

© Е.Н.Никитина, П.Е.Повилайтите, А.Э.Мацониc, 2014  
УДК 616-002.182-06:616.61

*Е.Н. Никитина<sup>1</sup>, П.Е. Повилайтите<sup>2</sup>, А.Э. Мацониc<sup>2</sup>*

## СЛУЧАЙ ВНЕЛЕГОЧНОГО САРКОИДОЗА С ПОРАЖЕНИЕМ ПОЧЕК

*E.N. Nikitina, P.E. Povilaytite, A.E. Matsionis*

## CASE OF EXTRAPULMONARY SARCOIDOSIS WITH RENAL INJURY

<sup>1</sup> Областной консультативно-диагностический центр, <sup>2</sup> Патологоанатомическое бюро, г. Ростов-на-Дону, Россия

### РЕФЕРАТ

Гранулематозный интерстициальный нефрит (ГИН) – редкий вариант поражения почек, морфологически манифестируется наличием гранулем саркоидного типа. Патогенез ГИН в настоящее время изучен недостаточно. Представлен клинический случай ГИН с длительным субфебрилитетом неясного генеза и дисфункцией почек, без проявлений внепочечного саркоидоза и гиперкальциемии. При нефробиопсии обнаружены гранулемы саркоидного типа. Длительная терапия малыми дозами кортикостероидов является эффективным методом лечения.

**Ключевые слова:** лихорадка неясного генеза, саркоидоз, гранулематозный интерстициальный нефрит.

### ABSTRACT

Granulomatous interstitial nephritis (GIN) is a rare variant of renal injury with morphological manifestation by presence of sarcoid type granulomas. Pathogenesis of this condition is poorly understood. We present the case of a patient with renal failure caused by GIN with unknown longtime subfebrility without extrarenal sarcoidosis and hypercalcaemia. Renal biopsy revealed sarcoid granupomas. Long-term small doses corticosteroid therapy is the most effective method of treatment GIN.

**Key words:** unknown subfebrility, sarcoidosis, granulomatous interstitial nephritis.

### ВВЕДЕНИЕ

Гранулематозный интерстициальный нефрит (ГИН) – довольно редкий вариант поражения почек, по данным морфологического исследования встречается в 0,5–0,9% случаев заболеваний почек и в 0,6% – при биопсиях почечного трансплантата [1]. Гистологическая картина характеризуется наличием в биоптате лимфоэпителиоидных гранулем саркоидного (без казеозного некроза) или туберкулоидного (с казеозным некрозом в центре) типа [2].

Наиболее распространенной причиной (55–70% случаев ГИН) является прием различных лекарственных средств: антибиотиков, НПВС, тиазидных диуретиков, аллопуринола, противосудорожных препаратов (ламотриджин), омепразола, а также и употребление героина [3]. К основным инфекционным факторам возникновения данной патологии относят микобактериальные (в том числе, туберкулез) и грибковые инфекции. ГИН может быть первым проявлением системных заболеваний, таких как гранулематоз Вегенера, болезнь Крона, саркоидоз. Приблизительно в 15% выявить этиологию заболевания не удается.

Клинические проявления ГИН включают уме-

ренную протеинурию и дисфункцию почек различной степени выраженности [4, 5]. О почечных паренхиматозных гранулематозных повреждениях при саркоидозе впервые было сообщено в 1933 г. [3]. В 1987 г. Ford и соавт. описали гранулематозный интерстициальный нефрит у пациента с саркоидозом и впервые связали его с развитием острой почечной недостаточности [6, 7]. Учитывая современную терминологию, острое повреждение почек при саркоидозе, в первую очередь, ассоциируется с гиперкальциемией, а хроническое – с нефрокальцинозом [8].

Патогенез ГИН изучен недостаточно. Однако данные, полученные в различных наблюдениях, указывают на преимущественно Т-клеточную реакцию гиперчувствительности замедленного типа, опосредованную активированными CD4, CD8, Т-лимфоцитами и мононуклеарными фагоцитами (моноциты, макрофаги) [4, 9]. Об этом свидетельствует наличие в интерстициальных воспалительных инфильтратах не только мононуклеарных клеток, но и большого числа Т-лимфоцитов, формирование эпителиоидных гранулем и отсутствие иммунных депозитов в канальцах. В целом такая реакция характерна для опосредованного Т-лимфоцитами механизма воспаления. Поскольку ГИН развивается при различных условиях, ме-

Никитина Е.Н. 344010, г. Ростов на Дону, ул. Пушкинская, д. 127. ГАУ РО «ОКДЦ». Тел.: 8(863)2 18-01-21, E-mail: md.nikitina@gmail.com

ханизмы повреждения ткани, как и компоненты гранулемы, также могут варьировать. В случае инфекционно-опосредованного развития гранулематозного воспаления в инфильтрате присутствуют нейтрофилы, которые преобладают над всеми другими типами клеток, при лекарственной этиологии ГИН в инфильтрате обнаруживают преимущественно Т- и В-лимфоциты, а также макрофаги [7, 10, 11].

### Описание клинического случая

В настоящей работе мы представляем случай ГИН у пациента с синдромом «лихорадки неясного генеза».

Пациент Ш., 40 лет, заболел в мае 2012 г., когда после острого переохлаждения появилась слабость и субфебрилитет с температурой тела не выше 38,0 °С. Проводимая антибактериальная терапия цефтриаксоном оказалась неэффективной. В связи с выявленной анемией (Hb 103 г/л) и увеличенной СОЭ (50 мм/ч) направлен на дообследование в отделение гематологии, где был исключен парапротеинемический гемобластоз. В августе 2012 г. на фоне сохраняющегося субфебрилитета при рентгенографии грудной клетки выявлены признаки пульмонита. В то же время, отмечались отрицательные результаты микробиологических исследований мокроты и крови, в том числе на инвазивные микозы. Установлен диагноз «пульмонит неуточненный», назначен прием глюкокортикостероидов в дозе 0,5 мг/кг/сут (30 мг преднизолона), с развитием положительного эффекта в течение 2 нед от начала приема в виде снижения СОЭ до 31 мм/ч, повышения Hb 114 г/л. Показатели общего анализа мочи без отклонений от нормы. В дальнейшем, через 6 нед, прием преднизолона был отменен. Спустя неделю у пациента возник рецидив субфебрилитета, отмечалось повышение острофазовых показателей крови. В ноябре 2012 г. больной был госпитализирован в диагностическое отделение Областной консультативно-диагностический центр Ростовской области. При поступлении предъявлял жалобы на слабость и повышение температуры тела до 38,0 °С. При осмотре: состояние удовлетворительное, периферической лимфоаденопатии, высыпаний на коже и отеков нет. АД 110/70 мм рт. ст., ЧСС 78 уд/мин, температура тела 37,8 °С. Неврологического дефицита не выявлено. В анализах крови низкий уровень гемоглобина (92 г/л), увеличенная СОЭ (76 мм/ч), повышение СРБ до 50 мг/мл. Количество лимфоцитов, лейкоцитов и лейкоцитарная формула не изменены. Концентрация АСТ, АЛТ,

ГГТП, натрия, калия, фосфора, кальция, мочевой кислоты в сыворотке крови были нормальными, гиперкальциурия отсутствовала. Концентрация сывороточного альбумина 35 г/л, общего белка 81 г/л, уровень креатинина 251 мкмоль/л, скорость клубочковой фильтрации по MDRD 38,7 мл/мин. В общем анализе мочи минимальная протеинурия 0,25 г/л без изменения мочевого осадка. Повторные микробиологические исследования культуры крови и мочи не выявили роста микроорганизмов. Экскреция белка с мочой 250 мг/сут.

Антинуклеарные антитела, ревматоидный фактор, антистрептолизин О, антитела к гепатиту В, гепатиту С, антинейтрофильные цитоплазматические антитела, криоглобулины и антитела к ВИЧ не выявлялись. По данным СКТ легких – изменений легочной ткани, увеличения лимфоузлов не обнаружено, при СКТ брюшной полости лимфоаденопатия с увеличением забрюшинных лимфоузлов до 14 мм. При ЛОР-обследовании без существенных отклонений от нормы. 20 ноября 2012 г. была выполнена пункционная нефробиопсия. Морфологическое исследование было выполнено в соответствии со стандартами для нефробиопсий. Использованы окраски гематоксилином–эозином, PAS-реакция, серебрение по Джонсу–Моури, трихром по Массону, конго-красный на амилоид, электронная микроскопия и иммуногистохимическое исследование на замороженных срезах прямым методом Кунса. Также в данном случае определяли антигены *Mycobacterium tuberculosis* иммунопероксидазным методом (кроличьи поликлональные первичные антитела TB, «Bioscare Medical», USA, разведение 1:500). При светооптическом исследовании установлено, что клубочки в биоптате обычных размеров, без гиперклеточности, без пролиферативных изменений и без признаков склерозирования (рис. 1). При электронной микроскопии клубочки также без существенных особенностей.

В интерстиции массивные лимфогистиоцитарные инфильтраты с формированием единичной гранулемы с гигантскими клетками (рис. 2, 3). Атрофия канальцев на значительном протяжении. Иммуноморфологическое исследование (IgA, IgG, IgM, C3, kappa, lambda) дало отрицательные результаты. Иммуногистохимическое исследование не подтвердило наличия в ткани почки антигенов микобактерий туберкулеза. В дальнейшем туберкулиновая кожная проба и культуральные исследования мочи на микобактерии туберкулеза также с отрицательным результатом. Уровень АПФ не определяли.

Установлен клинический диагноз: внелегочной саркоидоз с изолированным поражением по-

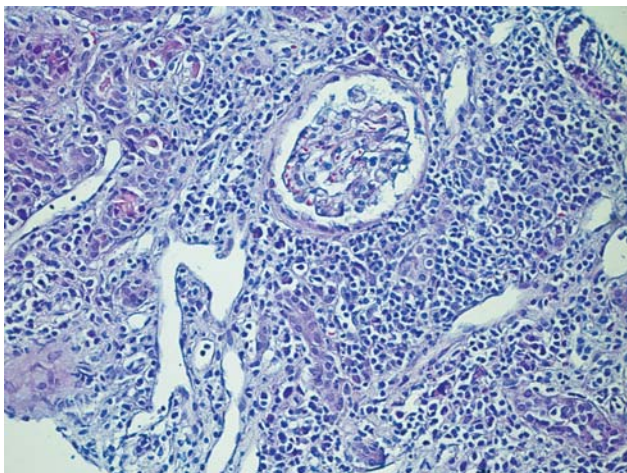


Рис. 1. Массивные лимфогистиоцитарные инфильтраты в интерстиции, строение клубочка не изменено, атрофия канальцев. Окраска гематоксилином–эозином. Ув. 200.

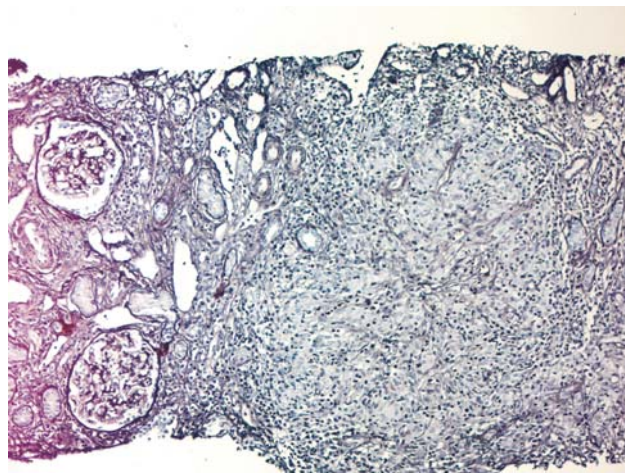


Рис. 2. Типичная эпителиоидная гранулема в интерстиции. Серебрение по Джонсу–Моури. Ув. 100.

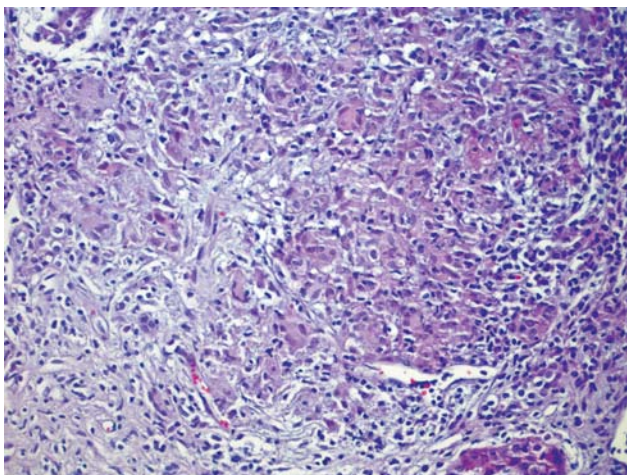


Рис. 3. Типичная эпителиоидная гранулема в интерстиции. Окраска гематоксилином–эозином. Ув. 400.

чек. Гранулематозный интерстициальный нефрит (нефробиопсия ноябрь 2012 г.). ХБП IIIA ст. Анемия. Больному начата терапия преднизолоном в дозе 0,5 мг/кг/сут (30 мг). Через 4 нед от начала терапии отмечались нормализация температуры тела, улучшение функции почек (креатинин 118 мкмоль/л, повышение скорости клубочковой фильтрации до 62 мл/мин), уровень гемоглобина 124 г/л, СОЭ снизилась до 15 мм/ч, СРБ менее 2 мг/мл. Доза преднизолона была снижена до 20 мг/сут, пациент продолжал терапию преднизолоном еще в течение 12 мес. В связи со стойкой клинической и лабораторной ремиссией доза преднизолона по истечении 12 мес постепенно снижена до полной отмены. На фоне отмены глюкокортикоидов в январе 2014 г. развился рецидив субфебрилитета, вновь повысились острофазовые показатели крови (увеличение СОЭ 40 мм/ч, СРБ до 30 мг/мл), уровень креатинина 146 мкмоль/л.

Повторное обследование изменений в легких, брюшной полости не выявило. Возобновлен прием преднизолона в дозе 15 мг/сут с достижением нормализации температуры тела и лабораторных показателей в течение 2 нед. Общий период наблюдения за пациентом составил 15 мес, продолжительность терапии ГКС на настоящий момент 14 мес.

Наш случай демонстрирует редкую форму ГИН с клиническими проявлениями в виде длительного субфебрилитета и дисфункции почек, но без признаков экстраренального саркоидоза. Характерно отсутствие гиперкальциемии и гиперкальциурии, отрицательные результаты исследований на наличие туберкулеза и системных васкулитов. При этом длительный период субфебрилитета, морфологическая форма нефрита, наличие в анамнезе указаний на пульмонит не позволяют полностью исключить наличие саркоидоза у данного пациента, что требует дальнейшего динамического наблюдения.

#### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Саркоидоз – мультисистемная болезнь, характеризующаяся повышенным уровнем клеточного иммунного ответа на неизвестный антиген и формированием гранулем саркоидного типа в пораженных тканях. Легкие и лимфатические узлы поражаются гораздо чаще (до 75–90%), но могут быть вовлечены другие органы, такие как глаза, костный мозг, почки, печень и селезенка. Поражение почек при саркоидозе встречается в 1–10% случаев. Проявления внелегочного саркоидоза с поражением почек чаще всего представлены нефрокальцинозом или мочекаменной болезнью (3,6%). Дисфункция почек при отсутствии пора-

жения легких – редкое проявление данного заболевания [6, 13]. Наш случай иллюстрирует важность биопсии почки в ситуации необъяснимых нарушений функции почек.

В лечении ГИН препаратом первого ряда остается преднизолон. Перед началом терапии целесообразно тщательное обследование больного для исключения туберкулеза, особенно в районах с высокой его распространенностью. На сегодняшний день по некоторым данным не обнаружено существенных отличий в результатах лечения между пациентами, которые получали преднизолон в дозе более или менее 0,3 мг/кг/сут в течение первых 3 мес лечения [9, 13]. Длительное назначение умеренной дозы преднизолона дает удовлетворительные результаты, независимо от степени интерстициального фиброза. Продолжительная терапия необходима для профилактики рецидивов саркоидоза [9, 12].

#### БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Chung S, Park CW, Chung HW, Chang YS. Acute renal failure presenting as a granulomatous interstitial nephritis due to cryptococcal infection. *Kidney Int* 2009; (76): 453–458
2. Сиповский ВГ, Трофименко ИИ, Смирнов АВ и др. Случай диагностики и лечения гигантоклеточного гранулематозного интерстициального нефрита при саркоидозе. *Нефрология* 2013; 17 (1): 102–110
3. Fong P, Sepandj F, Trillo A. Idiopathic acute granulomatous interstitial nephritis leading to renal. *Nephrol Dialysis Transpl* 1997; (12): 1043–1045
4. Mignon F, Mery JP, Mougnot B et al. Granulomatous interstitial nephritis. *Adv Nephrol Necker Hosp* 1984; (13): 219–245
5. Sharma OP. Renal sarcoidosis and hypercalcaemia. *Eur Respir Monograph* 2005; (10): 220–232
6. Терпигорев СА, Эль Зейн БА, Верещагина ВМ, Палеев НР. Саркоидоз и проблемы его классификации. *Вестн ПАМН* 2012; (5): 30–37
7. Hannedouche T, Grateau G, Noel LH et al. Renal granulomatous sarcoidosis: Report of six cases. *Nephrol Dialysis Transpl* 1990; (5): 18–24
8. Robson MG, Banerjee D, Hopster D, Cairns HS. Seven cases of granulomatous interstitial nephritis in the absence of extrarenal sarcoid. *Nephrol Dialysis Transpl* 2003; (18): 280–284
9. Nunes H, Bouvry D, Soler P, Valeyre D. Sarcoidosis. *Orphanet J Rare Dis* 2007; (19): 2–46
10. Meehan SM, Josephson MA, Haas M. Granulomatous tubulointerstitial nephritis in the renal allograft. *Am J Kidney Dis* 2000; (36): E27
11. Saudi J. Granulomatous Interstitial Nephritis and Acute Renal Failure due to Renal-limited Sarcoidosis. *Kidney Dis Transpl* 2000; 11 (1): 48–52
12. Joss N, Morris NJS, Young B, Geddes C. Granulomatous Interstitial Nephritis. *Clinical J of the Am Soc Nephrol* 2007; 2 (2): 222–230
13. Rajakariar R, Sharples EJ, Raftery MJ et al. Sarcoid tubulo-interstitial nephritis: Long-term outcome and response to corticosteroid therapy. *Kidney International* 2006; 70: 165–169

*Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.*

Поступила в редакцию: 04.04.2014 г.  
Принята в печать: 26.06.2014 г.