

Варианты поражения почек у больных множественной миеломой

(клинические наблюдения)

Т.Г. Шеховцева, М.А. Долинная

Запорожский государственный медицинский университет, Украина

Variants of renal damage in patients with multiple myeloma

(clinical observations)

T.G. Shehovtseva, M.A. Dolinnaya

Zaporozhye State Medical University, Ukraine

Ключевые слова: множественная миелома, поражение почек, цилиндр-нефропатия, амилоидоз почек

В статье представлены 3 клинических варианта поражения почек у больных множественной миеломой. Отмечены трудности диагностики данного заболевания.

The article presents three clinical variants of renal damage in patients with multiple myeloma. Difficulties in the disease diagnostics are specified.

Key words: multiple myeloma, renal damage, cast-nephropathy, renal amyloidosis

Поражение почек может выступать как первое или единственное проявление множественной миеломы (ММ) [7]. Типичным вариантом поражения почек при ММ является миеломная цилиндр-нефропатия (cast-нефропатия). Цилиндр-нефропатия встречается у 30-65 % больных и лидирует среди причин развития почечной недостаточности (ПН), которая носит характер быстро прогрессирующей, а в 10 % случаев дебютирует тяжелой уремией [2, 3].

Главным звеном в патогенезе цилиндр-нефропатии является секреция плазматическими клетками моноклональных легких цепей (белка Бенс-Джонса), которые вследствие низкой молекулярной массы легко проходят через неповрежденные базальные мембраны клубочков в канальцы. При превышении реабсорбционной способности проксимального отдела канальцев легкие цепи достигают дистальных канальцев, где связываются с белком Тамма-Хорсфолла и образуют белковые цилиндры, которые приводят к внутриканальцевой обструкции и утечке содержимого канальцев в интерстиций. Этот процесс сопровождается миграцией макрофагов и Т-лимфоцитов с последующей выработкой цитокинов, индуцирующих тубулоинтерстициальное

воспаление и фиброз, который развивается чрезвычайно быстро, в течение 2-3 месяцев [4, 6].

Примером цилиндр-нефропатии служат следующие клинические наблюдения.

Случай 1. Пациентка В., 56 лет, пенсионерка. В течение последних 10 лет работала на вредном производстве, ежегодно проходила медицинские осмотры, анализы крови и мочи были нормальными. С сентября 2009 года без видимой причины появились субфебрильная температура, быстрая утомляемость, недомогание, снижение аппетита. При обследовании в анализах мочи впервые выявлена протенурия 1-2 г/л, общий анализ и биохимические показатели крови были в норме. По данным УЗИ и КТ диагностирован поликистоз почек и печени. В декабре присоединилась тошнота, обнаружены анемия (Hb – 110 г/л), увеличение СОЭ – 42 мм/час, повышение креатинина крови – 498 мкмоль/л. К январю 2010 года состояние пациентки значительно ухудшилось: появились разлитые головные боли, сухость во рту, жажда, никтурия, мучительная тошнота и рвота, значительное снижение веса. В феврале при обследовании в условиях нефрологического отделения областной клинической больницы выявлен уровень креатинина крови

Адрес для переписки: Шеховцева Т.Г.

69035, г. Запорожье, проспект Маяковского, 26, ЗГМУ, кафедра внутренних болезней 3

e-mail: mdolinnaya@yandex.ru

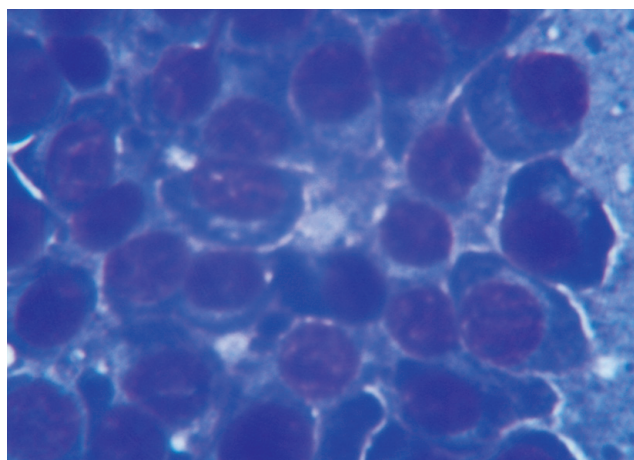


Рис. 1. Мазок костного мозга пациентки В. Инфильтрация костного мозга плазматическими клетками. Гематоксилин-эозин. X1000

– 684 мкмоль/л (скорость клубочковой фильтрации составила 11,7 мл/мин), общий белок – 79 г/л, альбумин – 41 г/л, калий – 5,7 ммоль/л, кальций – 2,8 ммоль/л, фосфор – 1,4 ммоль/л, IgM – 0,14 г/л (N 0,4-2,3), IgA – 0,59 г/л (N 0,7-4), IgG – 7,03 г/л (N 7-16); суточная протеинурия – 2,0 г/л.

Совокупность таких признаков, как интоксикация, предшествовавшая развитию ПН, субфебрильная температура, субнефротическая протеинурия, быстрое (в течение двух месяцев) нарастание ПН, гиперкальциемия, увеличение СОЭ, позволили заподозрить у больной ММ, несмотря на нормальный белковый спектр крови, отсутствие оссалгического синдрома, а также наличие поликистоза почек, который также мог вызвать развитие ПН.

При дополнительном исследовании в моче обнаружен белок Бенс-Джонса, на краниограмме – очаги деструкции костей свода черепа различного диаметра, а в стерильном пунктате – 82 % плазматических клеток (рис. 1), часть из которых – двуядерные. Таким образом, выявленные изменения в миелограмме подтвердили ММ.

Больная переведена в гематологическое отделение, где проводилась терапия по схеме M1, в результате которой к марту 2010 года снизилась протеинурия (0,33 г/л), нормализовалась СОЭ, восстановилась функция почек (креатинин крови – 68 мкмоль/л).

Протеинурия в данном случае обусловлена не экскрецией альбумина, а выделением парапротеина, при этом в крови не определялся М-градиент, поскольку весь моноклональный парапротеин выводился почками, что характерно для миеломы Бенс-Джонса.

Особенностью данного случая является развитие острого почечного повреждения (ОПП) в дебюте ММ и восстановление функции почек после химиотерапии, что делает наиболее вероятным предположение о цилиндр-нефропатии как о субстрате

ОПП. Выполнение биопсии почки для подтверждения этого предположения представляется нецелесообразным, так как в связи с хорошим эффектом уже проведенного лечения морфологические данные вряд ли повлияют на тактику дальнейшего ведения больной.

Случай 2. Пациент М., 49 лет, в декабре 2011 года перенес проксимальную субтотальную резекцию желудка в связи с недифференцированным раком (St3 T3 N1 M0), по поводу чего получил курс адъювантной химиотерапии. С мая 2013 года отметил ухудшение состояния в виде нарастания общей слабости, утомляемости, усиления одышки и появления боли в грудной клетке. При обследовании обнаружены глубокая анемия (Hb – 47 г/л), увеличение СОЭ (78 мм/час), протеинурия нефротического уровня (5,28 г/сут), повышение креатинина крови (516 мкмоль/л), высокий общий белок (140 г/л) при нормальном уровне альбумина (43 %) и определен М-градиент (32%). На рентгенограмме в области свода черепа и ребер выявлены дефекты различного диаметра, местами сливного характера (рис. 2), по данным миелограммы – 71 % анаплазированных плазматических клеток (рис. 3). Биопсия почки не проводилась ввиду наличия тромбоцитопении и тяжести состояния пациента. После консультации гематолога сформулирован диагноз: миеломная болезнь 3б ст. Больной был переведен в гематологическое отделение, где в течение месяца проводилась химиотерапия по программе VID, в результате которой снизились общий белок (96 г/л), креатинин сыворотки крови (280 мкмоль/л), протеинурия (2,31 г/сут.).

Приведенное наблюдение, вероятнее всего, является примером протеинурии «переполнения», т.к., несмотря на высокую протеинурию, у пациента не развилась гипоальбуминемия, гипопроteinемия

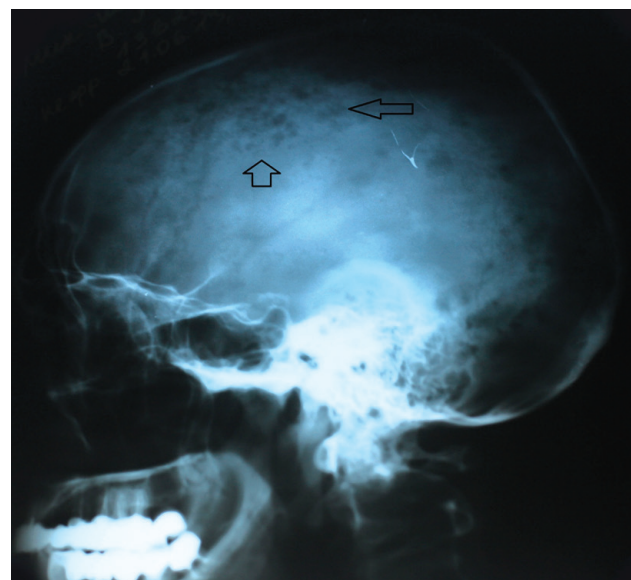


Рис. 2. Боковая краниограмма пациента М. В области свода черепа дефекты различного диаметра, местами сливного характера.

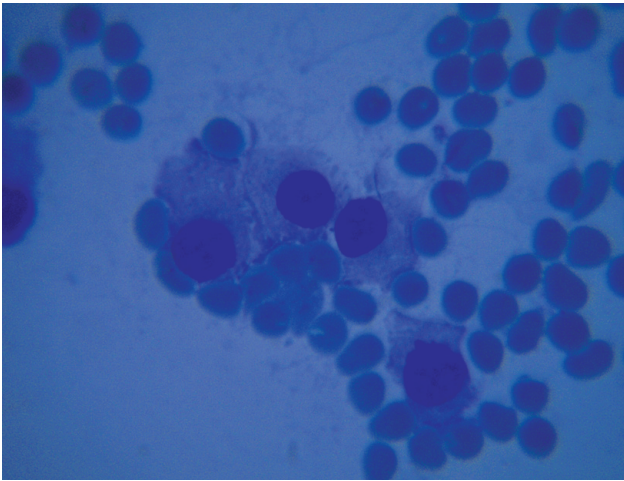


Рис. 3. Мазок костного мозга пациентки С. В центре мазка – двуядерная миеломная клетка. Гематоксилин-эозин. X1000.

и, следовательно, нефротический синдром (НС). Можно объяснить это тем, что весь белок, содержащийся в моче, был представлен легкими цепями иммуноглобулинов, которые секретировались в кровь моноклоном плазматических клеток и выводились с мочой.

AL-амилоидоз развивается при ММ в 5-15 % случаев [5]. Отложение амилоида объясняют способностью определенных легких цепей (чаще L-типа) приобретать «складчатую» (фибрилярную) конфигурацию и формировать амилоидные фибриллы. При отложении последних в капиллярах клубочков формируется НС, появление которого (с большой протеинурией, гипоальбуминемией, отеками) при ММ почти всегда является следствием развития амилоидоза почек [5, 8]. В рамках ММ НС также возможен при криоглобулинемическом гломерулонефрите (ГН), ГН с организованными микротубулярными депозитами моноклональных иммуноглобулинов (GOMMID), болезни отложения моноклональных иммуноглобулинов (MIDD), пролиферативном ГН с депозитами моноклональных иммуноглобулинов [6].

Сложности диагностики AL-амилоидоза с поражением сердца и почек представлены в следующем наблюдении.

Случай 3. Пациентка С., 48 лет, с осени 2010 года без видимой причины стала отмечать одышку при незначительной физической нагрузке, боли в грудном отделе позвоночника, значимую потерю в весе, с февраля 2011 года – отеки ног. С июня одышка стала нарастать, в анализах мочи обнаружена высокая протеинурия, в связи с чем госпитализирована в нефрологическое отделение. При объективном обследовании определялись отеки голеней и стоп, выраженная болезненность грудного отдела позвоночника, смещение левой границы относительной сердечной тупости до передней подмышечной линии, тахикардия и глухость сердечных тонов, АД

80/60 мм рт.ст. В крови – умеренная гипохромная анемия, гипопротенемия (53 г/л), гипоальбуминемия (29 г/л), креатинин крови – 137 мкмоль/л, в моче – протеинурия нефротического уровня (6,6 г/сутки), на ЭКГ – снижение вольтажа, комплекс QS в V1-3 (рис. 3), по данным ЭхоКГ – дилатация полостей предсердий, концентрическая гипертрофия миокарда левого желудочка (МЖП 1,77 см, ЗСЛЖ 1,72 см), систолическая дисфункция.

Сочетание НС с кардиомегалией и оссалгией навели, в первую очередь, на мысль о ММ, AL-амилоидозе. При дополнительном исследовании в стерильном пунктате обнаружено 59 % атипичных плазматических клеток.

Планировалось проведение биопсии почки, от которой пациентка отказалась. Больная переведена в гематологическое отделение с диагнозом – ММ 2б ст., где начата терапия лейкераном и медролом, в результате которой отмечено снижение уровня креатинина крови (110 мкмоль/л), уменьшение протеинурии (1,32 г/сут.).

У пациентки С. на ЭКГ были инфарктоподобные изменения, которые трактовались как постинфарктный кардиосклероз. При этом отсутствовали рубцовые изменения на ЭхоКГ (отсутствие зон гипо- и акинезии). Амилоид, отложившийся в толще миокарда, не обладает такими «электрическими» свойствами кардиомиоцитов, как возбудимость и проводимость, поэтому он «имитирует» рубцовую ткань. По данным ЭхоКГ определяется характерная для амилоидоза сердца псевдогипертрофия не за счет увеличенной массы миокарда, а за счет пропитывания ее амилоидом. Данные ЭКГ и ЭхоКГ с большой долей вероятности позволяют предполагать AL-амилоидоз (амилоидную кардиомиопатию), а присутствующий НС – амилоидную нефропатию у пациентки С.

Вариант нефропатии необходимо установить в дебюте заболевания, т.к. это может определять тактику терапии. Единственным достоверным методом, позволяющим определить вариант поражения почек при ММ, является биопсия почки, которая потенциально опасна из-за склонности пациентов к кровоточивости. Обратимость ПН при ММ является более важным прогностическим фактором вы-

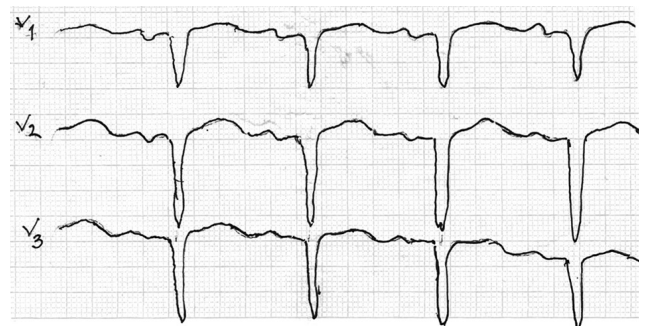


Рис. 4. ЭКГ пациентки С. (случай 3).

живаемости, чем ответ на полихимиотерапию [9], поэтому необходимо диагностировать поражение почек на ранних стадиях.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Литература

1. *Андреева Н.Е., Балакирева Н.В.* Паранепротеинемические гемобластозы: множественная миелома, макроглобулинемия Вальденстрема, болезнь тяжелых цепей / Под ред. А.И. Воробьева. Тверь. Триада, 2003. 88 с.
2. *Бирюкова Л.С., Володяева Е.Б., Фетисова Е.В.* Острая и хроническая почечная недостаточность у больных миеломной болезнью // Тер. арх. 1999. №7. С. 58-63.
3. *Бирюкова Л.С., Тангаева М.А., Тимохов В.С. и др.* Комплексная терапия хронической почечной недостаточности у больных миеломной болезнью // Нефрол. и диал. 2002. №2. С. 98-106.
4. *Горчакова С.В., Рехтина И.Г.* Современные представления о патогенезе миеломной нефропатии // Гематология и трансфузиология. 2008. №4. С. 20-24.
5. *Захарова Е.В.* Системный амилоидоз: диагноз, дифференциальный диагноз и лечения // Леч. врач. 2004. №3. С. 60-64.
6. *Захарова Е.В., Столяревич Е.С., Виноградова О.В. и др.* Поражение почек при лимфоплазмозитарных заболеваниях // Нефрол. и диал. 2009. №2. С. 68-93.
7. *Мухин И.А.* Клинические разборы / Мухин И.А. [2-е изд.]. Т.2. М. Литера, 2009. 448 с.
8. *Ребров Б.А., Бондарева Е.А.* Клинико-патогенетические подходы к диагностике миеломной нефропатии // Укр. ж. нефрології та діалізу. 2009. №4 (24). С. 41-47.
9. *Ребров Б.А., Строило Н.Г., Реброва О.А., Бондарева Е.А.* Современные подходы к лечению миеломной нефропатии (обзор литературы) // Укр. ж. нефрології та діалізу. 2010. №1 (25). С. 57-64.
10. *Шеховцева Т.Г., Мосол О.О., Свєтліченко Т.Г. и др.* Особливості перебігу мієломної нефропатії // Актуальні проблеми нефрології: збірник наукових праць (випуск 6). 2001. С. 114-116.

Дата получения статьи: 04.04.2014
Дата принятия к печати: 30.05.2014