

# Малоиммунный полулунный гломерулонефрит как осложнение первичного синдрома Шегрена

**М.Ю. Каган<sup>1</sup>, О.А. Воробьева<sup>2</sup>**

<sup>1</sup> ГУЗ «Областная детская клиническая больница», г. Оренбург;

<sup>2</sup> ГУЗ «Ленинградское областное патолого-анатомическое бюро», г. Санкт-Петербург

## Pauci-immune crescentic glomerulonephritis complicating Sjögren's syndrome

**M.Iu. Kagan, O.A. Vorobyeva**

*Ключевые слова: синдром Шегрена, полулунный гломерулонефрит, дети.*

Синдром Шегрена (СШ) – аутоиммунное заболевание, для которого характерны лимфоцитарная инфильтрация и нарушение функций слюнных, слезных и других экзокринных желез. Первичный синдром Шегрена (ПСШ) встречается в основном у взрослых, наиболее часто у женщин среднего возраста и редко у детей. Тубулоинтерстициальный нефрит с субклинической почечной дисфункцией является частым ренальным осложнением ПСШ. Очень редко при ПСШ развивается гломерулонефрит (ГН), который в большинстве случаев представлен мембранозной нефропатией или мембрано-пролиферативным ГН. Мы приводим описание малоиммунного полулунного ГН, осложнившего ПСШ у 12-летней девочки. По имеющимся у нас данным подобное сочетание не было ранее описано у детей.

Primary Sjogren's syndrome (PSS) is an autoimmune disease characterized by lymphocytic infiltration of the salivary and lacrimal glands. PSS is common in adults, especially in middle aged women, but rare in children. The most common form of renal involvement in PSS is a tubulointerstitial nephritis. Renal dysfunction is usually mild or subclinical. Glomerulonephritis (GN) is rare in patients with PSS and most patients have membranous or membranoproliferative GN. We report a 12-year-old girl with PSS who developed a pauci immune crescentic GN. To our knowledge, this association has not been previously described in children.

### Введение

СШ – хроническая аутоиммунная экзокринопатия, в основе которой лежит патологическая активация В-лимфоцитов. Клинически это заболевание проявляется, прежде всего, ксерофтальмией и ксеростомией («сухим синдромом»), а гистологически лимфоидной и плазмноклеточной инфильтрацией и деструктивными изменениями в экзокринных железах [7]. Заболевание может протекать и с системными проявлениями, включая поражение легких, почек, нервной системы, костно-суставного аппарата и т. д. [9].

СШ может быть изолированным, первичным (ПСШ) [1, 3, 6, 10] или вторичным, развивающимся на фоне любого аутоиммунного ревматического заболевания [12]. При ПСШ поражение почек встречается в 20–50% случаев [2, 4, 11, 14]. Тубулоинтерстициальный нефрит является наиболее частым ренальным осложнением ПСШ. В то же время гломерулонефрит (ГН) очень редок. При этом гломерулярные повреждения

были представлены в основном мембранозной нефропатией и мембрано-пролиферативным гломерулонефритом [2, 4, 11, 14]. Имеются единичные описания полулунного ГН при ПСШ у взрослых [5, 8, 13]. Мы приводим клиническое наблюдение полулунного ГН у ребенка с ПСШ, причем комбинированная терапия кортикостероидами, циклофосфаном и плазмаферезом привела к обратному развитию почечной недостаточности.

### Клинико-лабораторные данные

12-летняя девочка поступила в ГУЗ «ОДКБ» г. Оренбурга 22.11.2008 в связи с острой почечной недостаточностью и фебрильной лихорадкой. Из анамнеза удалось выяснить, что ребенок в течение последних 6 лет предъявлял жалобы на сухость глаз и ротовой полости, частый сухой кашель. Был диагностирован хронический кератоконъюнктивит. Тест Ширмера ( $\leq 4$  мм/5 мин билатерально) выявил тяжелую недостаточность продукции слезной жидкости. Магнитно-резонансная

томография обнаружила двухстороннее значительное увеличение слезных желез до  $10 \times 10 \times 25$  мм. В связи с выраженными глазными симптомами и фотофобией девочка не могла посещать школу и находилась на домашнем обучении. Выраженность симптомов ксеростомии варьировала. Увеличения слюнных желез не отмечалось, но ребенок вынужденно употреблял дополнительное количество жидкости для облегчения глотания сухой пищи и уменьшения ощущения «сухости» во рту. В 2003 г. в связи с длительным сухим кашлем ребенку выполнялась диагностическая бронхоскопия, которая не выявила патологии и осложнилась стенозом гортани и ателектазом верхней доли правого легкого. Девочка несколько раз находилась на стационарном обследовании. Общий анализ крови и анализы мочи были без патологии, ревматоидный фактор был отрицательный. АНФ, антитела к ДНК и АНЦА не исследовались. Отмечалось несколько эпизодов повышения общего белка плазмы до 96 г/л, повышение уровня гамма-глобулинов плазмы до 39 г/л и IgG до 14 г/л. Ребенок получал только местную терапию глазными каплями, включая искусственные слезы. В возрасте 11 лет ультразвуковое исследование почек не выявило отклонений, общий анализ мочи оставался нормальным.

В середине ноября 2008 г. у ребенка появилась фебрильная лихорадка без признаков ОРВИ. Амбулаторно в общем анализе мочи были выявлены белок и эритроциты, что послужило поводом для госпитализации в городскую детскую больницу, где была обнаружена значительная азотемия, в связи с чем пациентка была переведена в ГУЗ «ОДКБ».

При поступлении у ребенка отсутствовали отеки, артериальное давление было 110/70 мм рт. ст., отмечались выраженные проявления двухстороннего кератоконъюнктивита. Температура тела была 37,4, частота пульса 82 в минуту, частота дыхания 24 в минуту. Девочка весила 44 кг (50–75-й перцентиль) и имела рост 156 см (75-й перцентиль). Отмечалась бледность кожных покровов, сухость полости рта, губ и явления ангулярного стоматита. Щитовидная железа, печень и селезенка не пальпировались. Без отклонений со стороны сердца и легких. Увеличения лимфоузлов не отмечалось. Неврологический статус был без особенностей. Офтальмологический осмотр обнаружил значительную гиперемию конъюнктивы с обеих сторон, точечные эпителиальные эрозии роговицы, дистрофические изменения роговицы, особенно выраженные в верхних отделах. Камеры глаза и диск зрительного нерва были без изменений.

Уровень креатинина сыворотки был 700 мкмоль/л, мочевины 37 ммоль/л. В общем анализе крови отмечалось ускорение СОЭ до 60 мм/ч, лейкоциты  $7,0 \times 10^9$ /л, нейтрофилы 74%, лимфоциты 22%, эритроциты  $3,4 \times 10^{12}$ /л, Hb 90 г/л, тромбоциты  $220 \times 10^9$ /л, гематокрит 32%. Общий белок плазмы составлял 73 г/л, альбумин 34 г/л. Натрий сыворотки был 138 ммоль/л, калий сыворотки 4,1 ммоль/л, хлор 100 ммоль/л. Уровень ретикулоцитов, фибриноген сыворотки, общий билирубин, АЛАТ, АСАТ, Д-димер, протромбиновое время были в пределах нормы. Микроскопия мазка периферической крови выявила легкий анизоцитоз эритроцитов и нормальную морфологию тромбоцитов.

В общем анализе мочи отмечалось 15–20 эритроцитов в поле зрения. 15–20 лейкоцитов в поле зрения, протеинурия 1, 23 г/л.

Серологическое исследование дало отрицательные результаты на антитела к кардиолипину, АСЛО, волчаночному антикоагулянту,  $\beta_2$ -гликопротеиду, гепатитам В и С, ВИЧ. Уровни ревматоидного фактора и С3–С4 были в пределах нормы.

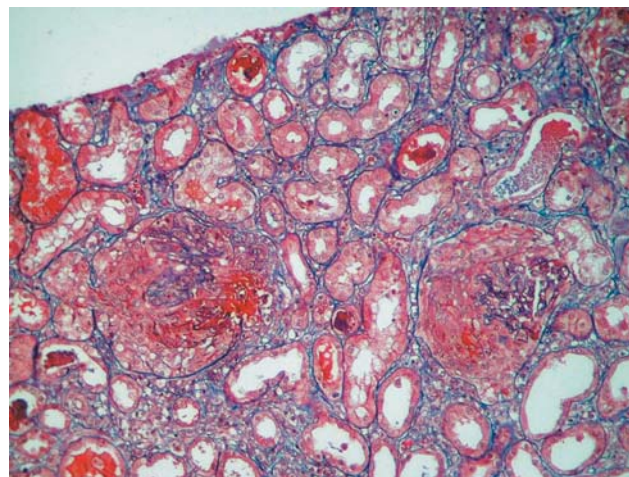
Антитела к ДНК дали положительный титр 1:200. Криоглобулины и АНЦА не определялись. АНФ был исследован через 2 недели от начала терапии и был отрицательный.

Ультразвуковое исследование выявило умеренное увеличение размеров обеих почек с выраженным повышением эхогенности паренхимы.

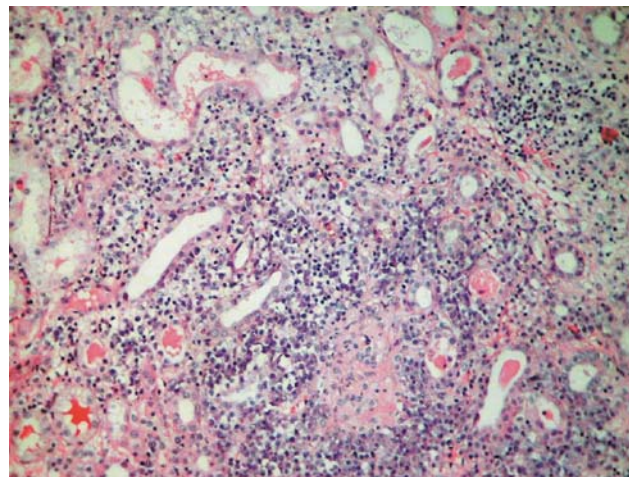
На второй день госпитализации диурез составлял 500 мл/день, уровень креатинина повысился до 840 мкмоль/л.

### Биопсия почки

24.11.2008 была произведена пункционная биопсия почки. Было исследовано 54 клубочка, из них полностью склерозированы 2 (3,7%) клубочка. Клубочки резко увеличены, с одноконтурной капиллярной стенкой, без признаков сегментарного склероза. Во всех клубочках (100%) – обширные циркулярные, преимущественно клеточные полулуния (рис. 1); фиброзные и фиброзно-клеточные полулуния в 4 (7,4%) клубочках. Отмечается диффузное тотальное острое повреждение эпителия канальцев в виде утраты щеточной каймы, тяжелой дегенерации и уплощения клеток. Многочисленные цилиндры пред-

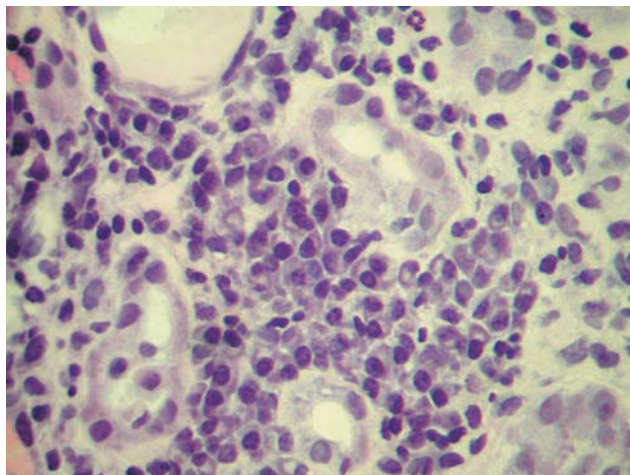


**Рис. 1. Полулунный гломерулонефрит с большими клеточными полулуниями и острым повреждением канальцев (Массон,  $\times 100$ )**



**Рис. 2. Тубулоинтерстициальный нефрит с неравномерной инфильтрацией лимфоцитами и плазматическими клетками и острым тубулярным повреждением (гематоксилин-эозин,  $\times 100$ )**





**Рис. 3. Фокальная инфильтрация интерстиция лимфоцитами и плазматическими клетками (гематоксилин-эозин,  $\times 400$ )**

ставлены непатологическим белком и эритроцитами. Стенки артериол и мелких артерий без патологических изменений. Отмечается умеренный отек интерстиция и диффузно-очаговая умеренная клеточная инфильтрация, представленная лимфоцитами и большим количеством плазматических клеток с мелкими очагами повреждения эпителия канальцев в виде межэпителиальных лимфоцитов (тубулит) (рис. 2, 3). Иммунофлюоресцентное исследование выполнено на парафиновых срезах с использованием FITC-конъюгированных антител к человеческим IgA, IgG, IgM, C1q, C3, фибриногену,  $\lambda$ - и  $\kappa$ -легким цепям. Со всеми реагентами результат отрицательный. Электронно-микроскопическое исследование не проводилось.

**Заключение:** полулунный гломерулонефрит – поражение 100% клубочков (преимущественно клеточные полулуния), полный склероз 3,7% клубочков; диффузный тотальный острый канальцевый некроз; диффузно-очаговый умеренный тубуло-интерстициальный нефрит (вероятно, в рамках синдрома Шегрена).

### Лечение

С 24.11.2008, еще до получения результатов нефробиопсии, пациентке было проведено 3 ежедневных пульса метилпреднизолоном в дозе 1000 мг на одно введение. В последующем была назначена пероральная терапия преднизолоном в дозе 60 мг в сутки. 27.11.2008 после получения результатов нефробиопсии терапия была усилена пульсовым введением циклофосфида в дозе 750 мг/м<sup>2</sup> и пятью сеансами плазмафереза, которые были проведены через день с заменой 1,5–2 литров плазмы за сеанс.

Отмечалась быстрая положительная динамика: улучшение общего состояния, увеличение диуреза, снижение уровней мочевины и креатинина, что позволило снять пациентку с гемодиализа. 1.12.2008 диурез составлял 1300 мл/день, креатинин 96 мкмоль/л, мочевины 12 ммоль/л. Через 6 недель от начала заболевания девочка была выписана с креатинином 76 мкмоль/л и мочевиной 8,6 ммоль/л.

К моменту подготовки этой статьи к печати ребенок получил 4 ежемесячных пульса циклофосфана в дозе 750 мг/м<sup>2</sup>, получал ежедневно преднизолон в дозе 35 мг. Показатели мочевины, креатинина сыворотки, артериального давления были в пределах возрастной нормы.

В дальнейшем планируется проведение еще двух ежедневных пульсов циклофосфана с последующим переходом на длительную терапию азатиоприном или метотрексатом и медленное снижение ежедневной дозы преднизолона с достижением к концу 12 месяцев суточной дозы 0,2 мг/кг.

### Обсуждение

Мы предполагаем наличие у нашей пациентки ПСШ с малоиммунным полулунным ГН. Подобное осложнение при ПСШ является крайне редким. Нам удалось найти только единичные предыдущие описания полулунного ГН при ПСШ у взрослых [5, 8, 13]. Исключительная редкость подобного гломерулярного поражения при ПСШ заставляет нас поставить вопрос о том, не было ли многолетнее изолированное течение «сухого» синдрома проявлением системного васкулита, который, в конце концов, экспрессировал в форме малоиммунного полулунного ГН? Мы считаем, что в данном случае это предположение может быть опровергнуто отсутствием морфологических проявлений ренального васкулита, респираторных симптомов и каких-либо признаков гранулематозного процесса. Кроме того, для системного васкулита нехарактерно длительное течение только в виде СШ. Недостатком нашего наблюдения является техническая невозможность определения АНЦА в сыворотке крови ребенка. В то же время мы полагаем, что в данном конкретном случае наиболее рациональной является терапия по протоколу АНЦА-ассоциированного малоиммунного полулунного ГН, так как к настоящему моменту не разработано отдельных протоколов лечения быстро прогрессирующего ГН при ПСШ, вероятно вследствие редкости этой патологии.

Данный клинический случай демонстрирует многогранность ренальной патологии при ПСШ. Поражение почек у нашей пациентки оказалось очень тяжелым. Однако при назначении своевременной и адекватной терапии оно в значительной степени подверглось обратному развитию. Вот почему, несмотря на редкость полулунного ГН при ПСШ, очень важно помнить о его возможности.

### Литература

1. Bartunkova J, Sediva A, Vencovsky J, Tesar V. Primary Sjogren's syndrome in children and adolescents: proposal for diagnostic criteria. *Clin Exp Rheumatol*, 1999. Vol. 17. P. 381–386.
2. Bossini N, Savoldi S, Franceschini F, Mombelloni S, Baronio M, Cavazzana I, Viola BF, Valzorio B, Mazzucchelli C, Cattaneo R, Scolari F, Maiorca R. Clinical and morphological features of kidney involvement in primary Sjogren's syndrome. *Nephrol Dial Transplant*, 2001. Vol. 16. P. 2328–2336.
3. Cimaz R, Casadei A, Rose C. et al. Primary Sjogren syndrome in the pediatric age: a multicentre survey. *Eur J Pediatr*, 2003. Vol. 162. P. 661–665.
4. Goules A, Masouridi S, Tzioufas A, Ioannidis J, Skopouli F, Moutsopoulos H. Clinically significant and biopsy-documented renal involvement in primary Sjogren syndrome. *Medicine*, 2000. Vol. 79. P. 241–249.
5. Hernandez J, Rodrigo E, De Francisco A, Val F, Gonzalez-Macias J, Riancho J. ANCA-associated pauci-immune crescentic glomerulonephritis complicating Sjogren's syndrome. *Nephrol Dial Transplant*, 1996. Vol. 11. P. 2313–2315.
6. Houghton K, Malleson P, Cabral D, Petty R, Tucker L. Primary Sjogren's syndrome in children and adolescents: are proposed diagnostic criteria applicable? *J Rheumatol*, 2005. Vol. 32. P. 2225–2232.

7. *Jonsson R, Bowman S, Gordon T.* Sjogren's syndrome / In: Koopman W.J. (ed). Arthritis and allied conditions. 15 th edition. Baltimore: Lippincott Williams & Wilkins, 2005. P. 1682–1705.
8. *Kamachi M, Migita K, Tominaga M, Ichinose Y, Nakamura H, Origuchi T, Urayama S, Hida A, Kawakami A, Kawabe Y, Taguchi T, Eguchi K.* Sjogren's syndrome complicated by MPO ANCA positive crescentic glomerulonephritis. *Nephrol Dial Transplant*, 1999. Vol. 14. P. 1033–1034.
9. *Kobayashi I, Furuta H, Tame A.* et al. Complications of childhood Sjogren syndrome. *Eur J Pediatr*, 1996. Vol. 155. P. 890–894.
10. *Ostumi PA, Ianniello A, Sfriso P, Mazzola G, Andretta M, Gambari PF.* Juvenile onset of primary Sjogren's syndrome: report of 10 cases. *Clin Exp Rheumatol*, 1996. Vol. 14. P. 689–693.
11. *Pertovaara M, Korpela M, Kouri T, Pasternack A.* The occurrence of renal involvement in primary Sjogren's syndrome: a study of 78 patients. *Rheumatology*, 1999. Vol. 38. P. 1113–1120.
12. *Palcoux JB, Janin-Mercier A, Campagne D, Fonck Y, Betail G.* Sjogren syndrome and lupus erythematosus nephritis. *Arch Dis Child*, 1984. Vol. 59. P. 175–177.
13. *Tatsumi H, Tateno S, Hiki Y, Shigematsu H, Kobayashi Y.* Crescentic glomerulonephritis associated with membranous nephropathy in a case with primary Sjogren's syndrome. *Nephrol Dial Transplant*, 1998. Vol. 13. P. 2624–2627.
14. *Skopouli FN.* Kidney injury in Sjogren's syndrome. *Nephrol Dial Transplant*, 2001. Vol. 16 (Suppl. 6). P. 63–64.