больных с одновременным поражением почек и легких наблюдалась устойчивая диссоциация в ответ на стероидную терапию гломерулярной патологии и саркоидоза. При дальнейшем наблюдении (в среднем в течение 8,4 года) в 6 случаях развилась терминальная дисфункция почек, трое больных умерли. **ВЫВОДЫ.** С саркоидозом ассоциирован широкий спектр клубочковых поражений. Тесная временная связь, наблюдавшаяся в некоторых случаях, предполагает общие причинные молекулярные механизмы клубочкового повреждения, однако полная ремиссия обоих заболеваний в ответ только на стероидную терапию отмечалась нечасто.

Ключевые слова: нефротический синдром, гломерулопатия, биопсия почки, саркоидоз.

Vincent Audard. Service de Néphrologie et Transplantation, Hôpital Henri Mondor, Centre de référence maladie rare Syndrome Néphrotique Idiopathique, Institut Francilien de recherche en Néphrologie et Transplantation (IFRNT), INSERM. U955, Université Paris Est Créteil, AHP (Assistance Publique – Hôpitaux de Paris, Créteil), Créteil, France. E-mail: vincent.audard@hmn.aphp.fr

ABSTRACT

BACKGROUND: The association between sarcoidosis and glomerular diseases has not been extensively investigated in a large series and the potential features of this uncommon association remain to be determined. **METHODS:** We retrospectively identified 26 patients with biopsy-proven glomerular lesions that occurred in a sarcoidosis context. Potential remission of glomerular disease and sarcoidosis under specific treatment (steroid and/or immunosuppressive agents) was recorded for all patients. Demographic, clinical and biological characteristics were assessed at the time of kidney biopsy for each patient. Therapeutic data were analyzed for all patients. **RESULTS:** Glomerular disease occurred after the diagnosis of sarcoidosis in 11 of 26 cases (42%) (mean delay of 9.7 years). In six patients (23%), the glomerulopathy preceded the sarcoidosis diagnosis (mean delay 8 years). In the last nine patients (35%), both conditions occurred simultaneously. The most frequent glomerular disease occurring in sarcoidosis patients was membranous nephropathy in eleven cases. Other glomerular lesions included IgA nephropathy in six cases, focal segmental glomerulosclerosis in four patients, minimal change nephrotic syndrome for three patients and proliferative lupus nephritis in two patients. Granulomatous interstitial nephritis was associated with glomerular disease in six patients and was exclusively found in patients in whom the both disease occurred simultaneously. In nine patients with simultaneous glomerular and sarcoidosis diseases, we observed a strong dissociation between glomerular disease and sarcoidosis in terms of steroid responsiveness. At the end of the follow-up (mean of 8.4 years), six patients had reached end-stage renal disease and three patients had died. **CONCLUSIONS:** A wide spectrum of glomerular lesions is associated with sarcoidosis. The close temporal relationship observed in some patients suggests common causative molecular mechanisms of glomerular injury but complete remission of both diseases in response to exclusive steroid therapy is infrequent.

Key words: Nephrotic syndrome, Glomerular disease, Kidney biopsy, Sarcoidosis.

ВВЕДЕНИЕ

Саркоидоз является хроническим полисистемным воспалительным заболеванием неизвестной природы, ведущим к органной дисфункции вследствие образования неказеозных эпителиоидно-клеточных гранул в некоторых тканях [1, 2]. Для саркоидоза типично возникновение заболевания в молодом возрасте и вариабельность клинического течения от спонтанного разрешения до хронического прогрессирующего процесса. Тяжесть и разнообразие клинических проявлений зависят от степени инфильтративных и гранулематозных поражений, преимущественно локализованных в нижних дыхательных путях. Гранулематозные поражения могут также иметь внелегочную локализацию: лимфатические узлы, сердце, почки, центральная нервная система, печень, селезенка, гортань и глаза. Считается, что патофизиологические механизмы, вовлеченные в формирование, поддержание или спонтанное разрешение саркоидной гранулемы, связаны с наследственной предрасположенностью и неустановленными антигенами окружающей среды, вызывающими неконтролируемую клеточно-опосредованную иммунную реакцию с участием макрофагов и CD₄ Т-хелперов I типа (Th1) [2, 4, 5].

Распространенность поражения почек у больных с саркоидозом варьирует от 10 до 20% [6]. Повреждение почек чаще всего связано с дефектами обмена кальция с развитием мочекаменной болезни и нефрокальциноза [6]. Гранулематозный тубулоинтерстициальный нефрит (ГТИН) является более редкой формой поражения почек, встречается приблизительно у 20% больных с саркоидозом [7] и характеризуется эффективностью стероидной терапии [8, 9].

Напротив, гломерулопатии у больных с саркоидозом встречаются редко [6]. Большинство публикаций, посвященных гломерулопатиям при саркоидозе, представлены в основном клиническими случаями. При этом отмечаются различные варианты клубочкового повреждения: мембранозная нефропатия (МН) [10–14], болезнь минимальных изменений (БМИ) [15–17], фокально-сегментарный гломерулосклероз (ФСГС) [18–20], IgA-нефропатия (IgАН) [21–24] и пролиферативный гломерулонефрит [13, 25, 26].

Насколько нам известно, ранее не проводилось обширных исследований, описывающих спектр гломерулярной патологии, которая развивается при саркоидозе. В настоящей работе нами ретроспективно были выявлены 26 больных с морфологически подтвержденной гломерулярной патологией и саркоидозом. Для оценки значимости такой редкой ассоциации, были проанализированы клинические, гистологические, лабораторные данные и результаты терапии.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Ретроспективно были выявлены 26 больных, страдающих саркоидозом с наличием гломерулопатии, наблюдавшихся с 1977 по 2012 г. в нефрологических отделениях семи французских госпиталей (Henri Mondor Hospital, Necker Hospital, Valenciennes Hospital, Tenon Hospital, La Louviere Hospital, Amiens Hospital, Bichat Hospital). Данное ретроспективное исследование проводилось с помощью рассылки анкет во все нефрологические отделения для выявления пациентов с сочетанием гломерулярной патологии и саркоидоза. В каждой больнице такие случаи были выявлены по компьютерным базам данным морфологических и клини-

ческих диагнозов. У всех больных была выполнена нефробиопсия для уточнения генеза протеинурии и/или почечной дисфункции. У всех пациентов произведена оценка демографических, клинических и лабораторных показателей на момент нефробиопсии. Считалось, что гломерулопатия и саркоидоз возникали одновременно, если период времени между установкой обоих диагнозов составил менее трех месяцев. Наблюдение за всеми больными продолжалось, как минимум, в течение 6 мес после нефробиопсии.

Диагностика саркоидоза

Диагноз саркоидоза устанавливался в соответствии с критериями Американского Торакального Общества (American Thoracic Society), Европейского респираторного общества (European Respiratory Society) и Всемирной ассоциации Саркоидоза (The World Association of Sarcoidosis) [27]. Диагноз основывался на клинических, биологических, рентгенологических данных и/или гистологически выявленных неказеозных гранулемах при биопсии ткани [1, 2, 5]. Количество пораженных

Таблица 1

Демографические, клинические и лабораторные данные больных с гломерулопатиями и саркоидозом

Характеристики	Общая выборка	МН	IgAN	БМИ	ФСГС	Волчаночный нефрит
Количество больных	26	11 (42%)	6 (23%)	3 (12%)	4 (15%)	2 (8%)
Пол (женщины/мужчины)	8/18	3/8	2/4	0/3	2/2	1/1
Средний возраст при выявлении саркоидоза (лет) (диапазон)	37 (19–56)	39 (19–52)	34 (22–37)	36 (29–54)	40 (28–56)	36 (35–37)
Средний возраст при выявлении ГП (лет) (диапазон)	39 (0,6 – 59)	40 (27–57)	38 (22–53)	29 (0,5–59)	47 (38–57)	39 (36–44)
Количество случаев с одновременным развитием обоих заболеваний (%)	9 (35%)	3	3	1	2	0
Количество случаев с развитием ГП до саркоидоза (%)	6 (23%)	5	0	1	0	0
Количество случаев с развитием саркоидоза до ГП (%)	11 (42%)	3	3	1	2	2
Среднее число органов, пораженных саркоидозом (диапазон)	2,6 (1–6)	2,3 (1–3)	3,2 (1–6)	2,7 (2–3)	2,3 (1–4)	3,5 (3–4)
Стероидная терапия саркоидоза (количество пациентов)	16 (61%)	5	4	2	3	2
Контролируемое стероидной терапией течение саркоидоза	8	2	3	2	1	0
Стероид-зависимое или -резистентное течение саркоидоза	8	3	1	0	2	2
Средний уровень креатинина (мг/дл) (диапазон)	1,40 (0,68–3,42)	1,30 (0,68–2,99)	1,63 (0,68–2,41)	1,14 (1,02–1,27)	1,75 (1,05–3,42)	0,94 (0,84–1,04)
Средний показатель СКФ (мл/мин/1,73 м ²) (диапазон)	70,7 (16–133)	79,2 (23–133)	60,9 (26–97)	77,1 (62–92)	51,2 (16–73)	86 (61–111)
Средний уровень протеинурии (г/сут) (диапазон)	5,7 (0,45–20)	7,4 (0,86–20)	5 (1–12)	3,3 (3–3,6)	4,5 (1,7–6,6)	0,7 (0,45–1)
Альбумин сыворотки (г/л)	25,9 (9,7–43)	24,3 (9,7–43)	31 (17–39)	22,3 (15–29)	23,5 (11,3–38)	38 (38–38)
Количество больных с НС	15	7	2	3	3	0
ГТИН, ассоциированный с ГП (количество)	6	2	2	1	1	0
Средний период наблюдения (месяцы)	101	124	48	157	80	72
Ремиссия ГП по окончании наблюдения						
Полная ремиссия	9	4	2	1	1	1
Частичная ремиссия	7	3	2	1	1	0
Средний показатель СКФ по окончании наблюдения (мл/мин/1,73 м ²)*	67,8	68,7	76,4	68,1	48,3	66,5
Терминальная ХБП в течение наблюдения	6	2	1	1	1	1
Смерть в течение наблюдения	3	1	1	0	1	0

Примечание. МН – мембранозная нефропатия, IgAN – IgA-нефропатия, БМИ – болезнь минимальных изменений, ФСГС – фокально-сегментарный гломерулосклероз, ГП – гломерулопатия, СКФ – скорость клубочковой фильтрации, НС – нефротический синдром, ГТИН – гранулематозный тубулоинтерстициальный нефрит, *после исключения случаев с терминальной стадией ХБП.

органов подвергалось систематической ревизии у всех больных. У больных с саркоидозом легких для определения степени тяжести поражения использовалась четырехстадийная рентгенологическая классификация: I стадия – билатеральное увеличение внутригрудных лимфатических узлов; II стадия – инфильтрация легочной ткани, ассоциированная с внутригрудной аденопатией; III стадия – изолированная инфильтрация легочной ткани без фиброза; IV стадия – фиброз легочной ткани [28]. Для всех пациентов регистрировалась информация о терапии саркоидоза, включая стероиды и/или иммуносупрессивные препараты.

Диагностика гломерулопатии

Диагноз хронической болезни почек (ХБП) основывают на снижении расчетной скорости клубочковой фильтрации (рСКФ) менее 60 мл/мин/1,73 м² по формуле MDRD в течение, как минимум, 3 мес [29]. О протеинурии судили при экскреции альбумина > 0,3 г/сут. Нефротический синдром верифицировали при наличии протеинурии более 3 г/сут и снижении концентрации альбумина сыворотки менее 30 г/л.

Диагностика БМИ включала минимальные изменения клубочков (при световой микроскопии) при отсутствии депозитов иммуноглобулинов и/или комплемента [30]. ФСГС диагностировался по наличию сегментарного коллапса клубочковых капилляров с областями склероза в клубочках, ассоциированных с фокальным и сегментарным отложением IgM и C₃ в зонах сегментарного склероза клубочков [31]. МН характеризовалась гранулярными субэпителиальными отложениями иммуноглобулинов и комплемента вдоль базальной мембраны при иммунофлюоресцентном исследовании [32]. Диагностика IgA-нефропатии заключалась в выявлении доминантных или кодминантных IgA-депозитов в мезангии [33]. Больные, соответствующие пересмотренным критериям 1997 г. Американского Колледжа Ревматологии (American College of Rheumatology) для диагностики системной красной волчанки (СКВ), с установленным диагнозом саркоидоза также включались в настоящее исследование [34]. В этих случаях почечные повреждения при СКВ были проанализированы в соответствии с классификацией 2003 г. Международного Общества Нефрологии (International Society of Nephrology) и Общества Почечной Патологии (Renal Pathology Society) (ISN/RPS) [35].

Для больных с диагнозом МН, БМИ или ФСГС уровень протеинурии менее 0,3 г/сут в течение 6 мес считался полной ремиссией. Больные с уровнем протеинурии от 0,3 до 3 г/сут при уменьшении

ее уровня, как минимум, на 50% и с концентрацией альбумина крови более 30 г/л считались достигшими частичной ремиссии. Ремиссия при IgАН и волчаночном нефрите считалась достигнутой при снижении протеинурии более чем на 50% от начального уровня со стабилизацией или при повышении значений показателя СКФ. Специфическое лечение гломерулопатии (стероидная и/или иммуносупрессивная терапия) проводилось у всех больных.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Клинические и морфологические данные больных с гломерулопатией и саркоидозом

Ретроспективно были выявлены 26 больных (18 мужчин и 8 женщин). Их демографические, биологические и клинические данные приведены в табл. 1. Средний возраст к моменту установления диагноза саркоидоза и гломерулопатии составил 37 лет (от 19 до 56 лет) и 39 лет (от 6 мес до 59 лет) соответственно. В 22 случаях диагноз саркоидоза был подтвержден при биопсии органа или ткани. Морфологическое подтверждение саркоидоза было основано на биопсии легких (9 случаев), биопсии кожи (3 случая), биопсии лимфатических узлов (7 случаев), биопсии мышцы (1 случай), перитонеальной биопсии (1 случай) и биопсии слюнных желез (1 случай). В 4 случаях диагноз саркоидоза основывался только на сочетании клинических, биологических и рентгенологических данных [27].

Стадии саркоидоза внутригрудной локализации были подтверждены рентгенологически в 22 случаях: у 9 больных была выявлена I стадия, у 10 – II стадия и у трех – III стадия. Экстраторакальная локализация заболевания (кроме ГТИН) была установлена в 22 случаях. Среднее число органов, пораженных саркоидозом, составило 2,6.

У 9 пациентов (34%) саркоидоз расценен как неактивный и не требовал специфического лечения. Один пациент получал местную стероидную терапию по поводу увеита. 16 больных (61%) получали системную стероидную терапию с целью контроля активного жизнеугрожающего течения саркоидоза. В 8 случаях стероидная терапия привела к полной ремиссии гранулематозного процесса. Среди оставшихся 8 пациентов у трех развился стероид-зависимый саркоидоз, потребовавший продолжения терапии; у пяти оставшихся больных регистрировалось стероид-резистентное течение саркоидоза, что вызвало необходимость иммуносупрессивной терапии: азатиоприн (в 2 случаях) и плаквенил (в 3 случаях).

Гломерулопатия была диагностирована после выявления саркоидоза в 11 случаях (у 42%), в сред-

нем через 9,7 года (от 10 мес до 20 лет; см. табл. 1). У этих пациентов полная ремиссия саркоидоза на момент нефробиопсии была определена в 6 случаях, неактивное течение, не требовавшее проведения лечения, в 3 случаях, резистентность к стероидной терапии – в 1 случае и стероидная зависимость – в 1 случае. В 6 случаях (у 23%) гломерулопатия предшествовала саркоидозу в среднем на 8 лет (от 6 мес до 25 лет). У 9 больных (35%) одновременно были выявлены гломерулопатия и саркоидоз (табл. 2). Все эти больные за исключением пациента 2 (пт2) получали исключительно стероидную терапию для лечения обоих состояний, независимо от типа гломерулярного повреждения. При такой терапии полная ремиссия саркоидоза была достигнута в 4 случаях (у пт5, пт7, пт8 и пт9). У этих больных эффективное лечение саркоидоза было ассоциировано с полной ремиссией гломерулопатии только в одном случае (пт7) и с частичной ремиссией в трех случаях (пт5, пт8 и пт9). У трех других больных (пт1, пт3 и пт6) стероидная терапия привела к полной ремиссии гломерулопатии, но не вызвала индукции ремиссии саркоидоза. У одного больного (пт4) стероиды не вызвали развития ремиссии ни гломерулопатии, ни саркоидоза.

Спектр гломерулярных поражений, ассоциированных с саркоидозом, представлен: МН – в 11 случаях (42%), IgA-нефропатией – в 6 случаях (23%), ФСГС – в 4 случаях (15%), БМИ – в 3 случаях (12%) и пролиферативным волчаночным нефритом – в 2 случаях (8%). Как показано на рис. 1, МН чаще встречалась при саркоидозе, чем в общей популяции (42% случаев против 10–15% гломерулопатий в общей популяции), тогда как прочие гломерулопатии встречались с равной частотой [36, 37]. ГТИН наблюдался в ассоциации с повреждением клубочков у 6 пациентов (23%) (рис. 2; 3А,В; 4) и присутствовал исключительно в нефробиоптатах больных с сочетанием саркоидоза и гломерулопатии (см. табл. 2). Средний уровень протеинурии на момент манифестации почечного поражения составил 5,7 г/сут (от 0,45 до 20 г/сут). Средняя величина СКФ на момент установления диагноза гломерулопатии составила 70,7 мл/мин/1,73 м² (от 16 до 133 мл/мин/1,73 м²). У 9 пациентов на момент нефробиопсии имелась почечная дисфункция (СКФ менее 60 мл/мин/1,73 м²).

Мембранозная нефропатия

В нашем исследовании МН была наиболее частой гломерулопатией, ассоциированной с саркоидозом (42% случаев). Один из этих пациентов был описан ранее [14]. В представленной группе только у троих больных гломерулярное поврежде-

ние появилось одновременно с саркоидозом, тогда как МН предшествовала манифестации саркоидоза в 5 случаях (средний временной лаг 4,5 лет). У 3 других пациентов МН была диагностирована после саркоидоза (в среднем через 12,6 года). Средняя величина протеинурии составила 7,4 г/сут, СКФ на момент диагностики МН – 79,2 мл/мин/1,73 м². В случаях с одновременным развитием МН и саркоидоза (пт1 и 9) при нефробиопсии выявлена типичная картина ГТИН в ассоциации с клубочковым поражением. У пт1 на фоне стероидной терапии развилась полная ремиссия МН, но не была достигнута ремиссия саркоидоза даже после добавления плаквенила к стероидной терапии (см. табл. 2).

IgA-нефропатия (IgAN)

У троих из 6 пациентов с гистологически доказанной IgAN гломерулопатия и саркоидоз возникли одновременно. У 3 остальных IgAN манифестировала после саркоидоза, в среднем через 6,7 года. Средний уровень протеинурии на момент выявления нефропатии составлял 5 г/сут. Средняя величина СКФ в этой подгруппе – 60,9 мл/мин/1,73 м². Все больные с одновременным развитием саркоидоза и IgAN (см. табл. 2: пт5, пт6 и пт7) получали стероидную терапию, что привело к полной ремиссии саркоидоза в 2 случаях (см. табл. 2: пт5 и пт7); лечение азатиоприном потребовалось при неконтролируемом течении саркоидоза в одном случае (см. табл. 2: пт6). Стероидная терапия индуцировала полную ремиссию IgAN у 2 из трех пациентов (см. табл. 2: пт6 и пт7) и частичную ремиссию у одного (см. табл. 2: пт5).

Фокально-сегментарный гломерулосклероз

У четырех пациентов были выявлены типичные изменения для ФСГС при нефробиопсии. Почечная функция была значительно снижена (среднее СКФ 51,2 мл/мин/1,73 м²), средний уровень протеинурии составлял 4,5 г/сут. Саркоидоз и ФСГС были диагностированы одновременно у 2 больных и у еще 2 больных ФСГС развился после саркоидоза через 7,3 и 19,8 года соответственно. Типичные для ГТИН поражения были обнаружены в нефробиоптате больного с одновременным развитием ФСГС и саркоидоза (см. табл. 2: пт3). Стероидная терапия у данного больного привела к полной ремиссии протеинурии, но не повлияла в значительной степени на проявления саркоидоза. У второго больного с одновременным развитием ФСГС и саркоидоза (см. табл. 2: пт4) стероидная терапия не привела ни к уменьшению протеинурии, ни к улучшению течения саркоидоза. Несмотря на терапию азатиоприном, течение саркоидоза осталось неконтролируемым с развитием терми-

Таблица 2

Характеристики больных с одновременным развитием гломерулопатии и саркоидоза

Показатели	пт1	пт2	пт3	пт4	пт5	пт6	пт7	пт8	пт9
Тип ГП	МН	МН	ФСГС	ФСГС	IgAN	IgAN	IgAN	БМИ	МН
Возраст на момент выявления ГП, лет	51,9	50,6	56,4	46,3	52,5	22,2	25,2	28,7	44
Уровень протеинурии, г/сут	1,8	4,3	1,7	6,6	1	1,3	1	3	7
СКФ, мл/мин/1,73 м ²	35	69	56	60	97	96	81	92	89
Альбумин сыворотки, г/л	43	31,6	38	27	17	35	38	29	16
ГТИН: +наличие -отсутствие	+	-	+	-	+	+	-	+	+
Пораженные органы	Лимфатические узлы, узловая эритема	Селезенка, лимфатические узлы, паротит	Легкие, кожа	Легкие, лимфатические узлы	Легкие, лимфатические узлы, печень, селезенка, костный мозг, слюнные железы	Легкие, лимфатические узлы, печень, селезенка, паротит	Лимфатические узлы	Лимфатические узлы, кожа эпидермидит	Лимфатические узлы, слюнные железы
Рентгенологическая классификация (стадии)	I	0	II	II	III	I	I	I	I
Стероидная терапия	Да	Нет	Да	Да	Да	Да	Да	Да	Да
Ремиссия ГП на фоне стероидов	ПР	Нет	ПР	Нет	ЧР	ПР	ПР	ЧР	ЧР
Ремиссия саркоидоза на фоне стероидов	Нет	Нет	Нет	Нет	Да	Нет	Да	Да	Да
Прочая иммуносупрессивная терапия (дата начала)	Плаквенил (M7)		Плаквенил (M19)	Аза (M13)		Аза (M18)		ММФ (M12)	
Продолжительность наблюдения (лет)	9	0,6	2,7	5	0,6	3,3	10,8	2	0,6
СКФ по окончании наблюдения (мл/мин/1,73 м ²)	56,8	67	Умер	Диализ	86,6	120,4	78,1	80	72

Примечание. ГП – гломерулопатия, МН – мембранозная нефропатия, IgAN – IgA-нефропатия, БМИ – болезнь минимальных изменений, ФСГС – фокально-сегментарный гломерулосклероз, ГТИН – гранулематозный тубулоинтерстициальный нефрит, СКФ – скорость клубочковой фильтрации, Аза – азатиоприн, ММФ – микрофенолат мофетил, ПР – полная ремиссия, ЧР – частичная ремиссия.

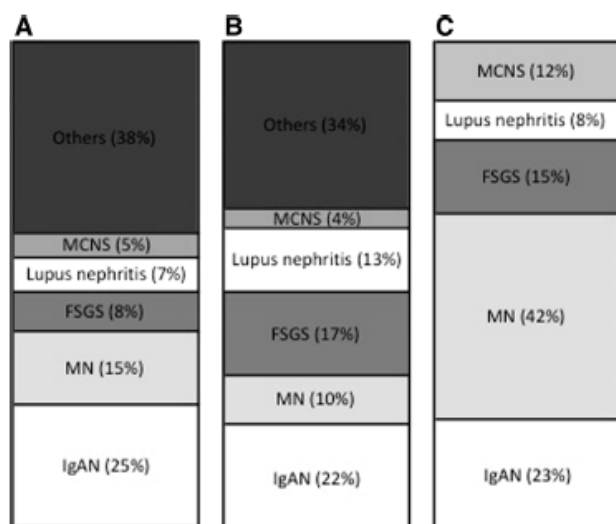


Рис. 1. Встречаемость саркоидоз-ассоциированных гломерулопатий в общей популяции. А. Итальянцы, 11795 биопсий с гломерулопатиями из 13835 биопсий с 1987 по 1993 г. В. Американцы, 195 биопсий с 1974 по 2003 г. С. Исследуемая выборка с 1977 по 2012 г. БМИ – болезнь минимальных изменений, ФСГС – фокально-сегментарный гломерулосклероз, МН – мембранозная нефропатия, IgAN – IgA-нефропатия.

нальной стадии ХБП у данного больного через 3,7 года от начала болезни.

Болезнь минимальных изменений

БМИ на фоне саркоидоза диагностирована у трех больных. В одном случае оба состояния развивались одновременно, в другом БМИ манифестировала спустя 5 лет после саркоидоза, а в третьем БМИ развилась за 25 лет до саркоидоза. Нефротический синдром без значительного снижения почечной функции присутствовал у всех больных на момент нефробиопсии (средняя СКФ 77,1 мл/мин/1,73 м²). ГТИН был ассоциирован с поражениями, характерными для БМИ у больного с одновременным развитием БМИ и саркоидоза (см. табл. 2: пт8). Стероидная терапия и терапия микофенолатом мофетилем у данного больного привели к частичной ремиссии нефротического синдрома, тогда как полная ремиссия саркоидоза была достигнута после стероидной терапии. Пациент с БМИ, предшествовавшей развитию саркоидоза, имел многочисленные рецидивы нефротического синдрома и получал несколько курсов иммуносупрессивной терапии по поводу стероид-зависимой БМИ. Неожиданным оказалось то, что данный больной не получал стероидной и/или иммуносупрессивной терапии на момент диагностики саркоидоза. Повторное начало стероидной терапии способствовало ремиссии саркоидоза.

Пролиферативный волчаночный нефрит

Двое больных с анамнезом стероид-резистентного саркоидоза имели гистологически верифицирован-

ный волчаночный (СКВ) гломерулонефрит (класс ША в одном случае и ША V – во втором). У данных больных саркоидоз развился до установления диагноза СКВ за 10 мес и 7 лет соответственно. Нефробиопсия в обоих случаях была выполнена по поводу протеинурии (1 и 0,45 г/сут соответственно), ассоциированной с микрогематурией. На момент установления диагноза антиядерные антитела обнаружены не были, но были выявлены при манифестации почечной патологии. Терапия волчаночного нефрита состояла из стероидов и циклофосамида в обоих случаях, причем только в одном случае была достигнута полная ремиссия.

Длительное клиническое наблюдение

В 18 из 26 случаев для лечения гломерулопатии использовались стероиды или цитостатики. Поддерживающее лечение было начато у 8 больных (5 – с МН, 2 – с IgAN и 1 – с ФСГС). В конце наблюдения (длительностью в среднем 8,4 г) полная ремиссия гломерулопатии была подтверждена у 9 больных, частичная – у 8 больных. У 3 других больных отмечалась значительная персистирующая протеинурия. У 6 пациентов развилась терминальная стадия ХБП, что потребовало проведения хронического гемодиализа; троим из них была выполнена трансплантация почки. В конце наблюдения средняя величина СКФ (после исключения 6 больных с терминальной стадией ХБП) составила 67,8 мл/мин/1,73 м². Трое больных умерли.

ОБСУЖДЕНИЕ

У некоторых пациентов с саркоидозом почки могут быть основным местом воспалительного и гранулематозного поражения, что сопровождается значительным снижением функции почек [7]. В этих случаях, вероятно, что инфильтрация интерстициальной ткани активированными Т-клетками и макрофагами приводит к образованию гранулем и формированию интерстициального нефрита. Изредка встречаются повреждения почек на фоне системного саркоидоза, но молекулярные механизмы, лежащие в основе такой ассоциации, остаются неясными. Целью данного ретроспективного исследования было не установление частоты и/или распространенности при саркоидозе гломерулопатии по сравнению с интерстициальным нефритом, а исключительно описание спектра гломерулопатий, наблюдаемых при саркоидозе.

В настоящем исследовании было продемонстрировано, что при саркоидозе может иметь место широкий диапазон повреждений клубочкового аппарата. Поскольку в этом гломерулярном повреждении не участвуют обычные патофизиологические

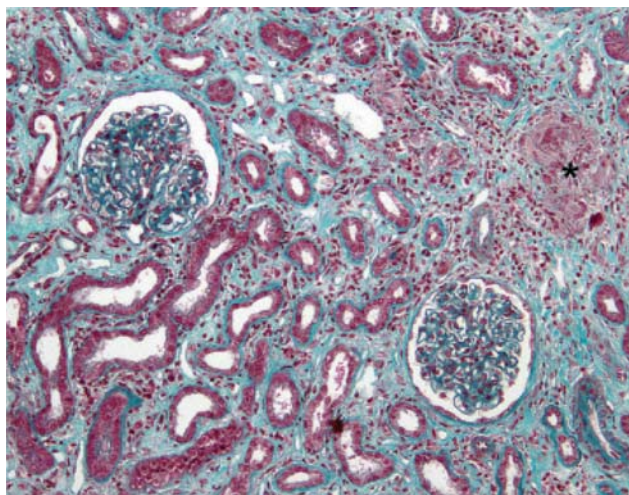


Рис. 2. Характерный случай ГТИН, ассоциированного с МН (пт1) (окраска трихром по Массону). В препарате эпителиоидно- и гигантоклеточная гранулема, примыкающая к неизменным клубочкам. Иммунофлюоресцентный анализ выявил субэпителиальные гранулярные отложения IgG (не указаны).

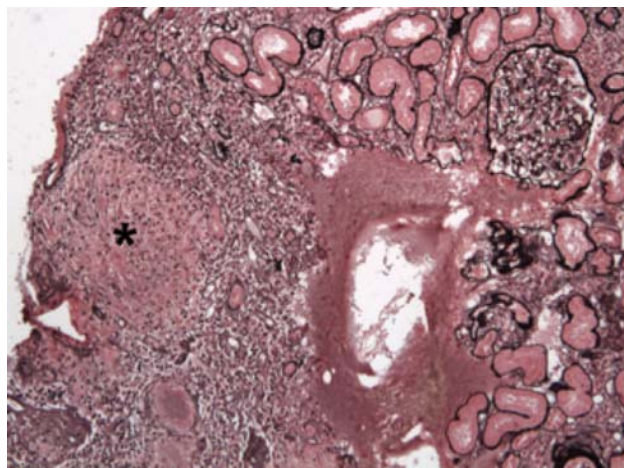


Рис. 4. БМИ, ассоциированная с ГТИН (пт8) (окраска серебрением по Джонсу). Диффузная гранулематозная инфильтрация интерстиция, состоящая из эпителиальных и гигантских клеток всего интерстиция без гломерулярного повреждения у пациента с нефротическим синдромом. Иммунофлюоресцентный анализ отрицательный для всех исследованных клубочков.

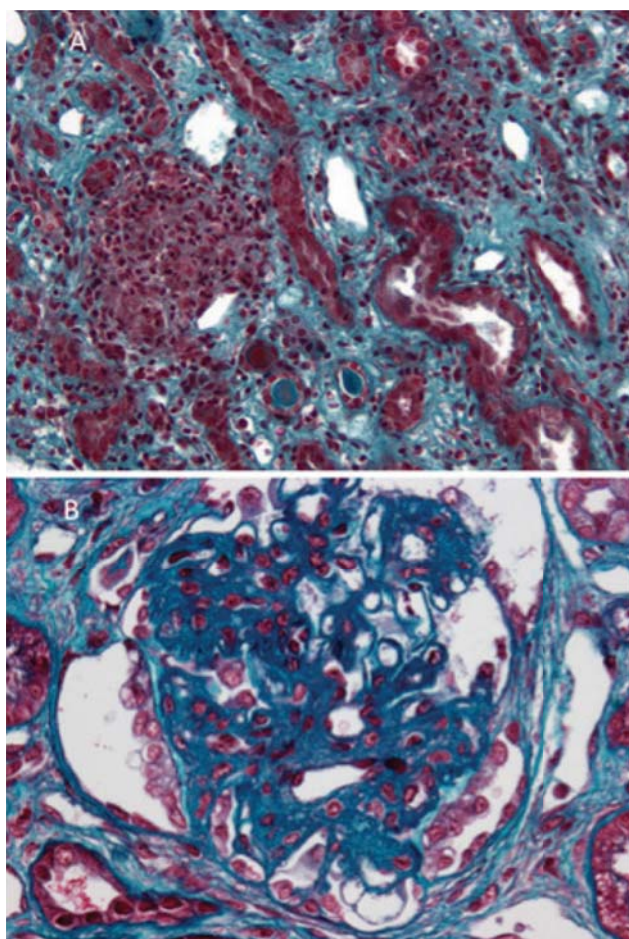


Рис. 3. Гранулематозный интерстициальный нефрит, развившийся одновременно с ФСГС (пт3) (окраска трихром по Массону). А. Интерстициальная неказеозная эпителиоидноклеточная гранулема, ассоциированная с лимфоцитами. Отмечаются некоторые признаки тубулиты. В. Типичное для ФСГС повреждение в виде плотного рубца клубочка с адгезией (синехии) к Боуеновой капсуле, окруженного венчиком и гиперплазированными висцеральными эпителиоцитами.

механизмы, вопрос о существовании прямой связи молекулярных механизмов между саркоидозом и гломерулопатиями остается открытым. Тем не менее, хронологическая зависимость, наблюдавшаяся в 9 случаях, с высокой вероятностью предполагает взаимосвязь гломерулопатии с саркоидозом у этих пациентов.

Саркоидоз характеризуется инфильтрацией Th_1 -клетками и макрофагами очагов воспаления и преобладающей экспрессией цитокинов Th_1 -клетками, в то время как экспрессия при снижении уровня цитокинов, экспрессируемых Th_2 -клеток, снижается [38, 39]. Недавние исследования показали, что саркоидоз ассоциирован с увеличением субклона регуляторных Т-клеток с антипролиферативной активностью [40]. Большинство гломерулопатий, развивающихся на фоне саркоидоза, предположительно вызваны дисфункцией иммунной системы. Получены убедительные доказательства, что рецидивы первичной БМИ и ФСГС также являются результатом дисфункции иммунной системы [41]. Таким образом, мы можем заключить, что цитокины, локально продуцируемые гранулемами, могут приводить к повреждению гломерулярного барьера. Действительно, опубликованы сведения о повышенной продукции TNF-альфа макрофагами и активированными Т-клетками гранул [42]. На основе данных, полученных экспериментально, предполагается, что TNF-альфа может увеличивать проницаемость гломерулярного фильтра [43]. В соответствии с предыдущими исследованиями, нами было обнаружено, что МН является наиболее частой

гломерулярной патологией, ассоциированной с саркоидозом [6, 10], и часто предшествует ему.

Соотношение полов, средний возраст пациентов, доля больных с нефротическим синдромом аналогичны при случаях МН и при идиопатической МН, ассоциированной с саркоидозом [44–47]. Молекулярные взаимосвязи между данными состояниями остаются неясными, поскольку до настоящего времени не было обнаружено антигена-мишени или специфических антител. Циркулирующие иммунные комплексы и гипергаммаглобулинемия являются обычной находкой у больных с саркоидозом [27]. Некоторое время назад Knehtl et al. был описан случай саркоидоза и МН, ассоциированных с наличием антител к рецептору антифосфолипазы A₂ (anti-PLA2R), в связи с чем было высказано предположение о возможности общего патофизиологического процесса при первичной и вторичной МН [14]. У трех больных признаки IgАН появились одновременно с активным саркоидозом. Тесная хронологическая связь в данном случае позволяет полагать, что нарушение регуляции иммунной системы при саркоидозе приводит к отложению депозитов IgA в гломерулярном мезангиуме. Действительно, продукция цитокинов может также играть ключевую роль в выработке и гликозилировании системного IgA, что приводит к развитию IgАН [48]. Сосуществование СКВ и саркоидоза представляется очень редким [49], несмотря на данные недавних исследований, позволивших выявить увеличение распространенности СКВ при саркоидозе [50]. В исследовании Weinberg et al. было показано, что наличие антинуклеарных антител в сыворотке больных с саркоидозом не является предиктором последующего развития СКВ [51]. В данном исследовании нами описано два интересных случая волчаночного нефрита, развившегося на фоне стероид-резистентного течения саркоидоза. Ввиду того, что патофизиологическая связь между данными состояниями неизвестна, мы не можем исключить случайный характер такой ассоциации. Тем не менее, данный факт подчеркивает необходимость систематического скрининга антинуклеарных антител при саркоидозе с почечным повреждением.

В исследовании Mahevas et al. было показано, что повреждения, характерные для ГТИН, появляются одновременно с первыми клиническими проявлениями саркоидоза в 81% случаев [8]. В настоящем исследовании только в 9 случаях (35%) была морфологически верифицирована гломерулопатия, появившаяся одновременно с саркоидозом. Также было продемонстрировано, что у больных с первым рецидивом саркоидоза могут быть найдены все типы гломерулопатий, кроме волчаночного не-

фрита. Из 11 случаев саркоидоза, предшествовавшего верификации гломерулопатии, ни в одном не документировано рецидива саркоидоза на момент нефробиопсии. Тем не менее, у трех больных определялся нелеченный саркоидоз, а в двух других случаях имел место стероид-резистентный или стероид-зависимый саркоидоз. Эти пять клинических случаев наводят на мысль о том, что постоянная гранулематозная активность может вторично содействовать развитию гломерулопатии.

Помимо уточнения типа гломерулопатии с помощью нефробиопсии, важной целью настоящего исследования являлось определение ответа на стероидную терапию у больных с одновременным развитием гломерулопатии и саркоидоза. Недавнее исследование, включавшее 47 клинических случаев, продемонстрировало, что 2 критерия (исходная степень фиброза при нефробиопсии и ответ на стероидную терапию в течение 1 мес) были в значительной степени связаны с прогнозом течения почечной патологии у больных с ГТИН на фоне саркоидоза [8]. В настоящем исследовании исключительно стероидная терапия была назначена восьми из девяти больных, одновременно страдающих гломерулопатией и саркоидозом. Полная ремиссия обоих заболеваний отмечалась в единственном случае (см. табл. 2: пт7), тогда как частичная ремиссия гломерулопатии и полное исчезновение симптомов саркоидоза зарегистрированы в трех случаях (см. табл. 2: пт5, пт8 и пт9). Несмотря на стероидную терапию у одного больного (см. табл. 2: пт4), продолжалось персистирование саркоидоза и выраженной протеинурии. Наконец, было обнаружено, что саркоидоз часто отличался стероид-резистентным или стероид-зависимым течением (в 4 из 8 случаев). Однако неэффективность контроля саркоидоза глюкокортикоидами не препятствовала индукции ремиссии гломерулопатии в трех случаях (см. табл. 2: пт1, пт3 и пт6). Данные наблюдения отличаются от описанных ранее клинических случаев, где было сообщено о влиянии эффективной стероидной терапии при саркоидозе на активность течения гломерулопатии [17, 20, 24, 52]. Указанные наблюдения демонстрируют, что сама по себе чувствительность саркоидоза к стероидной терапии не коррелирует с таковой в отношении гломерулопатии, что заставляет предполагать необходимость более агрессивного лечения при обоих заболеваниях. Действительно, в отдаленном периоде наблюдения (в среднем 101 мес) у 6 из 26 больных (23%) развилась хроническая почечная недостаточность, требовавшая хронического гемодиализа и/или трансплантации

почки, хотя средняя величина СКФ на момент нефробиопсии не была значительно снижена. С другой стороны – Rajakariar et al. показали, что у наблюдавшихся в среднем в течение 84 мес больных с изолированным ГТИН на фоне стероидной терапии произошло значительное повышение СКФ [9]. Подобные результаты описанные в работе Mahevas et al., свидетельствуют о меньшей чувствительности к стероидам гломерулопатий по сравнению с интерстициальным повреждением [8].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящем исследовании показано, что спектр гломерулопатий, наблюдаемых при саркоидозе, разнообразен, и что лишь в 35% случаев оба заболевания развиваются одновременно. В этой ситуации по результатам проведенного исследования изолированная стероидная терапия оказалась менее эффективной, чем считалось ранее. Таким образом, оптимальный объем терапии может быть установлен только после дальнейших исследований.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Baughman RP, Lower EE, du Bois RM. Sarcoidosis. *Lancet* 2003; 361 (9363): 1111–1118
2. Iannuzzi MC, Rybicki BA, Teirstein AS. Sarcoidosis. *N Eng J Med* 2007; 357 (21): 2153–2165
3. Baughman RP, Teirstein AS, Judson MA et al. Case Control Etiologic Study of Sarcoidosis research g: Clinical characteristics of patients in a case control study of sarcoidosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164 (10 Pt 1): 1885–1889
4. Hunninghake GW, Crystal RG. Pulmonary sarcoidosis: a disorder mediated by excess helper T-lymphocyte activity at sites of disease activity. *N Eng J Med* 1981; 305 (8): 429–434
5. Nunes H, Bouvry D, Soler P, Valeyre D. Sarcoidosis. *Orphanet J Rare Dis* 2007; 2: 46
6. Berliner AR, Haas M, Choi MJ. Sarcoidosis: the nephrologist's perspective. *Am J Kidney Dis* 2006; 48 (5): 856–870
7. Gobel U, Kettritz R, Schneider W, Luft F. The protean face of renal sarcoidosis. *JASN* 2001; 12 (3): 616–623
8. Mahevas M, Lescure FX, Boffa JJ et al. Renal sarcoidosis: clinical, laboratory, and histologic presentation and outcome in 47 patients. *Medicine (Baltimore)* 2009; 88 (2): 98–106
9. Rajakariar R, Sharples EJ, Raftery MJ, et al. Sarcoid tubulointerstitial nephritis: long-term outcome and response to corticosteroid therapy. *Kidney Int* 2006; 70 (1): 165–169
10. Taylor RG, Fisher C, Hoffbrand BI. Sarcoidosis and membranous glomerulonephritis: a significant association. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1982; 284 (6325): 1297–1298
11. Oliver Rotellar JA, Garcia Ruiz C, Martinez Vea A. Response to prednisone in membranous nephropathy associated with sarcoidosis. *Nephron* 1990; 54 (2): 195
12. Toda T, Kimoto S, Nishio Y et al. Sarcoidosis with membranous nephropathy and granulomatous interstitial nephritis. *Intern Med* 1999; 38 (11): 882–886
13. Kaaroud H, Fatma LB, Beji S et al. Interstitial and glomerular renal involvement in sarcoidosis. *Saudi J Kidney Dis Transpl* 2008; 19 (1): 67–71
14. Knehtl M, Debiec H, Kamgang P et al. A case of phospholipase A(2) receptor-positive membranous nephropathy preceding sarcoid-associated granulomatous tubulointerstitial nephritis. *Am J Kidney Dis* 2011; 57 (1): 140–143
15. Parry RG, Falk C. Minimal-change disease in association with sarcoidosis. *Nephrol, Dial, Transplant* 1997; 12 (10): 2159–2160
16. Mundlein E, Gretten T, Ritz E. Graves' disease and sarcoidosis in a patient with minimal-change glomerulonephritis. *Nephrol, Dial, Transplant* 1996; 11 (5): 860–862
17. Nishimoto A, Tomiyoshi Y, Sakemi T et al. Simultaneous occurrence of minimal change glomerular disease, sarcoidosis and Hashimoto's thyroiditis. *Am J Nephrol* 2000; 20 (5): 425–428
18. Lee SM, Michael AF. Focal glomerular sclerosis and sarcoidosis. *Arch Pathol Lab Med* 1978; 102 (11): 572–575
19. Veronese FJ, Henn Lde A, Faccin CS et al. Pulmonary sarcoidosis and focal segmental glomerulosclerosis: case report and renal transplant follow-up. *Nephrol, Dial, Transplant* 1998; 13 (2): 493–495
20. Peces R, de la Torre M, Sanchez-Fructuoso A, Escalada P. Focal segmental glomerulosclerosis associated with pulmonary sarcoidosis. *Nephron* 1993; 65 (4): 656–657
21. Murray FE, Lombard MG, Donohoe JF et al. Simultaneous presentation of IgA nephropathy and sarcoidosis. *Sarcoidosis* 1987; 4 (2): 134–136
22. Chung-Park M, Lam M, Yazdy AM. IgA nephropathy associated with sarcoidosis. *Am J Kidney Dis* 1990; 15 (6): 601–602
23. Tatenos S, Kobayashi Y, Kobayashi F. A case of sarcoidosis revealed in the course of IgA nephropathy. *Pathol Int* 1994; 44 (5): 387–390
24. Taylor JE, Ansell ID. Steroid-sensitive nephrotic syndrome and renal impairment in a patient with sarcoidosis and IgA nephropathy. *Nephrol, Dial, Transplant* 1996; 11 (2): 355–356
25. Howard RS, Gabriel R. Glomerulonephritis in sarcoidosis: causal relationship unproven. *Postgrad Med J* 1992; 68 (797): 206–208
26. Hagiwara S, Ohi H, Eishi Y et al. A case of renal sarcoidosis with complement activation via the lectin pathway. *Am J Kidney Dis* 2005; 45 (3): 580–587
27. Stehlí et al. Statement on sarcoidosis: Joint Statement of the American Thoracic Society (ATS), the European Respiratory Society (ERS) and the World Association of Sarcoidosis and Other Granulomatous Disorders (WASOG) *Orphanet J Rare Dis* 2013; 8 (65): 9–10
28. Scadding JG. Prognosis of intrathoracic sarcoidosis in England. A review of 136 cases after five years' observation. *Br Med J* 1961; 2 (5261): 1165–1172
29. Levey AS, Eckardt KU, Tsakamoto Y et al. Definition and classification of chronic kidney disease: a position statement from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). *Kidney Int* 2005; 67 (6): 2089–2100
30. Audard V, Larousserie F, Grimbart P et al. Minimal change nephrotic syndrome and classical Hodgkin's lymphoma: report of 21 cases and review of the literature. *Kidney Int* 2006; 69 (12): 2251–2260
31. D'Agati VD, Fogo AB, Bruijn JA, Jennette JC. Pathologic classification of focal segmental glomerulosclerosis: a working proposal. *Am J Kidney Dis* 2004; 43 (2): 368–382
32. Glasscock RJ. Human idiopathic membranous nephropathy—a mystery solved? *N Eng J Med* 2009; 361 (1): 81–83
33. Cattran DC, Coppo R, Cook HT, et al. The Oxford classification of IgA nephropathy: rationale, clinicopathological correlations, and classification. *Kidney Int* 2009; 76 (5): 534–545
34. Hochberg MC. Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1997; 40 (9): 1725
35. Weening JJ, D'Agati VD, Schwartz MM et al. The classification of glomerulonephritis in systemic lupus erythematosus revisited. *JASN* 2004; 15 (2): 241–250
36. Schena FP. Survey of the Italian Registry of Renal Biopsies. Frequency of the renal diseases for 7 consecutive years. *Nephrol, Dial, Transplant* 1997; 12 (3): 418–426
37. Swaminathan S, Leung N, Lager DJ et al. Changing incidence of glomerular disease in Olmsted County, Minnesota: a 30-year renal biopsy study. *CJASN* 2006; 1 (3): 483–487
38. Konishi K, Moller DR, Saltini C et al. Spontaneous expression of the interleukin 2 receptor gene and presence of functional interleukin 2 receptors on T lymphocytes in the blood of individu-

als with active pulmonary sarcoidosis. *J Clin Invest* 1988; 82 (3): 775–781

38. Bargagli E, Mazzi A, Rottoli P. Markers of inflammation in sarcoidosis: blood, urine, BAL, sputum, and exhaled gas. *Clin Chest Med* 2008; 29 (3): 445–458

39. Miyara M, Amoura Z, Parizot C et al. The immune paradox of sarcoidosis and regulatory T cells. *J Exp Med* 2006; 203 (2): 359–370

40. Zhang S, Audard V, Fan Q et al. Immunopathogenesis of idiopathic nephrotic syndrome. *Contrib Nephrol* 2011; 169: 94–106

41. Agostini C, Adami F, Semenzato G. New pathogenetic insights into the sarcoid granuloma. *Curr Opin Rheumatol* 2000; 12 (1): 71–76

42. Laflam PF, Garin EH. Effect of tumor necrosis factor alpha and vascular permeability growth factor on albuminuria in rats. *Pediatr Nephrol* 2006; 21 (2): 177–181

43. Noel LH, Zanetti M, Droz D et al. Long-term prognosis of idiopathic membranous glomerulonephritis. Study of 116 untreated patients. *Am J Med* 1979; 66 (1): 82–90

44. Schieppati A, Mosconi L, Perna A et al. Prognosis of untreated patients with idiopathic membranous nephropathy. *N Eng J Med* 1993; 329 (2): 85–89

45. Ponticelli C, Zucchelli P, Passerini P et al. A 10-year follow-up of a randomized study with methylprednisolone and chlorambucil in membranous nephropathy. *Kidney Int* 1995; 48 (5): 1600–1604

46. Jha V, Ganguli A, Saha TK et al. A randomized, controlled trial of steroids and cyclophosphamide in adults with nephrotic syndrome caused by idiopathic membranous nephropathy. *JASN* 2007; 18 (6): 1899–1904

47. Barratt J, Smith AC, Molyneux K, Feehally J. Immunopathogenesis of IgAN. *Semin Immunopathol* 2007; 29 (4): 427–443

48. Wesemann DR, Costenbader KH, Coblyn JS. Co-existing sarcoidosis, systemic lupus erythematosus and the antiphospholipid antibody syndrome: case reports and discussion from the Brigham and Women's Hospital Lupus Center. *Lupus* 2009; 18 (3): 202–205

49. Rajoriya N, Wotton CJ, Yeates DG et al. Immunemediated and chronic inflammatory disease in people with sarcoidosis: disease associations in a large UK database. *Postgrad Med J* 2009; 85 (1003): 233–237

50. Weinberg I, Vasiliev L, Gotsman I. Anti-dsDNA antibodies in sarcoidosis. *Semin Arthritis Rheum* 2000; 29 (5): 328–331

51. Nishiki M, Murakami Y, Yamane Y, Kato Y. Steroid-sensitive nephrotic syndrome, sarcoidosis and thyroiditis—a new syndrome? *Nephrol, Dial, Transplant* 1999; 14 (8): 2008–2010

Перевод: Муравьев Н.Г

Редакция перевода: Трофименко И.И.

Статья переведена на русский язык и публикуется с разрешения авторов в соответствии с условиями Creative Commons Attribution License из журнала Orphanet J Rare Dis. 2013 Apr 30; 8(1):65 doi: 10.1186/1750-1172-8-65.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила в редакцию 06.11.2013 г.

Принята в печать 13.01.2014 г.