

© В.Г.Сиповский, И.И.Трофименко, А.В.Смирнов, В.А.Титова, И.А.Пирожков, Е.Б.Сиповская, А.А.Шумилина, О.А.Иванова, 2013
УДК 616-002.582:616.61-002.17-07

*В.Г. Сиповский¹, И.И. Трофименко², А.В. Смирнов^{1,2}, В.А. Титова¹,
И.А. Пирожков¹, Е.Б. Сиповская¹, А.А. Шумилина², О.А. Иванова²*

СЛУЧАЙ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ ГИГАНТОКЛЕТОЧНОГО ГРАНУЛЕМАТОЗНОГО ИНТЕРСТИЦИАЛЬНОГО НЕФРИТА ПРИ САРКОИДОЗЕ

*V.G. Sipovsky, I.I. Trofimenko, A.V. Smirnov, V.A. Titova, I.A. Pirojkov,
E.B. Sipovskaya, A.A. Shumilina, O.A. Ivanova*

CASE OF DIAGNOSTICS AND TREATMENT OF GIANT CELLS GRANULOMATOUS INTERSTITIAL NEPHRITIS IN SARCOIDOSIS

¹Научно-исследовательский институт нефрологии, ²кафедра пропедевтики внутренних болезней Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И. П. Павлова, Россия

РЕФЕРАТ

Представлен случай диагностики и лечения поражения почек при саркоидозе, характеризующегося формированием гранулематозного интерстициального нефрита, сопровождающегося быстрым развитием почечной дисфункции. Обсуждаются вопросы диагностики, дифференциальной диагностики, а также лечения поражения почек при саркоидозе.

Ключевые слова: саркоидоз, поражение почек, гранулематозный интерстициальный нефрит.

ABSTRACT

The case of granulomatous interstitial nephritis in sarcoidosis are presented. This case characterized by the formation of granulomatous interstitial nephritis, accompanied by the rapid development of renal dysfunction. The diagnosis, differential diagnosis, and treatment of kidney damage in sarcoidosis are discussed.

Key words: sarcoidosis, renal damage, granulomatous interstitial nephritis.

ВВЕДЕНИЕ

Саркоидоз – мультисистемное воспалительное заболевание неизвестного происхождения, которое характеризуется образованием неказеозных гранул в различных органах, наиболее часто поражая легкие.

Саркоидоз встречается повсеместно, в любом возрасте, но чаще болеют женщины 20–45 лет. Частота встречаемости зависит от возраста, пола и географического положению страны проживания пациентов и определяется в среднем как 16,5 на 100 000 населения у мужчин и 19 на 100 000 у женщин [1]. Эпидемиологические данные о распространенности и встречаемости саркоидоза считаются заниженными, вследствие различия методов регистрации болезни, отсутствия адекватной диагностики и большого числа бессимптомных случаев [2]. Распространенность саркоидоза колеблется от менее 1 до 40 случаев на 100 000.

Самая высокая распространенность отмечается в Швеции, Дании и у афроамериканцев США [2]. Имеются расовые и этнические различия в частоте встречаемости, а также в характере поражения того или иного органа и тяжести течения болезни. Для европейской расы более характерно бессимптомное хроническое течение, афроамериканцев болезнь, как правило, поражает более остро и тяжело [1]. Смертность колеблется от 1 до 5% [2].

Этиология саркоидоза неизвестна, но считается, что различные, не идентифицированные (инфекционные, неорганические или органические) агенты являются триггерами и вызывают в генетически предрасположенном организме избыточный иммунный ответ, ведущий к формированию в различных тканях, чаще легочной, неказеозных эпителиоидно-клеточных гранул. Активированные макрофаги и Т-лимфоциты продуцируют множество цитокинов и других медиаторов, среди которых гамма-интерферон и ряд цитокинов (TNF-α, IL-12 и IL-18) играют критическую роль в образовании гранулематозных повреждений [2].

Сиповский В.Г. 197089, Санкт-Петербург, ул. Л. Толстого, д. 17, СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова, корп. 54, НИИ Нефрологии; E-mail: sipovskii@mail.ru

Наиболее частые клинические варианты саркоидоза – это поражение легких (> 90%), внутригрудных лимфатических узлов и кожи, однако любые другие органы и системы также могут быть вовлечены в процесс, в том числе сердце, глаза, печень, нервная система, селезенка, костный мозг, почки и др. [2]. В легких рентгенологически выявляется билатеральная, перихилярная лимфоаденопатия, преимущественно в паратрахеальной и аортопульмональной группах лимфатических узлов, которая сочетается с симметричными, билатеральными, диффузными, преобладающими в центральных отделах и верхних долях микронодулярными инфильтратами. В зависимости от степени тяжести процесса выделяют четыре рентгенологические стадии поражения легких. I стадия, наиболее частая, представлена изолированной внутригрудной лимфоденопатией. II стадия характеризуется сочетанием лимфоденопатии и инфильтрации легочной ткани, III стадия – изолированной инфильтрацией паренхимы легкого. IV стадия характеризуется развитием легочного фиброза. Эта классификация не отражает хронологического течения процесса, но обладает прогностической значимостью, и вероятность спонтанной ремиссии снижается с 55–90% при I стадии, до 0% при IV стадии [1].

Из внегрудных локализаций наиболее часто встречается вовлечение в процесс периферических лимфатических узлов, глаз, кожи и печени. Увеличенные плотные периферические лимфатические узлы легко определяются при пальпации, а при локализации в брюшной полости обнаруживаются при компьютерной томографии или магнитно-резонансной томографии. Патология глаз встречается у 10–50% больных и чаще всего проявляется конъюнктивальными узелками, передними, средними или задними увеитами [2].

Клинические проявления патологии кожи при саркоидозе вариабельны, встречаются у 25% пациентов и классифицируются как специфические и неспецифические [2]. Специфические кожные изменения при биопсии содержат характерные для саркоидоза неказеозные гранулемы. К наиболее типичным относятся макулопапулезные элементы, подкожные узелки, бляшки, саркоидоз рубцов и *lupus pernio* – ознобленная волчанка, представляющая собой симметричные, красные или фиолетовые бляшки на лице, особенно на носу, щеках и ушах, а также на пальцах. Гранулематозные повреждения кожи требуют проведения дифференциального диагноза с туберкулезом, микозами, реакцией на инородное тело (бериллий, цирконий, парафин, татуировки), а также с ревматоидными узелками,

лейшманиазом и др. [3]. Наиболее типичным неспецифическим изменением кожи при саркоидозе является узловатая эритема, встречающаяся в 3–25% случаев, гистологически представляющая собой панникулит [3, 4]. В некоторых странах Европы саркоидоз является самой частой причиной вторичной узловатой эритемы у взрослых [5]. Классической картиной острого саркоидоза, чаще встречающегося у молодых европейцев и имеющего хороший прогноз, считается так называемый синдром *Löfgren*, включающий триаду – лимфоденопатию корней легких, полиартралгию и узловатую эритему.

Симптомы поражения сердца наблюдаются у 5–10% пациентов, хотя при аутопсии поражение сердца находят у 40–76 % [1]. Клинически вовлечение сердца манифестирует появлением аритмий, нарушениями проводимости, сердечной недостаточностью и даже внезапной смертью [6].

Печень вовлекается в патологический процесс при саркоидозе довольно часто, и при биопсии печени у пациентов с саркоидозом гранулематозный процесс обнаруживается у 50–80%. Клинически поражение печени проявляется изменением печеночных ферментов, как правило, щелочной фосфатазы и гамма-глутамилтранспептидазы, возможно развитие клинически явного холестаза, гепатомегалии, портальной гипертензии и даже симптомов печеночной недостаточности [1, 7].

Патологические проявления саркоидоза в других органах и системах, в частности в почках, более редки, но не менее существенны для тактики ведения и прогноза данной нозологии.

Поражение почек при саркоидозе. Данные о встречаемости патологии почек при саркоидозе противоречивы и зависят от метода диагностики. Поражение почек считается нечастым феноменом, видимо, из-за того, что в большинстве случаев протекает бессимптомно и редко приводит к развитию терминальной почечной дисфункции. По результатам проведенного в США исследования ACCESS, включавшего пациентов с морфологически подтвержденным диагнозом саркоидоза, клинически явное поражение почек определялось лишь у 0,7% пациентов [8], однако крупные клинкопатологические исследования, включавшие результаты аутопсий, обнаружили саркоидные гранулемы, в большинстве случаев протекавшие бессимптомно в 13–22% обследованных почек [9]. Типичной гистологической картиной специфического поражения почек является наличие интерстициального воспаления с формированием неказеозных гранул, образованных эпителиоидными и многоядерными

гигантскими клетками, но наличие гранулем не является обязательной чертой интерстициального воспаления при саркоидозе [10, 11]. В цитоплазме многоядерных клеток гранулем могут также встречаться разнообразные характерные, но неспецифичные для гранулемы при саркоидозе включения – тельца Шауманна (Schaumann) и астероидные тельца [12]. Тельца Шауманна (конхоидные) – это напоминающие раковину включения, содержащие двупреломляющие кристаллы и представляющие собой кальциево-протеиновые комплексы. Возможно, что их предшественниками являются соли кальция. Они являются частой находкой при саркоидозе и встречаются в 88% случаев [12]. Астероидные тельца – это интраплазматические звездчатые включения в гигантских клетках. Они встречаются в 2–9% при исследовании ткани при саркоидозе [12].

Гломерулярное поражение при саркоидозе встречается редко. В литературе имеются описания при саркоидозе болезни минимальных изменений [13, 14], фокально-сегментарного гломерулосклероза [15, 16], мембранозной нефропатии [11, 17], IgA-нефропатии [10, 18], мембранозно-пролиферативного гломерулонефрита [19], гломерулонефрита с полулуниями [17, 20]. Чаще всего при саркоидозе встречается мембранозная нефропатия с типичными субэпителиальными депозитами, причем, как правило, при его длительном течении [21]. Описано также сочетание мембранозной нефропатии и гранулематозного интерстициального нефрита [11, 22, 23]. Патогенез гломерулярного повреждения при саркоидозе не ясен, до сих пор не идентифицированы ни антиген, ни специфические антитела, способные вызвать иммунопатологическую реакцию в клубочке, и ряд авторов считают, что причинно-следственная связь между двумя патологиями не доказана [24].

При саркоидозе возможно также вовлечение сосудов в патологический процесс, причем описывают два основных механизма этого осложнения [25]. Первый – компрессия и деструкция как артерий, так и вен, прилежащими гранулемами, с распространением воспалительного инфильтрата на сосудистую стенку, с разрушением эластичной мембраны сосуда, но без признаков сосудистого некроза. Этот вариант описан и при поражении почек при сочетании гранулематозного интерстициального нефрита с васкулоцентричным гранулематозным воспалением вокруг артериол и мелких артерий, соответствующим признакам васкулита, но без признаков трансмуральной деструкции сосудистой стенки [26]. Второй вариант характе-

ризуется наличием некроза саркоидных гранулем, что может сочетаться с васкулитом мелких сосудов. Этот вариант поражения считается характерным для легочного саркоидоза, хотя наличие некротизирующих саркоидных гранулем описано и в других органах, но не в почках [27, 28].

Однако гораздо чаще почки поражаются при саркоидозе вторично, вследствие нарушения обмена кальция, из-за развития гиперкальциемии и гиперкальциурии. Гиперкальциемия является важным осложнением саркоидоза и вызвана избыточной продукцией 1,25-дигидроксивитамина D3 (кальцитриола) активированными макрофагами гранулематозной ткани, приобретающими 25-гидроксивитаминD3α1-гидроксилазную активность под воздействием γ-интерферона [29]. Избыточная продукция кальцитриола вызывает увеличение абсорбции кальция в кишечнике, повышение костной резорбции, с последующим развитием гиперкальциурии и часто гиперкальциемии. Этот процесс может в конечном итоге привести к нефролитиазу, нефрокальцинозу, развитию канальцевых дисфункций [29]. Однако следует помнить, что гиперкальциемия специфична не только для саркоидоза, но наблюдается так же и при других гранулематозных и негранулематозных процессах, включая туберкулез, кокцидиомикоз, гистоплазмоз, лепру и гранулематоз Вегенера [29].

Редким вариантом поражения мочевыделительной системы является обструктивная нефропатия вследствие развития ретроперитонеального фиброза или сдавления мочеточников увеличенными ретроперитонеальными лимфатическими узлами [30]. В единичных наблюдениях зарегистрирован АА-амилоидоз [12, 31, 32].

Поражение почек может быть начальным проявлением системного саркоидоза, а также появляться в течение болезни или возникать через много лет после её дебюта. В ряде случаев поражение почек, впрочем, как и других органов, может быть единственным проявлением этой системной болезни [33, 34].

Нами демонстрируется случай диагностики и лечения специфического поражения почек у пациентки с саркоидозом легких и лимфатических узлов.

Клинический случай

Пациентка И., 55 лет. С 49-летнего возраста (2007 г.) беспокоили выраженная общая слабость, дискомфорт в грудной клетке, сухой кашель, постепенно нарастающая одышка при физической нагрузке. С декабря 2008 г. появилось уплотнение и увеличение околоушных желез, а затем подчелюстных лимфатических узлов, рентгенологически

выявлено увеличение внутригрудных лимфатических узлов, усиление легочного рисунка. При обследовании (серологические и бактериологические тесты) исключен туберкулез. В феврале 2009 г. произведена эндобронхиальная биопсия лимфатического узла, обнаружен гранулематозный процесс. В результате обследования диагностирован генерализованный саркоидоз с поражением легких, внутригрудных и подчелюстных лимфатических узлов, околоушных слюнных желез.

В феврале 2009 г. начата терапия преднизолоном в дозе 30 мг в сутки, с последующим снижением дозы до поддерживающей – 10 мг/сут. Получена отчетливая положительная динамика в виде нормализации легочного рисунка, значительного уменьшения размера подчелюстных и внутригрудных лимфатических узлов, околоушных слюнных желез, регресса легочных симптомов (кашля, одышки). Терапия преднизолоном была отменена в январе 2011 г., её длительность составила 2 года. Однако через 8 мес, с сентября 2011 г. – вновь появление и постепенное нарастание общей слабости, сухого кашля, эпизодов субфебрильной лихорадки, сухости во рту. Наблюдалась и получала симптоматическое лечение у пульмонолога. В декабре 2011 г. впервые выявлено повышение уровня креатинина до 0,2 ммоль/л, в общем анализе мочи – протеинурия 0,5 г/л, единичные эритроциты и лейкоциты в поле зрения. Изменений цвета и количества мочи, болей в поясничной области, артериальной гипертензии не было.

При госпитализации в нефрологическое отделение в феврале 2012 г. при осмотре обращало внимание увеличение подчелюстных лимфатических узлов с обеих сторон до 2 см. Уменьшения количества мочи не отмечалось, отеков не было. АД – 122/72 мм рт. ст. При лабораторном обследовании: креатинин сыворотки – 0,470 ммоль/л; клиренс креатинина – 15 мл/мин, общий белок крови – 70 г/л, альбумин – 39 г/л, показатели кальция крови и мочи в пределах нормальных значений [общий кальций сыворотки – 2,37 ммоль/л (норма 2,10 – 2,55 ммоль/л), суточная экскреция кальция – 2,57 ммоль/24 ч (норма 2,0 – 6,5 ммоль/24 ч), щелочная фосфатаза крови – 49,0 Е/л (норма 32,0 – 92 Е/л), СРБ – 2,6 мг/л (0–7,5 мг/л), снижены содержание в крови фолиевой кислоты – 8,1 ммоль/л (норма > 11,8 ммоль/л) и железа сыворотки – 7,4 мкмоль/л (5,0 – 30,4 мкмоль/л), ОЖСС – 50,9 мкмоль/л (46,7 – 85,6 мкмоль/л), насыщение железом трансферрина – 14%]. Суточная потеря белка (СПБ) – 0,48 г/сут, в общем анализе мочи: относительная плотность 1,010 – 1,015, белок – 0,59 г/л, измененные эритроциты – 1–2 в п/зр, лейкоциты – 1–3 в п/зр, цилиндры гиалиновые – ед. в п/зр. В клиническом анализе крови: эритроциты $3,4 \times 10^{12}$ /л, гемоглобин 102 г/л, лейкоциты $3,9 \times 10^9$ /л, тромбоциты – 169×10^9 /л, СОЭ – 16 мм/ч. При иммунологическом обследовании: комплемент C_3 – 0,935 г/л (0,79 – 1,52), C_4 – 0,338 г/л (0,16 – 0,38), уровень иммуноглобулинов А, М, G – в пределах нормы, АНФ – отрицательный, антитела к двуспиральной ДНК – отрицательные, АНЦА – отрицательные, парапротеин и легкие цепи каппа и лямбда иммуноглобулинов в крови и моче не обнаружены. По данным стеральной пункции патологии не выявлено. УЗИ почек: правая – 12,1×4,3×3,7 см, левая – 11,7×4,5×4,7 см, паренхима обеих почек истончена (1,2 – 1,3 см), экзогенность повышена – II степени, отток не нарушен.

Результаты мультиспиральной компьютерной томо-

графии (МСКТ) грудной клетки: двустороннее усиление периферического легочного интерстиция (в большей степени выраженное в нижних отделах), перилимфатически расположенные мелкие очаги (1–2 мм) и очаговоподобные уплотнения протяженностью до 8 мм. Определяются увеличенные лимфатические узлы правой трахеобронхиальной (12×18 мм), аортопульмонального окна (24×10 мм), бифуркационной (16×21 мм), бронхопульмональных (до 20 мм) групп с обеих сторон. Ход и проходимость трахеи, главных, долевого бронхов не нарушены. Ствол легочной артерии (23 мм) и ее ветви не расширены. Жидкости в плевральных полостях нет, отмечается двусторонние плевродиафрагмальные спайки. Заключение: КТ-картина диссеминированного процесса в легочной ткани, лимфоаденопатии внутригрудных групп (саркоидоз II стадии). КТ-признаки интерстициального застоя. При КТ брюшной полости увеличения лимфатических узлов не обнаружено.

Наращение почечной дисфункции в течение нескольких месяцев при отсутствии высокой протеинурии и артериальной гипертензии, при скудном мочевом осадке, сохранности диуреза и относительной плотности мочи характеризовали не гломерулярное, а интерстициальное повреждение почек. Выполнена нефробиопсия.

Результаты световой микроскопии: в срезах 5 клубочков, из них был полностью склерозирован 1, с сегментарным склерозом – 0. Базальные мембраны капилляров клубочка не утолщены, фуксинофильные отложения по мембранам и в мезангии отсутствовали. Расширение мезангиального матрикса, мезангиальной и эндокapиллярной пролиферации не отмечалось. В канальцах наблюдалась умеренная зернистая дистрофия, незначительная гиалиновокапельная и вакуольная дистрофия. Атрофия канальцев была умеренной, выявлялся очаговый незначительный некробиоз эпителия канальцев (рис. 1). Очаговый фиброз был обнаружен более чем в 50% тубулоинтерстиция нефробиоптата, сопровождавшийся отеком интерстиция, лейкоцитарной клеточной инфильтрацией (лимфоциты, макрофаги, единичные эозинофилы). Наблюдалось формирование дискретных неказеозных гранул различного размера, состоящих из лимфоцитов, макрофагов, эпителиоидных и многоядерных гигантских клеток, содержащих тельца Шауманна (рис. 2). Эластофиброз артерий и периваскулярный склероз имели незначительную степень выраженности. При иммунофлюоресцентной микроскопии выявлены фокально-диффузные отложения IgA и фокально-сегментарные депозиты фибриногена в мезангии (рис. 3, 4).

Электронно-микроскопический анализ гломерул: базальная мембрана капиллярных петель нормальной толщины, отложения иммунных комплексов не определяются. Отдельные подоциты содержат вакуоли небольших размеров (рис. 5). Ножковые отростки подоцитов преимущественно сохранены, деформированы в отдельных очагах (рис. 6). Мезангий не расширен, депозиты не обнаружены. Обнаружение многочисленных гигантоклеточных гранул в сочетании с воспалительной инфильтрацией тубулоинтерстиция на фоне атрофически-дегенеративных изменений эпителия канальцев явилось основанием для постановки диагноза: диффузный интерстициальный нефрит с формированием гигантоклеточных гранул.

В связи с признаками активности генерализованного саркоидоза с вовлечением легких, внутригрудных и под-

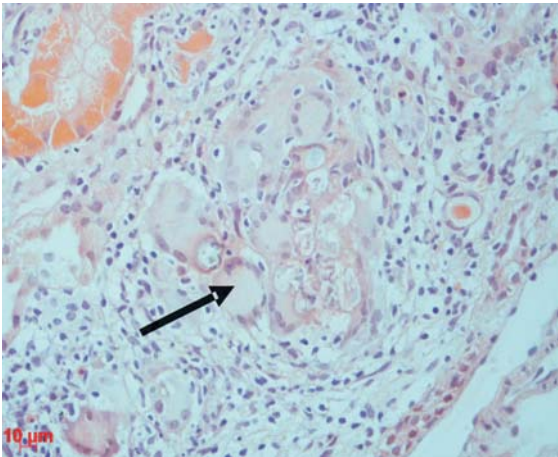


Рис.1. Микрофотограмма больной И. Смешанный лейкоцитарный инфильтрат в тубулоинтерстиции биопсии почки с образованием гранулемы, включающей гигантские многоядерные клетки (стрелка). Окраска гематоксилином и эозином. Ув. $\times 40$.

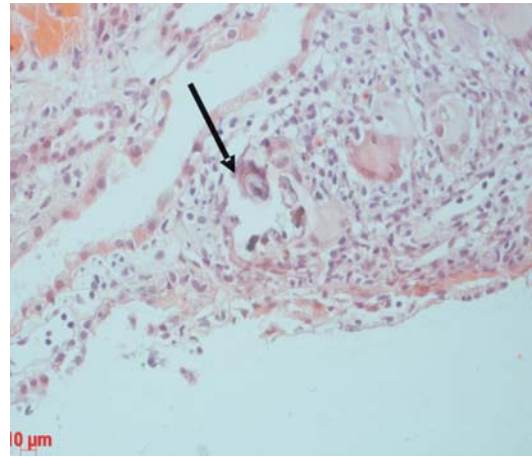


Рис. 2. Микрофотограмма больной И. Смешанный лейкоцитарный инфильтрат в тубулоинтерстиции с образованием телец Шауманна (стрелка) и единичные многоядерные клетки. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. $\times 40$.

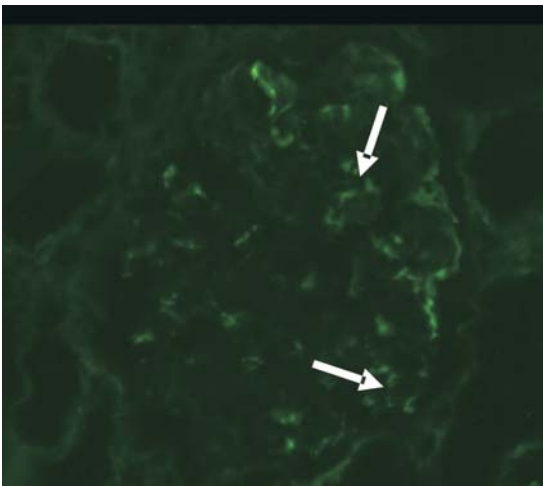


Рис. 3. Прямая иммунофлюоресценция (FITC) IgA в структурах клубочков больной И. Фокально-диффузное отложение депозитов IgA в мезангиальном матриксе клубочка (стрелки). Ув. $\times 63$.

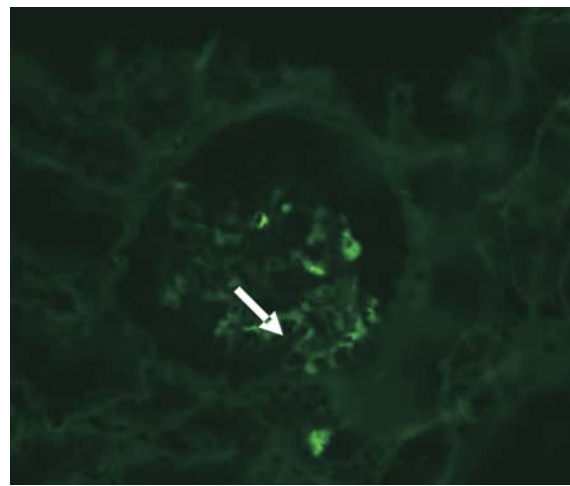


Рис. 4. Прямая иммунофлюоресценция (FITC) фибрина в структурах клубочков больной И. Фокально-сегментарное отложение депозитов фибрина в мезангиальном матриксе клубочка (стрелка). Ув. $\times 40$.

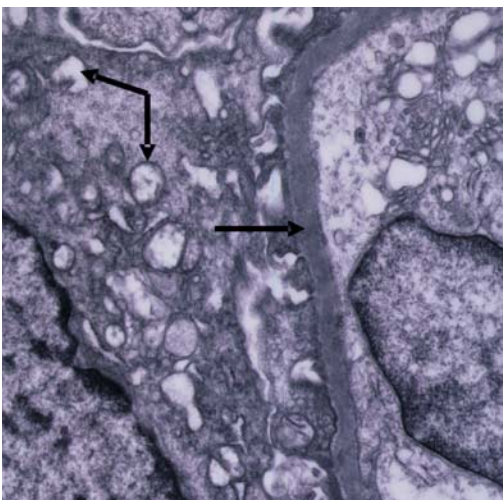


Рис. 5. Электронограмма фрагментов капиллярных петель гломерул больной И. Базальные мембраны (стрелка) нормальной толщины. В подоцитах (двойная стрелка) наблюдается формирование вакуолей. Ув. $\times 10000$.



Рис. 6. Электронограмма фрагментов капиллярных петель гломерул больной И. Ножковые отростки подоцитов преимущественно сохранены, деформированы в отдельных локусах (стрелка). Ув. $\times 10000$.

челюстных лимфатических узлов, а также почек в виде гранулематозного интерстициального нефрита, осложненного выраженной дисфункцией почек, с 17.02.2012 г. начата терапия глюкокортикоидами: пульс-терапия метилпреднизолоном 750 мг №3, затем прием преднизолон *per os* в дозе 60 мг/сут (1 мг/кг) в течение месяца, с последующим постепенным его снижением. В течение нескольких дней после назначения преднизолона уменьшились в размере подчелюстные лимфатические узлы. При обследовании через 1 мес после начала терапии уровень креатинина сыворотки – 0,179 ммоль/л, мочевины – 13,1 ммоль/л, клиренс креатинина – 21 мл/мин. Уменьшились слабость, одышка, улучшилось общее самочувствие. При дальнейшем наблюдении в течение 10 мес функциональное состояние почек сохранялось на том же уровне.

ОБСУЖДЕНИЕ

При саркоидозе может поражаться любой орган с одновременным повреждением легких или без них. Однако легкие и лимфатическая система вовлекаются в процесс более чем в 90% случаев. Течение болезни может быть острым или хроническим. У 30–50% пациентов на момент постановки диагноза жалоб не отмечается, и регистрируются лишь рентгенологические изменения внутригрудных лимфатических узлов. К неспецифическим конституциональным симптомам относятся лихорадка, утомляемость, слабость и потеря массы. Поражение легких клинически проявляется жалобами на кашель, одышку и боли в грудной клетке [1].

Диагностика саркоидоза основывается на сочетании клинических и рентгенологических данных, подтверждаемых наличием неказеозных гранул в одном или более органах, при исключении других заболеваний, которые могли бы дать сходную клиническую и гистологическую симптоматику. Неказеозные гранулемы могут быть вызваны бактериями, грибами, вирусами и химическими веществами, а иногда лимфомой и злокачественными опухолями.

Клиническая активность болезни оценивается на основании появления, нарастания или персистирования симптомов, обусловленных поражением непосредственно саркоидозом того или иного органа.

Считается, что почки при саркоидозе поражаются крайне редко. Однако истинная распространенность патологии почек при саркоидозе неизвестна. Клинически гранулематозный интерстициальный нефрит диагностируется у 0,7–4,3% пациентов [1, 10], а по результатам аутопсий обнаруживается в 7–23% случаев [9].

Основной причиной дисфункции почек считаются осложнения гиперкальциемии и гиперкальциурии, возможно, в сочетании с гранулематозным

интерстициальным нефритом, а развитие почечной дисфункции вследствие только лишь гранулематозного интерстициального нефрита, по мнению ряда авторов, нехарактерно [36, 37]. Клинически явный интерстициальный нефрит, как правило, имеет острое течение с развитием почечной дисфункции. Однако даже при остром течении клинически явной болезни, при нефробиопсии в 100% обнаруживают интерстициальный фиброз разной степени выраженности [10, 11], что, вероятно, связано как с поздней диагностикой, так и со скрытым течением болезни на протяжении, подчас, длительного времени.

В представленном случае у пациентки ранее был верифицирован саркоидоз легких с наличием экстраторакальных поражений – подчелюстных лимфатических узлов и околоушных слюнных желез. Поражение околоушных желез считается редким проявлением саркоидоза и описано лишь у 4–6% пациентов [2, 39]. Считается, что биопсия околоушных желез при их поражении позволяет поставить диагноз в 72% случаев.

Проведенная в дебюте терапия преднизолоном была эффективна, и её длительность соответствовала рекомендуемым срокам, однако отмена лечения привела вскоре к рецидиву симптомов, свидетельствующих об активности болезни (субфебрильная лихорадка, выраженная слабость, а также одышка, кашель, увеличение подчелюстных лимфатических узлов). Данные МСКТ выявляют изменения, соответствующие II стадии саркоидоза легких. Впервые выявленная на тот период времени патология почек в виде умеренной протеинурии в сочетании со скудным мочевым осадком, что довольно характерно для интерстициального повреждения почек, первоначально не привлекла к себе внимания, пока не было обнаружено повышение креатинина крови, когда наличие почечной патологии с развитием дисфункции почек стало очевидным.

В данном случае саркоидоз был диагностирован на основании клинической картины поражения легких, лимфатических узлов и данных морфологического исследования лимфатического узла, при исключении других причин гранулематозного процесса. Появление симптомов остро текущей почечной патологии одновременно с симптомами активности саркоидоза позволяют предположить вовлечение и почек в системный процесс. Существование разнообразных вариантов поражения почек при саркоидозе, при наличии быстро нарастающей дисфункции почек и необходимости назначения адекватной терапии, с определением прогноза в отношении почечной функции являются

показаниями для проведения нефробиопсии. По результатам нефробиопсии морфологически был верифицирован гранулематозный интерстициальный нефрит, что подтверждало специфическое поражение почек.

Обращает внимание отсутствие у пациентки клинически явных гиперкальциемии и гиперкальциурии, являющихся основной причиной поражения почек и почечной дисфункции при саркоидозе. Однако существует точка зрения, что у пациентов с саркоидозом, даже при нормальном содержании кальция в крови, имеется нарушение метаболизма кальцитриола, что ведет к повышенному риску развития нефролитиаза, нефрокальциноза и почечной дисфункции [38]. У нашей пациентки, несмотря на отсутствие изменения содержания кальция в крови и его экскреции, присутствие телец Шауманна (см. рис. 2), видимо, может быть свидетельством субклинических нарушений метаболизма кальция. Другой особенностью случая является и отсутствие в цитоплазме гигантских клеток включений в виде морской звезды, так называемых «астероидных телец». Интересной находкой явились отложения в мезангии депозитов IgA в сочетании с фибрином. Однако данный факт не позволяет нам диагностировать IgA-нефропатию, так как отсутствуют признаки гломерулярного повреждения, а в составе депозитов отсутствует C3c – фракция комплемента, и таким образом данные депозиты можно расценивать как неспецифические отложения иммуноглобулина в мезангии.

Течение саркоидоза характеризуется склонностью к спонтанным ремиссиям, поэтому острые формы, при отсутствии системности и функциональных нарушений пораженного органа, обычно подлежат наблюдению в течение, по крайней мере, 3–6 мес. В то же время, болезнь может приводить к инвалидизации пациентов. Наличие признаков угрожающего жизни или функции органа поражения является показанием для немедленного начала терапии. К этой группе, как правило, относятся поражения сердца, центральной нервной системы, почек, глаз, злокачественная гиперкальциемия.

Стандартом терапии саркоидоза являются глюкокортикоиды, которые признаны наиболее эффективными препаратами для контроля гиперкальциемии и почечной дисфункции, вызванной гранулематозным воспалением. Не существует подтвержденных клиническими исследованиями схем назначения преднизолона при саркоидозе, в том числе, при патологии почек. В зависимости от тяжести и распространенности поражения начальная доза может колебаться от 0,5 до 1 мг/кг/сут.

Кроме того, в начале терапии возможно болюсное введение метилпреднизолона, которое, как считается, имеет преимущество в отношении восстановления функции почек по сравнению с приемом преднизолона только *per os* [10, 11]. Начальная доза обычно назначается на 8–12 нед с последующим постепенным снижением до минимальной эффективной, поддерживающей ремиссию дозы, что, как правило, составляет 5–7,5 мг/сут [1, 10, 11, 39].

При повторных нефробиопсиях, после применения глюкокортикоидов, обнаруживают, наряду с регрессом лимфоцитарных инфильтратов и гранулем, остаточный интерстициальный фиброз [40–43]. Выявлена обратная зависимость между степенью восстановления почечной функции в результате проведенного лечения и гистологической выраженностью фиброза при нефробиопсии [10]. Причиной неполного восстановления функции почек у пациентов с гранулематозным нефритом, наряду с наличием интерстициального фиброза, считается несвоевременно начатая терапия, что отмечалось и в нашем случае, когда наличие интерстициального склероза более 50% подтверждено данными световой микроскопии нефробиоптата, а терапия, из-за долгого пути пациентки к нефрологу, была начата лишь через 2 мес после выявления азотемии.

При слишком быстром снижении дозы преднизолона или при его отмене возможно развитие рецидивов [2], поэтому считается, что длительность лечения преднизолоном должна быть не менее одного года [1], а, по мнению некоторых авторов, и 25–82 мес [44]. Представленный случай позволяет высказаться в пользу сторонников более длительного проведения поддерживающей терапии, так как при отмене преднизолона через 2 года лечения у пациентки вскоре развился рецидив симптоматики с дальнейшей генерализацией процесса с вовлечением почек с угрозой потери их функции.

При развитии рецидива на фоне лечения или после его окончания вновь повторно назначают преднизолон или увеличивают его дозу. При непереносимости/токсичности преднизолона или при развитии системных осложнений его применения, а также при прогрессировании и частом рецидивировании болезни, несмотря на применение системных кортикостероидов, возможно присоединение терапии второй линии – иммуносупрессии. Препаратом выбора при наличии почечной дисфункции считается азатиоприн, а в рефрактерных случаях – циклофосфамид и микофенолат мофетил [1, 10, 45, 46]. Многообещающей в рефрактерных случаях при различных локализациях хронических форм внелегочного саркоидоза представляется те-

рапия анти-TNF α моноклональными антителами, в частности, инфликсимабом (Infliximab), однако данные о его применение при интерстициальном нефрите в настоящее время недостаточны для того, чтобы рекомендовать его для широкого применения [47–51].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Скрининг патологии почек при саркоидозе должен проводиться у всех больных на протяжении всего заболевания. Учитывая склонность к быстрому развитию интерстициального фиброза с потерей функции почек, для ранней диагностики и последующей эффективной терапии необходимы осведомленность врачей о возможности поражения почек при саркоидозе и их нацеленность на её поиск. Необходимость нефробиопсии при выявлении патологии почек определяется потенциально разнообразными вариантами поражения почечной паренхимы при саркоидозе, что определяет прогноз и назначение адекватной терапии, позволяющей сохранить, а в острых случаях и восстановить сниженную функцию почек. Наличие поражения почек при саркоидозе, в зависимости от тяжести поражения, часто требует более высоких, по сравнению с легочными формами, доз преднизолона и увеличения длительности проводимой терапии. Возможно начало лечения с пульс-терапии метилпреднизолоном.

Кроме того, важно помнить, что поражение почек может быть первым или единственным проявлением саркоидоза, и нефробиопсия становится единственным методом на пути правильной постановки диагноза. Гранулематозный процесс при саркоидозе не имеет специфического характера, и его патоморфологическая дифференциальная диагностика должна строиться с учетом клинической картины болезни. Окончательный диагноз и последующее лечение саркоидоза почек возможны только в результате комплексного обследования больного, включающего в себя как данные клинико-лабораторных исследований, так и результаты патоморфологического исследования пораженного органа.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Nunes H, Bouvry D, Soler P, Valyre D. Sarcoidosis. *Orphanet J Rare Dis* 2007; 2: 46
2. 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) adopted by the ATS Board of Directors and by the ERS Executive Committee, February 1999. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160 (2): 736-557. [No authors listed]
3. Sheffield EA. Pathology of sarcoidosis. *Clin Chest Med* 1997; 18 (4): 741-754
4. Mañá J, Marcoval J. Skin manifestations of sarcoidosis. *Presse Med* 2012; 41 (6 Pt 2): e355-374
5. Requena L, Sánchez Yus E. Erythema nodosum. *Semin Cutan Med Surg* 2007; 26 (2): 114-125
6. Kim JS, Judson MA, Donnino R, et al. Cardiac sarcoidosis. *Am Heart J* 2009; 157 (1): 9-21
7. Bakker GJ, Haan YC, Maillette de Buy Wenniger LJ, Beuers U. Sarcoidosis of the liver: to treat or not to treat? *Neth J Med* 2012; 70 (8): 349-356
8. Baughman RP, Teirstein AS, Judson MA, et al. Case Control Etiologic Study of Sarcoidosis (ACCESS) research group. Clinical characteristics of patients in a case control study of sarcoidosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164 (10): 1885-1889
9. Muthers RS, McCarron DA, Bennet WM. Renal manifestation of sarcoidosis. *Arch intern med* 1981; 141: 643-645
10. Mahévas 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
11. Rajakariar R, Sharples EJ, Raftery MJ, et al. Sarcoid tubulo-interstitial nephritis: long-term outcome and response to corticosteroid therapy. *Kidney Int* 2006; 70 (1): 165-169
12. Rosen Y. Pathology of sarcoidosis. *Semin Respir Crit Care Med* 2007; 28 (1): 36-52
13. North-Coombes JD, Healy GF, Cochrane J. Sarcoid-associated minimal change disease: a case report. *J S C Med Assoc* 1998; 94 (8): 351-353
14. Parry RG, Falk C. Minimal-change disease in association with sarcoidosis. *Nephrol Dial Transplant* 1997; 12 (10): 2159-2160
15. Polaina M, Pérez del Barrio MP, Ramírez C, Borrego FJ. [Nephrotic syndrome secondary to focal and segmental glomerulosclerosis in a patient with alveolar sarcoidosis]. *Neftrologia* 2007; 27 (1): 83-84
16. Altıparmak MR, Oygur D, Bilir M, et al. A rare cause of focal segmental glomerulosclerosis: sarcoidosis. *Nephron* 2002; 90 (2): 211-212
17. 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
18. Корнев БМ, Козловская ЛВ, Фомин ВВ и др. IgA-нефропатия с нефротическим синдромом как внепочечное проявление саркоидоза. *Клин мед* 2005; 83 (6): 83-86
19. Molle D, Baumelou A, Beaufils H et al. Membranoproliferative glomerulonephritis associated with pulmonary sarcoidosis. *Am J Nephrol* 1986; 6 (5): 386-387
20. Ferrer Evangelista D, Hernández-Jaras J, Calvo Gordo C, García Pérez H. [Pulmonary Sarcoidosis associated to crescentic glomerulonephritis: a case report]. *An Med Interna* 2002; 19 (12): 632-634
21. Asakura K. Renal involvement in sarcoidosis. *Intern Med* 2002; 41 (12): 1088-1089
22. Toda T, Kimoto S, Nishio Y et al. Sarcoidosis with membranous nephropathy and granulomatous interstitial nephritis. *Intern Med* 1999; 38 (11): 882-886
23. Khan IH, Simpson JG, Catto GR, MacLeod AM. Membranous nephropathy and granulomatous interstitial nephritis in sarcoidosis. *Nephron* 1994; 66 (4): 459-461
24. Göbel U, Kettritz R, Schneider W, Luft F. The protean face of renal sarcoidosis. *J Am Soc Nephrol* 2001; 12 (3): 616-623
25. Churg A: Vasculitis in sarcoidosis. In: Churg A, Churg J, eds. *Systemic Vasculitides*. Igaku-Shoin, New York, 1991; 299-304
26. Agrawal V, Crisi GM, D'Agati VD, Freda BJ. Renal sarcoidosis presenting as acute kidney injury with granulomatous interstitial nephritis and vasculitis. *Am J Kidney Dis* 2012; 59 (2): 303-308
27. Fernandes SR, Singesen BH, Hoffman GS. Sarcoidosis and systemic vasculitis. *Semin Arthritis Rheum* 2000; 30 (1): 33-46
28. Kwong T, Valderrama E, Paley C, Ilowite N. Systemic necrotizing vasculitis associated with childhood sarcoidosis. *Semin Arthritis Rheum* 1994; 23 (6): 388-395
29. Fuss M, Pepersack T, Gillet C et al. Calcium and vitamin D metabolism in granulomatous diseases. *Clin Rheumatol* 1992; 11 (1): 28-36

30. Miyazaki E, Tsuda T, Mochizuki A, et al. Sarcoidosis presenting as bilateral hydronephrosis. *Intern Med* 1996; 35 (7): 579-582
31. Lebacqz E, Desmet V, Verhaegen H. Renal involvement in sarcoidosis. *Postgrad Med J* 1970; 46 (538): 526-529
32. Мухин НА, Козловская ЛВ, Корнев ВМ и др. Амилоидоз при саркоидозе. *Тер арх* 1984; 56 (7): 115-117
33. Ghani AA, Al Waheeb S, Al Homoud E. Isolated sarcoid renal granulomatous tubulointerstitial disease. *Saudi J Kidney Dis Transpl* 2011; 22 (6): 1208-1210
34. Robson MG, Banerjee D, Hopster D, Cairns HS. Seven cases of granulomatous interstitial nephritis in the absence of extrarenal sarcoid. *Nephrol Dial Transplant* 2003; 18 (2): 280-284
35. Chen ES, Moller DR. Etiology of sarcoidosis. *Clin Chest Med* 2008; 29 (3): 365-377
36. Kobayashi Y. Renal involvement in sarcoidosis. *Intern Med* 2001; 40 (3): 191-192
37. Dahl K, Canetta PA, D'Agati VD, Radhakrishnan JA. 56-year-old woman with sarcoidosis and acute renal failure. *Kidney Int* 2008; 74 (6): 817-821
38. Newman LS, Rose CS, Maier LA. Sarcoidosis. *N Engl J Med* 1997; 336: 1224-1234
39. Funk M, Santana O. An unusual presentation of an uncommon disease. *Int J Gen Med* 2009; 29; 2: 259-261
40. Hannedouche T, Grateau G, Noel LH, et al. Renal granulomatous sarcoidosis: report of six cases. *Nephrol Dial Transplant* 1990; 5: 18-24
41. Cruzado JM, Poveda R, Mañá J, et al. Interstitial nephritis in sarcoidosis: simultaneous multiorgan involvement. *Am J Kidney Dis* 1995; 26 (6): 947-951
42. Ikeda A, Nagai S, Kitaichi M, et al. Sarcoidosis with granulomatous interstitial nephritis: report of three cases. *Intern Med* 2001; 40 (3): 241-245
43. Mitwalli AH, Abu-Aisha H, Al-Wakeel J, et al. Sarcoidosis with partial reversibility of renal failure: two case reports with review of literature. *Saudi J Kidney Dis Transpl* 1998; 9 (4): 451-456
44. Joss N, Morris S, Young B, Geddes C. Granulomatous interstitial nephritis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2007; 2 (2): 222-230
45. Moudgil A, Przygodzki RM, Kher KK. Successful steroid-sparing treatment of renal limited sarcoidosis with mycophenolate mofetil. *Pediatric Nephrol* 2006; 21: 281-285
46. Mason: *Murray and Nadel's Textbook of Respiratory Medicine*. 5th ed. Saunders Elsevier, Philadelphia, 2010; 1427-1448
47. Ahmed MM, Mubashir E, Dossabhoy NR. Isolated renal sarcoidosis: a rare presentation of a rare disease treated with infliximab. *Clin Rheumatol* 2007; 8: 1346-1349
48. Moravan M, Segal BM. Treatment of CNS sarcoidosis with infliximab and mycophenolate mofetil. *Neurology* 2009; 72(4): 337-340
49. Baughman RP, Costabel U, du Bois RM. Treatment of sarcoidosis. *Clin Chest Med* 2008; 29(3): 533-548
50. Ahmed MM, Mubashir E, Dossabhoy NR. Isolated renal sarcoidosis: a rare presentation of a rare disease treated with infliximab. *Clin Rheumatol* 2007; 26: 1346-1349
51. Croft AP, Situnayake D, Khair O, et al. Refractory multisystem sarcoidosis responding to infliximab therapy. *Clin Rheumatol* 2012; 31 (6): 1013-1018

Поступила в редакцию 28.12.2012 г.

Принята в печать 21.01.2013 г.