

# Групповое заболевание интерстициальным нефритом с гиперкальциемией

**Г.А. Постникова, Б.Ф. Немцов, Е.В. Сухорукова**

**Кировская государственная медицинская академия**

## Group interstitial nephritis with hypercalcemia in patients with hypervitaminosis D

**G.A. Postnikova, B.F. Nemtsov, E.V. Suhorukova**

*Ключевые слова: интерстициальный нефрит, гиперкальциемия, гипervитаминоз D, острая почечная недостаточность.*

**Наблюдалось 7 больных, в течение двух месяцев употреблявших растительное масло, возможно, содержащее концентрат витамина D.**

**Определение содержания витамина D в крови больных и в растительном масле, которое они употребляли, не проводилось.**

**Диагноз поставлен на основании характерных санитарно-эпидемиологических и клинико-лабораторных особенностей заболевания. Проводился дифференциальный диагноз с целью исключения других причин гиперкальциемии и острого интерстициального нефрита.**

**На фоне дезинтоксикационной и кортикостероидной терапии во всех случаях наблюдалась положительная динамика, однако у 3 больных спустя 7 месяцев сохраняются признаки поражения почек, а также других органов и систем.**

Интоксикация витамином D (эргокальциферолом) относится к достаточно редкому виду патологии. Она встречается у лиц, принимающих витамин D с лечебной или профилактической целью в избыточном количестве, и поэтому в таких случаях довольно легко распознается [1]. В нашей стране описаны вспышки гипervитаминоза D, вызванные употреблением в пищу растительного масла, содержащего концентрат эргокальциферола, которое используется на птицефермах для профилактики рахита у цыплят [3, 5]. Содержание витамина D в таком масле превышает суточную потребность от 20 до 4500 тысяч раз [6]. Заболевание встречается у работников птицеферм и членов их семей, а также у лиц, употреблявших растительное масло, приобретенное вне магазина.

В доступной нам литературе за последние 20 лет мы встретили упоминание о 8 случаях пищевых интоксикаций витамином D, из них наиболее крупные – в 1989 г. в Одессе (более 100 больных), в 1991–92 гг. в Череповце (73 больных), в 1993 г. в Пензе (30 больных), в 1993–94 гг. в С.-Петербурге (17 больных).

Судя по данным литературы, клинические симптомы интоксикации появлялись, как правило, одновременно у всех лиц, употреблявших в пищу растительное масло, содержащее концентрат витамина D, и у их домашних животных (кошек и собак). В среднем они возникали через 4–6 недель от начала употребления такого масла и наблюдаются преимущественно в летне-осенние месяцы. «Сезонность» клинических проявлений связа-

на с увеличением эндогенной выработки витамина D в летние месяцы под влиянием инсоляции, а также с увеличением в рационе растительного масла. В случае начала употребления его в осенне-зимние месяцы срок до развития клинических симптомов интоксикации мог составлять 8–10 месяцев [6].

Из наиболее специфических признаков интоксикации витамином D следует назвать гиперкальциемию и поражение почек по типу острого интерстициального нефрита с неолитической острой почечной недостаточностью. Скучный мочевой синдром (снижение удельного веса мочи, незначительная протеинурия, асептическая лейкоцитурия, микрогематурия) на фоне нормального диуреза или полиурии маскирует острую почечную недостаточность. Другие клинические симптомы, такие как лихорадка, выраженная тошнота, рвота, быстрое и значительное похудание, запоры, артериальная гипертензия, неврологические нарушения и прочие – не являются специфическими и часто уводят врача в сторону от правильного диагноза и следовательно – от адекватного лечения этого серьезного состояния. При всех вышеописанных вспышках интоксикации витамином D больные первоначально госпитализировались в различные медицинские учреждения с подозрением на острый пиелонефрит, пищевую токсикоинфекцию, геморрагическую лихорадку с почечным синдромом, лептоспироз, артериальную гипертензию с кризовым течением и т. д. [3, 5]. Установлению правильного диагноза способствует массовый

характер поражения, сбор эпидемиологического анамнеза и установление факта повышенной концентрации витамина D в крови больных и в растительном масле, которое они употребляли в пищу. Санитарно-эпидемиологическое и уголовное расследование позволяло выявить всех или большинство пострадавших и прекратить дальнейшее распространение концентрата витамина D, что является необходимым условием для прекращения таких вспышек [3, 5].

Приводим собственное клиническое наблюдение: в сентябре 1999 г. нефрологом в одной из городских больниц был консультирован 15-летний подросток с клиникой острого интерстициального нефрита и выраженной рвотой, не соответствующей уровню азотемии (креатинин 300 мкмоль/л); при обследовании была выявлена значительная гиперкальциемия (общий Са 3,65 ммоль/л при норме – до 2,6 ммоль/л). При расспросе родителей выяснилось, что в мае 1999 года они приобрели на птицеферме флягу растительного масла и поделили его между родственниками (членами трех семей). Через 5–6 недель, то есть в конце июня – начале июля заболели практически одновременно все лица, употреблявшие это масло, и две их собаки, одна из которых вскоре погибла. Всего пострадали 8 человек: два мальчика – 13 и 15 лет, две женщины – 46 и 52 лет, четыре мужчины – 25, 46 и 65 лет.

У пятерых заболевание началось остро: с лихорадки 38–39 °С в течение 3–5 дней, болей в пояснице, миалгий и оссалгий, полиурии (до 4 литров в сутки), никтурии, тошноты и рвоты, быстрого (за 1 месяц) похудения на 10–15 кг. У всех наблюдались также нарушения сна, запоры по 8–10 дней, высокая артериальная гипертензия. Так, у 13-летнего мальчика артериальное давление повышалось до 220/120 мм рт. ст. с потерей сознания и судорогами, так что приходилось даже исключать острое нарушение мозгового кровообращения.

У троих больных (старше 50 лет) лихорадка и полиурия отсутствовали и не было рвоты, отмечалось лишь появление никтурии при обычном диурезе; в целом в этих случаях не создавалось впечатления острого заболевания; обращали на себя внимание стойкая артериальная гипертензия и неврологическая симптоматика. В течение двух месяцев все больные периодически лечились в различных медицинских учреждениях города с диагнозами: острый пиелонефрит, пищевая токсикоинфекция, гипертоническая болезнь. Они отмечали неэффективность проводимой терапии и самостоятельно обращались в городскую СЭС с просьбой исключить отравление какими-либо ядами. Эпидемиологами исключались отравление ртутью и другими тяжелыми металлами и пестицидами, важной особенностью которой является отсутствие гиперкальциемии.

После выяснения санитарно-эпидемиологического анамнеза семеро больных были госпитализированы в нефрологическое отделение областной больницы (четверо из них переведены из других медицинских учреждений). Один из пострадавших, 65-летний мужчина, скончался 6 сентября 1999 года в одной из городских больниц от острого нарушения мозгового кровообращения на фоне высокой артериальной гипертензии и азотемии.

У 7 наблюдавшихся нами пациентов лабораторно были выявлены гиперкальциемия (общий кальций

3,4–3,8 ммоль/л), азотемия (креатинин 300–380 мкмоль/л) на фоне нормального диуреза или полиурии, гипокалиемия (калий плазмы крови 3,2–3,7 ммоль/л), нормоцитарная нормохромная анемия разной степени тяжести (табл. 1).

При УЗИ выявлялись диффузные изменения паренхимы печени, селезенки и почек, микролиты в почках. Всем больным был поставлен диагноз острого интерстициального нефрита. Серологически исключены ГЛПС и лептоспироз. Учитывая возможность отравления эргокальциферолом, начата соответствующая терапия: инфузия больших объемов физиологического раствора, диуретики, коррекция электролитных нарушений; назначен преднизолон в дозе 20 мг/сут. на 10–14 дней. На фоне лечения у 6 больных наблюдались быстрое улучшение самочувствия и нормализация лабораторных показателей. У одной пациентки 52 лет наблюдались повторные подъемы уровня кальция в крови до 3,4 ммоль/л. У нее длительное время не снижалась азотемия, наблюдались выраженная анемия и тяжелая неврологическая симптоматика, в связи с чем в этом случае проводился дифференциальный диагноз по поводу гиперкальциемии: исключались первичная патология паращитовидных желез, онкологическая патология, туберкулез и другие гранулематозы.

Клинические и лабораторные симптомы у больных с выявленной гиперкальциемией приведены в табл. 1.

Приводим историю болезни этой пациентки.

Больная К., 52 лет. В начале июля 1999 года отметила постепенно нарастающую общую слабость и слабость в ногах, бессонницу, головную боль, снижение аппетита, тошноту, боли в мышцах и костях, особенно ног,

Таблица 1  
Частота отдельных клинических и лабораторных симптомов интоксикации витамином D, наблюдавшейся у 7 больных

Симптомы	Кол-во больных
• лихорадка	5
• полиурия	4
• никтурия	7
• боли в поясничной области	5
• тошнота, рвота	7
• бессонница, нарушения сна	7
• миалгии	7
• боли в костях, зубях	7
• кожный зуд	3
• похудание на 8–15 кг за 1,5 месяца	7
• запоры по 5–10 дней	5
• артериальная гипертензия	7
• потеря сознания, судороги	1
• энцефалопатия полинейропатия	1
• азотемия (креатинин около 300 мкмоль/л)	7
• гиперкальциемия (общий Са сыворотки крови от 3,4 до 3,6 ммоль/л)	7
• гипокалиемия (до 3,7 ммоль/л)	5
• гипофосфатемия (до 0,7 ммоль/л)	2
• анемия различной степени выраженности	6
• диффузные изменения паренхимы почек по УЗИ	7
• микролиты в почках	2
• диффузные изменения печени и поджелудочной железы по УЗИ	5
• эрозия желудка в 12-перстной кишке	2

никтурию (до 5 мочеиспусканий за ночь) при диурезе около одного литра. Тогда же впервые повысилось артериальное давление до 180/100 мм рт. ст. Больная стала быстро худеть (за 1,5 мес. масса тела снизилась на 15 кг). Больная обратилась в поликлинику по месту жительства и в течение трех недель лечилась амбулаторно по поводу артериальной гипертензии. Получала гипотензивные препараты, ноотропы и витамины. Эффекта от лечения не было, состояние ухудшалось, и в конце августа пациентка была госпитализирована в городскую больницу. При госпитализации были выявлены повышение креатинина плазмы крови до 311 мкмоль/л и анемия. По поводу увеличения щитовидной железы была консультирована эндокринологом и ЛОР-онкологом. После определения уровня гормонов щитовидной железы, УЗИ узла щитовидной железы с цитологическим исследованием пунктата поставлен диагноз: диффузно-узловой зоб, эутиреоидное состояние. При ФГДС выявлен хронический гастрит с эрозиями антрального отдела желудка. Рентгенография костей нижних конечностей патологии не выявила.

Больная продолжала получать симптоматическую терапию, не имевшую, однако, эффекта.

В начале сентября была приглашена к нефрологу, поскольку у одного из ее родственников было заподозрено отравление витамином D. Больная подтвердила, что с середины мая 1999 года и она, и все ее заболевшие родственники употребляли в пищу растительное масло, приобретенное на птицеферме.

При исследовании уровня кальция в сыворотке крови было выявлено его значительное повышение – 3,54 ммоль/л.

Больная переведена в нефрологическое отделение Кировской областной больницы. При поступлении 13 сентября 1999 года: состояние средней тяжести, больная вялая, апатичная. Жалобы на головную боль, слабость и боли в мышцах и костях ног, судороги различных мышечных групп. Кожные покровы сухие, бледные, с желтоватым оттенком. В легких везикулярное дыхание, хрипов нет. Число дыханий 18 в минуту. Левая граница относительной сердечной тупости – по левой средне-ключичной линии, систолический шум на верхушке сердца. АД 165/100 мм рт. ст. Язык сухой, обложен грязно-желтым налетом. Живот мягкий, умеренно болезненный при пальпации в эпигастрии. Печень не увеличена. Почки не пальпируются. Диурез около 1 литра/сут.

Лабораторные данные: Hb 82 г/л, эр.  $2,65 \times 10^{12}$ /л, лейкоциты  $5,4 \times 10^9$ /л, СОЭ 25 мм/час. Общий белок 70,2 г/л, холестерин 5,8 ммоль/л, мочевиная кислота 496 мкмоль/л, АСТ 13 ед., АЛТ 10 ед., билирубин 6,2 ммоль/л, общий Са сыворотки крови 3,54 ммоль/л, ионизированный Са<sup>++</sup> 1,87 ммоль/л, К<sup>+</sup> плазмы крови 3,7 ммоль/л, хлориды – 99 ммоль/л, фосфор сыворотки 1,39 ммоль/л, Mg 0,95 ммоль/л. В общем анализе мочи: белок 0,33 г/л, лейкоциты до 16 в п/зр, эр. 0–4 в п/зр. Суточная экскреция белка 0,297 г. Относительная плотность мочи в пробе Зимницкого 1004–1007. Посев мочи стерильный.

УЗИ брюшной полости: диффузные изменения печени и поджелудочной железы – повышение эхогенности, зернистая структура. Почки расположены правильно, правая 100 × 50 мм, левая 103 × 47 мм, структура коркового слоя крупнозернистая, повышенной эхогенности, толщина его до 17 мм с обеих сторон,

чашечно-лоханочная система не расширена, конкрементов не выявлено. ЭКГ: ритм синусовый, 85 в мин, электрическая ось не отклонена, диффузные изменения миокарда желудочков. Консультация окулиста: диски зрительных нервов бледнее обычного, контуры четкие, артерии значительно сужены. Заключение: выраженная ангиопатия сетчатки обоих глаз. ЭМГ конечностей: признаки демиелинизирующей нейропатии средних и большеберцовых нервов. КТ головного мозга: признаков объемного процесса, демиелинизации не выявлено. Консультация невропатолога: вторичная энцефалопатия.

Диагностирован острый интерстициальный нефрит токсического генеза, возможно, вызванный интоксикацией витамином D. Начата соответствующая терапия: преднизолон в дозе 20 мг/сут, инфузионная терапия физиологическим раствором (1200–1800 мл/сут) в сочетании с фуросемидом (80 мг ежедневно). Назначен внутрь калия хлорид по 2 г/сут, в качестве гипотензивного – клофелин 0,000075 по 1/2 табл. 4 раза в день. Внутримышечно вводили миокальцик (кальцитонин) по 10,0 ЕД 15 инъекций, прозерин 0,05 % – 1,0 (10 инъекций), витамин В<sub>12</sub> – 10 инъекций по 500 г.

На фоне лечения наблюдалась очень медленная положительная динамика: через 2 месяца от начала лечения креатинин крови снизился до 211 мкмоль/л, уровень общего Са в сыворотке крови варьировал от 3,5 ммоль/л при поступлении до нормального (2,5 ммоль/л) в ходе лечения, причем в течение 4 месяцев наблюдались неоднократные подъемы Са до 3,4–2,9 ммоль/л. Сохранялась нормохромная нормоцитарная анемия, оставались боли и слабость в ногах.

Повторное повышение уровня Са в сыворотке крови потребовало исключения других причин гиперкальциемии. Проводилось ЯМР-томография паращитовидных желез, увеличения которых не выявлено. Уровень щелочной фосфатазы в сыворотке крови был нормальным. Признаков остеодистрофии рентгенологически не выявлено, что позволило отвергнуть предположение о первичной патологии паращитовидных желез. Больная была консультирована гематологом, который высказался в пользу токсического поражения костного мозга. Данных за миеломную болезнь не выявлено. По данным ФГДС, ректороманоскопии, УЗИ брюшной полости, обследования гинеколога и ФЛГ исключены онкологическая патология и туберкулез как возможные причины гиперкальциемии. Таким образом, было решено продолжать терапию в прежнем объеме, после двух месяцев лечения доза преднизолона была постепенно снижена с 20 до 10 и далее до 7,5 мг/сут. Через 2,5 месяца от начала лечения уровень Са в сыворотке крови все еще составлял 2,9 ммоль/л, креатинина – 211 мкмоль/л. Через 7 месяцев от начала терапии на фоне дозы преднизолона 7,5 мг/сут уровень Са в сыворотке крови снизился до нормы (2,5 ммоль/л), креатинина – до 150 мкмоль/л. Значительно улучшилось самочувствие, уменьшилась слабость в конечностях, нормализовалось артериальное давление.

Таким образом, особенностью данного наблюдения является крайне медленная регрессия заболевания с волнообразным повышением уровня Са в сыворотке крови на фоне лечения, что потребовало проведения дифференциальной диагностики всех состояний, вызы-

вающих гиперкальциемию. Весьма вероятно, что столь затяжная, хотя и волнообразная гиперкальциемия, была обусловлена значительной кумуляцией витамина D в организме. Длительное лечение преднизолоном способствовало к нормализации уровня Са в крови и значительному улучшению функции почек.

К сожалению, технические препятствия не позволили определить содержание витамина D в крови у этой пациентки, как и у других наблюдавшихся нами больных не удалось определить его и в употреблявшемся ими растительном масле. Диагноз основывался главным образом на характерных санитарно-эпидемиологических особенностях: одновременное появление клинических симптомов интоксикации у всех лиц, употреблявших растительное масло, приобретенное на птицеферме, а также у их домашних животных. Он подтверждался такими типичными клинико-лабораторными признаками гипервитаминоза D: изнуряющая рвота, не соответствующая уровню азотемии; выраженные миалгии и оссалгии, запоры, высокая и стойкая артериальная гипертензия, никтурия (при нормальном диурезе или полиурии), резкое снижение концентрационной и азотвыделительной функции почек, значительная гиперкальциемия при нормо- или гипофосфатемии в условиях почечной недостаточности. Положительная динамика на фоне соответствующей терапии также подтверждает диагноз интоксикации витамином D.

У всех больных через 7 месяцев от начала лечения сохранялось снижение концентрационной функции почек, а у одной из них оставалось снижение и азотвыделительной функции. Во всех случаях выявлялись диффузные изменения паренхимы почек по данным УЗИ, у 2 больных обнаружены микролиты в почках, что свидетельствует о тяжести поражения почек, и по-видимому, о хронизации интерстициального нефрита. Динамическое наблюдение за данной группой больных продолжается.

### Литература

1. Бренлер Б.М., Хостеттер Т.Х. Тубулоинтерстициальные заболевания почек; Внутренние болезни. Под ред. Е. Броунвальда. М., 1995; 6: 346–354.
2. Ветчинин В.В., Комтанцев Н.Ф., Кирсенко В.В. и др. Отравление витамином D, напоминающее эпидемиологический процесс. Врачебное дело, 1988; 1: 102–104.
3. Вулло И.И., Дмитриев А.П. Вспышка редкой пищевой интоксикации. Вопросы питания. 1994; 5: 19–20.
4. Ермоленко В.М., Спиричев В.Б., Рождественская Г.М. Хроническая интоксикация витамином D. Тер. архив. 1984; 56; 7: 120–125.
5. Рыбакова Н.А., Лимин Б.В., Лесникова Л.Б., Кузнецова И.А. и др. О пищевом отравлении концентратом витамина D. Здравоохранение Российской Федерации. 1993; 2: 20–21.
6. Ставская В.В., Антоненко Е.П., Никогосян Ю.А., Рябухина В.А. и др. Клинические особенности гипервитаминоза D. «Нефрология», 1997; 1; 53–358.