

# Клинические особенности ТИНУ-синдрома: описание случая и обзор литературы

**А.М. Доронина<sup>2</sup>, А.В. Беспалова<sup>1</sup>, Т.В. Бондаренко<sup>1</sup>, Н.Л. Козловская<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>Городская клиническая больница № 20, г. Москва

<sup>2</sup>ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России, г. Москва

## Clinical features of TINU syndrome: a case report and review

**A.M. Doronina<sup>2</sup>, A.V. Bepalova<sup>1</sup>, T.V. Bondarenko<sup>1</sup>, N.L. Kozlovskaya<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>Moscow state clinical hospital № 20

<sup>2</sup>I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow

**Ключевые слова:** острый тубулоинтерстициальный нефрит, увеит, ТИНУ-синдром, глюкокортико-стероиды.

Статья посвящена описанию редкого клинического случая – тубулоинтерстициального нефрита с увеитом (ТИНУ-синдром). Приводятся особенности течения тубулоинтерстициального нефрита в рамках ТИНУ-синдрома и его клинических проявлений, освещаются подходы к диагностике. В обзоре литературных данных обсуждаются вопросы этиологии, патогенеза, диагностики и лечения ТИНУ-синдрома.

The paper describes a rare clinical case of a patient with tubulointerstitial nephritis with uveitis (TINU syndrome). Specific features of natural history of the tubulointerstitial nephritis in the TINU syndrome and its clinical manifestations are discussed as well as approaches to its diagnosis. We also discuss the causes, pathogenesis, diagnosis and treatment of the TINU syndrome.

**Key words:** acute tubulointerstitial nephritis, uveitis, TINU syndrome, corticosteroids.

### Введение

Частота выявления острого тубулоинтерстициального нефрита (ТИН) при проведении биопсии почек, по данным Clarkson et al. (2004), составляет около 2–3%, однако при выполнении нефробиопсии пациентам с острой почечной недостаточностью данный показатель увеличивается до 10–15% [6]. Среди вариантов острого ТИН, привлекающих в последнее время внимание нефрологов, особое место занимает синдром, включающий в себя сочетание тубулоинтерстициального нефрита и увеита (ТИНУ-синдром). Впервые ТИНУ-синдром был описан в 1975 г. Dobrin, наблюдавшим двух молодых девушек, у которых было диагностировано сочетание ТИН и переднего увеита, а также выявлено наличие неказеозных гранулем в костном мозге и лимфатических узлах. К настоящему времени опубликовано всего около 200 наблюдений ТИНУ-синдрома, преимущественно в медицинской литературе педиатрического и офтальмологического профиля. В нашей стране описано лишь два случая ТИНУ-синдрома, первый из которых – в 1986 г. И.Е. Тарсевой [1, 2]. Представляем собственное наблюдение этого редкого синдрома.

Больная 18 лет, планово госпитализирована в отделение нефрологии ГКБ № 20 в сентябре 2012 г. в связи с впервые выявленными азотемией и изменениями в анализе мочи.

На момент осмотра пациентка жалоб не предъявляла. Она отмечала, что за последние 4 месяца похудела на 17 кг, однако связывала это с уменьшением объема потребляемой пищи и увеличением физической нагрузки, к применению специальных препаратов для похудения не прибегала. Уменьшение массы тела не сопровождалось ухудшением самочувствия и беспокойства не вызывало. В августе 2012 г. больная отметила резкое снижение зрения на оба глаза, по поводу чего была госпитализирована в офтальмологический стационар, где был установлен диагноз «двусторонний увеит неясной этиологии» и проведен курс лечения дексаметазоном (местно).

Тогда же впервые были выявлены анемия легкой степени (гемоглобин 101 г/л), лейкоцитоз до  $11,4 \times 10^9$ /л, тромбоциты 469 тыс./мкл, увеличение СОЭ до 60 мм/ч. В биохимическом анализе крови обращали на себя внимание повышение уровня общего белка до 89 г/л, фибриногена до 8,8 г/л, мочевины до 9,2 ммоль/л, креатинина до 162 мкмоль/л, гипергликемия 7,2 ммоль/л, увеличение уровня СРБ до 21,5 мг/л; в общем анализе мочи: уд. вес 1010, протеинурия – 0,5 г/л, глюкозурия – 17 ммоль/л, лейкоцитурия до 25 в поле зрения. Учитывая повышение уровня глюкозы, больная амбулаторно наблюдалась у эндокринолога: при повторном

обследовании уровень глюкозы крови натощак составлял 5,2 ммоль/л, после нагрузки с 75 г глюкозы – 4,9 ммоль/л.

При осмотре в отделении нефрологии: пациентка повышенного питания (ИМТ 35 кг/м<sup>2</sup>), кожные покровы обычной окраски, бледные стрии на животе, предплечьях, в подмышечной области, акне на лице, отеков не было, при аускультации в легких дыхание везикулярное, хрипов нет, при аускультации тоны сердца ясные, ритм правильный, ЧСС 64 в мин, АД 130/80 мм рт. ст., при пальпации живот мягкий, безболезненный во всех отделах, симптом поколачивания отрицательный с обеих сторон, диурез составлял около 1300 мл в сутки.

В клиническом анализе крови было выявлено незначительное снижение уровня гемоглобина (114 г/л), СОЭ 40 мм/ч, остальные показатели в пределах нормы (эритроциты –  $4,0 \times 10^{12}$ /л, тромбоциты –  $323 \times 10^9$ /л, лейкоциты –  $8,5 \times 10^9$ /л, с/я – 61%, э – 6%, б – 2%, лимф – 23%, мон – 8%). В биохимическом анализе крови в динамике наблюдалось повышение уровня общего белка (87–82 г/л), постепенное снижение и нормализация уровня мочевины (8,9, затем 5,3 ммоль/л), креатинина (134, затем 124 мкмоль/л) и глюкозы (5,4 ммоль/л), другие показатели не изменены. В общем анализе мочи белок 1,06 г/л, затем 0,3 г/л, незначительная лейкоцитурия (10–12, затем 1–3 в поле зрения). Относительная плотность мочи в разовом анализе составляла 1016, эритроцитов и глюкозы выявлено не было. Суточная протеинурия составила 1,82 г/сут, диурез – 1200 мл. При проведении УЗИ органов брюшной полости и почек патологических изменений обнаружено не было.

Характер течения заболевания, проявляющегося двусторонним увеитом в сочетании с поражением почек (протеинурия, снижение относительной плотности мочи в разовом анализе, повышение креатинина крови, транзиторный эпизод глюкозурии, а также высокий уровень общего белка, сниженный уровень гемоглобина и значительно увеличенная СОЭ) позволил нам диагностировать тубулоинтерстициальный нефрит с увеитом (ТИНУ-синдром).

С целью уточнения этиологии заболевания следовало исключить вирусную инфекцию, паразитарную инвазию, а также возможную аллергию, учитывая небольшую эозинофилию, прослеженную в динамике в общем анализе крови. Дальнейшее обследование выявило наличие инфекции вирусом Эпштейна–Барр (титр антител класса IgG к данному вирусу составил 2,3 МЕ/мл, а IgM – 1,3 МЕ/мл; при наличии титра более 1,1 антитела считаются обнаруженными), а также повышение уровня IgE в крови (127 МЕ/мл при норме 0–87), уровень антител IgG к цитомегаловирусу оказался в пределах нормы (1,8 МЕ/мл). Полученные результаты, таким образом, позволили предположить смешанную этиологию ТИНУ-синдрома у нашей пациентки.

Принимая во внимание спонтанную положительную динамику – нормализацию уровня гемоглобина, мочевины, креатинина, исчезновение глюкозурии, уменьшение протеинурии, тенденцию к уменьшению СОЭ, незначительное снижение относительной плотности мочи, – от назначения стероидов было решено воздержаться. Больной рекомендовано динамическое наблюдение терапевта, нефролога, офтальмолога с периодическим мониторингом анализов крови и мочи.

### Эпидемиология

Считается, что ТИНУ-синдром более характерен для женщин (соотношение примерно 3:1), однако в последнее время процент мужчин, страдающих данным заболеванием, увеличился почти вдвое (до 1990 г. доля мужчин составляла 18%, после 1990 г. – примерно 34%)

[4, 13]. ТИНУ-синдром был зарегистрирован во всех возрастных группах, однако наиболее часто дебют заболевания приходился в среднем на 15 лет.

### Патогенетические механизмы

Этиология ТИНУ-синдрома окончательно неизвестна, предполагают наличие определенных триггерных факторов, в качестве которых могут выступать некоторые инфекционные агенты, в частности вирусы. В некоторых работах отмечено развитие ТИНУ-синдрома в ассоциации с инфекцией вирусами Эпштейна–Барр, опоясывающего герпеса, хламидийной инфекцией [5, 13, 16], а также у носителей Т-лимфотропного вируса типа 1 [8]. Обнаружение у нашей пациентки антител к вирусу Эпштейна–Барр, таким образом, согласуется с представлением о возможной инфекционной этиологии ТИНУ-синдрома. Индуцировать ТИНУ-синдром, по-видимому, могут также различные лекарства: например, НПВП, антибиотики [13], а также китайские травы, содержащие аристолохиевую кислоту [7]. Сочетание ТИНУ-синдрома с другими аутоиммунными заболеваниями, в частности, ревматоидным артритом [13], язвенной артропатией тазобедренных суставов [14], болезнью Бехчета [9], гипертиреозом [9] и т. д., встречается довольно редко, в связи с чем установить достоверную связь между данными видами патологии не представляется возможным.

В последние годы появились данные о наличии генетической предрасположенности к ТИНУ-синдрому. Так, в работе Levinson et al. (2003) показано, что относительный риск ТИНУ-синдрома возрастает в 8,5 раза ( $p = 0,0003$ ) при наличии HLA-B14, в 19,5 раза ( $p = 0,0001$ ) при наличии HLA-DQA1\*01, в 12,2 раза ( $p < 0,0001$ ) при наличии HLA-DQA1\*0101, в 17,6 раза ( $p < 0,0001$ ) при наличии HLA-DQB1\*05, HLA-DRB1\*0102 – в 167,1 раза ( $p < 0,0001$ ). Чаще всего (у 13 из 18 пациентов, что составляет 72,2% обследованных) при ТИНУ-синдроме обнаруживался гаплотип HLA-DQA1\*01/ DQB1\*05/ DRB1\*01; что позволило авторам рассматривать его как одну из генетических детерминант предрасположенности к сочетанному воспалительному поражению почечного тубулоинтерстиция и глаз, реализующемуся при участии соответствующих специфических антител [11].

Патогенез ТИНУ-синдрома до сих пор окончательно не ясен, однако оправдано предположение об участии в его развитии иммунопатологических механизмов, а именно аутоантител к базальной мембране и/или эпителиоцитам почечных канальцев. Аутоантитела, взаимодействующие с клетками канальцевого эпителия, в то же время имеют родство к клеткам радужной оболочки и/или сетчатки глаз и вызывают их иммунное поражение [3], чем и обусловлено сочетание острого ТИН с увеитом в рамках ТИНУ-синдрома.

### Клиническая картина и диагностика

Клинические проявления ТИНУ-синдрома крайне разнообразны. Нередко в клинической картине могут преобладать такие неспецифические симптомы, как потеря веса, значительно выраженная в описанном нами наблюдении, усталость, боль в суставах и лихорадка. Проявления поражения почек при ТИНУ-синдроме

включают в себя стерильную лейкоцитурию, гематурию, протеинурию субнефротического уровня и нередко признаки почечной недостаточности. Все перечисленные симптомы, кроме гематурии, имелись у больной в представленном наблюдении и довольно быстро регрессировали самостоятельно, так что к моменту госпитализации в нефрологическое отделение через месяц от дебюта заболевания не вызвала сомнения тенденция к спонтанной ремиссии ТИН, что, безусловно, следует рассматривать как особенность данного случая. По-видимому, столь быструю положительную динамику можно объяснить незначительной выраженностью ренальной дисфункции с относительно небольшим повышением уровня креатинина крови, что также является особенностью наблюдения, поскольку две трети больных ТИНУ-синдромом демонстрируют в момент манифестации болезни креатининемию, превышающую 180 мкмоль/л [15]. По данным литературы, в 8% случаев развиваются полиурия и никтурия [13], нередко выявляется нормогликемическая глюкозурия, как и в описанном нами случае. У больных ТИНУ-синдромом могут присутствовать анемия легкой степени и повышение уровня маркеров системной воспалительной реакции [4, 13], что также наблюдалось у нашей пациентки.

По данным Sinnamon et al. (2008), клинические симптомы переднего увеита и тубулоинтерстициального нефрита дебютируют одновременно только в 15% случаев [15]. Симптомы увеита могут предшествовать клинике почечного поражения (20%) или, что встречается чаще, напротив, возникать после выявления почечных симптомов (65%) в среднем через 3–14 месяцев [4, 13], что нередко приводит к гиподиагностике ТИНУ-синдрома и постановке ошибочного диагноза идиопатического ТИН.

Чаще всего для окончательного подтверждения диагноза необходимо проведение биопсии почек с целью выявления гистологических признаков острого ТИН. Типичные результаты биопсии включают в себя наличие интерстициального отека с признаками активного интерстициального воспаления, инфильтрации плазматическими клетками, лимфоцитами и эозинофилами. Однако при сочетании симптомов ТИН и увеита, как это отмечалось у нашей больной, биопсия почки вряд ли целесообразна, поскольку, по данным Sinnamon et al. (2008), в этих случаях можно рассматривать диагноз ТИНУ-синдрома как вероятный [15]. По мнению Mandeville et al., клинический диагноз ТИН может быть поставлен, если имеются три следующих критерия: 1) нарушение функции почек; 2) изменения в анализах мочи: наличие лейкоцитов, эритроцитов или протеинурии субнефротического уровня; 3) наличие в анамнезе острого системного заболевания продолжительностью не менее 2 недель [13]. В случае нашей пациентки имелись все упомянутые симптомы, в связи с чем постановка диагноза «ТИНУ-синдром» не вызвала затруднений. По той же причине, особенно с учетом четкой спонтанной положительной динамики почечного процесса, мы отказались от выполнения биопсии почки. Принимая во внимание все особенности клинической картины и течения заболевания, мы также не обсуждали другие причины «окуло-ренального синдрома», который может развиваться при целом ряде системных и инфекционных болезней, включая системную

красную волчанку, синдром Шегрена, ревматоидный артрит, болезнь Бехчета, гранулематоз Вегенера, саркоидоз и туберкулез. Однако в случаях прогрессирующего течения ТИН с нарастанием почечной недостаточности или его рецидива, которые, хотя и редко, описаны при ТИНУ-синдроме [13], дифференциальную диагностику следует проводить между ним и другими заболеваниями, протекающими с сочетанием увеита и поражения почек, которое может быть представлено не только интерстициальным нефритом с гранулемами, но и экстракапиллярным гломерулонефритом с полулуниями – в первую очередь, АНЦА-ассоциированным васкулитом и саркоидозом [10]. В этих ситуациях биопсию почки следует выполнять незамедлительно.

## Лечение

Как правило, прогноз при ТИНУ-синдроме благоприятен, тубулоинтерстициальный нефрит может разрешиться самостоятельно [5, 13, 18], и хроническая почечная недостаточность у этих пациентов не развивается, о чем также свидетельствуют работы Таревой и соавт. (1986 г.), Ермоленко и соавт. (2005 г.) [1, 2]. Тем не менее пациентам с нарастающими признаками почечной недостаточности показана терапия глюкокортикоидными препаратами (ГКС) – преднизолоном в стартовой дозе 1 мг/кг/сут внутрь [4, 9, 13], хотя убедительных доказательств в поддержку такого подхода нет, поскольку не проводились проспективные рандомизированные исследования, в которых бы терапия ГКС сравнивалась с плацебо или обсуждались оптимальные дозы и продолжительность лечения. Сохранение морфологических признаков интерстициального воспаления, даже при достижении ремиссии ТИНУ-синдрома, также является аргументом в пользу назначения терапии ГКС [20], как правило, ускоряющими восстановление почечных функций [12, 19]. В случае нашей пациентки мы приняли решение воздержаться от назначения ГКС из-за наметившейся тенденции к нормализации всех лабораторных показателей. После отмены ГКС увеит рецидивирует значительно чаще, чем ТИН [5]. В качестве альтернативы высоким дозам ГКС предлагают использовать циклофосфамид курсами (2 мг/кг/сут) с целью снижения риска рецидива ТИНУ-синдрома [17].

## Заключение

Представленное нами наблюдение демонстрирует практически классическую клиническую картину ТИНУ-синдрома. Заболевание, развившееся у девушки 18 лет, манифестировало неспецифическим симптомом – выраженным похуданием, которое, однако, не сопровождалось никакими другими проявлениями и не отразилось на общем состоянии пациентки. По-видимому, острый тубулоинтерстициальный нефрит либо опередил острый двусторонний увеит, либо развился одновременно с ним, в пользу чего свидетельствует выявление характерных лабораторных признаков ТИН в момент обследования в офтальмологическом стационаре. Наличие анемии легкой степени, ренальной дисфункции, выраженного мочевого синдрома с протеинурией субнефротического уровня, канальцевых нарушений (транзиторная глюкозурия, незначительная депрессия

удельного веса мочи), а также повышенный уровень маркеров системной воспалительной реакции (СРБ, фибриногена, увеличение СОЭ) и умеренная гиперпротеинемия, отмеченные у нашей пациентки, характерны также для идиопатического острого ТИН аутоиммунной природы, что, по-видимому, подтверждает роль иммунных нарушений в патогенезе ТИНУ-синдрома. Однако обнаружение повышенного титра IgE в крови, небольшая эозинофилия и наличие инфекции вирусом Эпштейна–Барр у представленной больной позволяет обсуждать роль сочетания различных этиологических факторов в развитии этих нарушений. Важной особенностью течения заболевания в данном случае является четкая спонтанная положительная динамика почечного процесса, которую описывают многие авторы, что позволяет воздержаться от лечения подобных пациентов глюкокортикостероидами.

Представленное клиническое наблюдение иллюстрирует необходимость включения ТИНУ-синдрома в круг дифференциальной диагностики при тубулоинтерстициальных нефритах, в первую очередь, возникающих остро, особенно у молодых людей. Вовлечение в патологический процесс нескольких систем организма делает ТИНУ-синдром междисциплинарной проблемой, с которой необходимо познакомиться не только таких специалистов, как нефрологи, офтальмологи, педиатры, терапевты, но и врачей общей практики. Это позволит обеспечить своевременную диагностику, грамотное динамическое наблюдение и при необходимости терапию глюкокортикостероидами, хотя в большинстве случаев прогноз заболевания благоприятный.

**Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.**

### Литература

1. Ермоленко ВМ, Николаев АЮ, Захарова ЕВ и др. Идиопатический острый тубулоинтерстициальный нефрит с увеитом // Терапевтический архив. 2005. № 77 (6). С. 73–75.
2. Тареева ИЕ, Кравец ТА, Проскурнева ЕП. Острый тубулоинтерстициальный нефрит, сочетающийся с увеитом // Терапевтический архив. 1996. № 8. С. 89–92.
3. Abed L, Merouani A, Haddad E. et al. Presence of autoantibodies against tubular and uveal cells in a patient with tubulointerstitial nephritis and uveitis (TINU) syndrome // Nephrol. Dial. Transplant. 2008. Vol. 23 (4). P. 1452–1455.
4. Baker RJ, Pusey CD. The changing profile of acute tubulointerstitial nephritis // Nephrol. Dial. Transplant. 2004. Vol. 19. P. 8–11.
5. Cigni A, Soro G, Faedda R. et al. A case of adult-onset tubulointerstitial nephritis and uveitis («TINU syndrome») associated with sacroileitis and Epstein–Barr virus infection with good spontaneous outcome // Am. J. Kidney Dis. 2003. Vol. 42. E4–E10.
6. Clarkson MR, Giblin L, O'Connell FP. et al. Acute interstitial nephritis: clinical features and response to corticoid steroid therapy // Nephrol. Dial. Transplant. 2004. Vol. 19. P. 2778–2783.
7. Cosyns JP. Aristolochic acid and «Chinese herbs nephropathy»: a review of the evidence to date // Drug Saf. 2003. Vol. 26. P. 33–48.
8. Deguchi HE, Amemiya T. Two cases of uveitis with tubulointerstitial nephritis in HTLV-1 carriers // Jpn. J. Ophthalmol. 2003. Vol. 47 (4). P. 372–378.
9. Ebihara I, Hirayama K, Usui J. et al. Tubulointerstitial nephritis and uveitis syndrome associated with hyperthyroidism // Clin. Exp. Nephrol. 2006. Vol. 10 (3). P. 216–221.
10. Izzeddine H. Tubulointerstitial nephritis and uveitis syndrome (TINU): a step forward to understanding an elusive oculorenal syndrome // Nephrol. Dial. Transplant. 2008. Vol. 23. P. 1095–1097.
11. Levinson RD, Park MS, Rikkers SM. et al. Strong associations between specific HLA-DQ and HLA-DR alleles and the tubulointerstitial nephritis and uveitis syndrome // Invest. Ophthalmol. Vis Sci. 2003. Vol. 44. P. 653–657.
12. Liakopoulos V, Ioannidis I, Zengos N. et al. Tubulointerstitial nephritis and uveitis (TINU) syndrome in a 52-year-old female: a case report and review of the literature // Ren. Fail. 2006. Vol. 28 (4). P. 355–359.
13. Mandeville J.T.H., Levinson RD., Holland G.N. The tubulointerstitial nephritis and uveitis syndrome // Surv. Ophthalmol. 2001. Vol. 46. P. 195–208.
14. Mangat P, Jawad AS, Brownlee W. Tubulo-interstitial nephritis uveitis syndrome associated with erosive arthropathy of the hip // Rheumatology (Oxford). 2008. Vol. 47 (6). P. 933–936.
15. Sinnamon KT, Courtney AE, Harron C. et al. Tubulo-interstitial nephritis and uveitis (TINU) syndrome: epidemiology, diagnosis and management // Nephrol. Dial. Transplant. Plus. 2008. Vol. 2. P. 112–116.
16. Stupp R, Mibatsch MJ, Matter L. et al. Acute tubulo-interstitial nephritis with uveitis (TINU syndrome) in a patient with serological evidence for Chlamydia infection // Klin. Wochenschr. 1990. Vol. 68. P. 971–975.
17. Taberi S, Taberi D. Short course of cyclophosphamide therapy may reduce recurrence in patients with tubulo-interstitial nephritis and uveitis syndrome // Saudi J. Kidney Dis. Transp. 2009. Vol. 20 (4). P. 655–657.
18. Takemura T, Okada M, Hino S. et al. Course and outcome of tubulointerstitial nephritis and uveitis syndrome // Am. J. Kidney Dis. 1999. Vol. 34. P. 1016–1021.
19. Thomassen VH, Ring T, Thaarup J. et al. Tubulointerstitial nephritis and uveitis (TINU) syndrome: a case report and review of the literature // Acta Ophthalmol. 2009. Vol. 87 (6). P. 676–679.
20. Yanagihara T, Kitamura H, Aki K. et al. Serial renal biopsies in three girls with tubulointerstitial nephritis and uveitis syndrome // Pediatr. Nephrol. 2009. Vol. 24 (6). P. 1159–1164.

Дата получения статьи: 27.02.13  
Дата принятия к печати: 25.05.13