

Поражения почек при лимфоплазматических заболеваниях

(Обзор литературы и клинические наблюдения)

Е.В. Захарова^{1,2}, Е.С. Столяревич^{1,3}, О.В. Виноградова², А.Б. Тареева², Т.А. Макарова², Н.А. Михайлова², Е.И. Ипатьева², Е.И. Тареева², А.В. Шубина², М.Л. Бисикало³, И.И. Трапезина³

¹ Кафедра нефрологии ФПДО МГМСУ,

² Московская городская клиническая больница имени С.П. Боткина,

³ Московская городская клиническая больница № 52

Kidney involvement in lymphoplasmacytic disorders

Review and case presentations

E.V. Zakharova, E.S. Stoljarevich, O.V. Vinogradova, A.B. Tareeva, T.A. Makarova, N.A. Mikhaylova, E.I. Ipatjeva, E.I. Tareeva, A.V. Shubina, M.L. Bisikalo, I.I. Trapessina

Ключевые слова: плазматочные дискразии, злокачественные заболевания лимфоидной ткани, гломерулопатии, тубулопатии, моноклональные белки, криоглобулины, биопсия почки.

В статье представлен обзор литературы по вопросам патогенеза и клинико-морфологических характеристик различных вариантов почечной патологии при злокачественных заболеваниях лимфоидной ткани и плазматочных дискразиях. Приведено 11 случаев с описанием клинико-иммунологических данных и морфологическими иллюстрациями: поражения почек при множественной миеломе, первичном амилоидозе, болезни отложения тяжелых цепей, хроническом В-клеточном лимфолейкозе, В-клеточной лимфоме, болезни Ходжкина. Описан также редкий случай пролиферативного гломерулонефрита с моноклональными депозитами иммуноглобулина А. Представлен анализ клинических и морфологических вариантов поражений почек у 120 больных с лимфоплазматическими заболеваниями, наблюдавшихся в нефрологическом отделении городской клинической больницы имени С.П. Боткина в период с 1994 по 2008 гг.

The review concerns pathogenetic mechanisms and clinical and morphological characteristics of different types of kidney involvement in malignant diseases of lymphoid tissue and plasma cell dyscrasias. We present 11 cases which illustrate kidney damage in multiple myeloma, primary amyloidosis, heavy chain deposition disease, B-cells chronic lymphocytic leukemia, non-Hodgkin lymphoma, Hodgkin's disease and a rare case of proliferative glomerulonephritis with monoclonal IgA deposition. We also report clinical and morphological data of 120 patients with renal involvement associated with lymphoplasmacytic disorders treated in our center during the last 14 years.

Список сокращений

АГ – артериальная гипертензия
БМИ – болезнь минимальных изменений
ГБМ – гломерулярная базальная мембрана
ДПГН – диффузный пролиферативный гломеруло-нефрит
ИГ (Ig) – иммуноглобулины
ИФ – иммунофлуоресцентное исследование
ИХ – иммунохимическое исследование
КГН – криоглобулинемический нефрит
ЛПЗ – лимфоплазматические заболевания
ЛЦ – легкие цепи
ММ – множественная миелома

МН – мембранозная нефропатия
МПГН – мембранопрлиферативный гломеруло-нефрит
НС – нефротический синдром
НХЛ – неходжкинские лимфомы
ОПН – острая почечная недостаточность
ПКД – плазматочные дискразии
СМ – световая микроскопия
ТЦ – тяжелые цепи
ФСГС – фокальный сегментарный гломерулосклероз
ХЛЛ – хронический лимфолейкоз
ХПН – хроническая почечная недостаточность
ХТ – химиотерапия

Адрес для переписки: 125284, г. Москва, 2-й Боткинский проезд, д. 5, корп. 20, отд. нефрологии
Телефон: +7 (495) 945-97-96. Е.В. Захарова
E-mail: belena.zakharova@gmail.com

ЭКГН – экстракапиллярный гломерулонефрит
 ЭМ – электронная микроскопия
 MGUS – моноклональная гаммапатия неопределенного значения
 HCDD – болезнь отложения тяжелых цепей
 LCDD – болезнь отложения легких цепей
 LHCDD – болезнь отложения легких и тяжелых цепей
 MIDD – болезнь отложения моноклональных иммуноглобулинов

Введение

Спектр лимфоплазматических заболеваний чрезвычайно широк, поражения почек встречаются с различной частотой, отличаются значительной гетерогенностью и в ряде случаев могут доминировать в клинической картине. Многие варианты нефропатий имеют общие патогенетические черты, но при этом их клинико-морфологические проявления варьируют в зависимости от особенностей основного заболевания. Так cast-нефропатия характерна преимущественно для множественной миеломы, в то время как AL-амилоидоз и болезнь отложения моноклональных легких цепей чаще наблюдаются как самостоятельный вариант плазматочной дискразии. При этом все три варианта обусловлены воздействием патологических легких цепей и иногда могут встречаться в различных сочетаниях у одного и того же пациента. И напротив, при различном патогенезе поражения почек могут иметь сходные клинико-морфологические проявления, примером чего является AA-амилоидоз при болезни Ходжкина и AL-амилоидоз в рамках плазматочных дискразий. В связи с этим, прежде чем рассматривать отдельные типы поражения почек, необходимо охарактеризовать лимфоплазматические заболевания в целом и рассмотреть патогенетические механизмы почечного повреждения.

Злокачественные лимфоидные заболевания

Классификация злокачественных заболеваний лимфоидной ткани последовательно модифицировалась в течение XX века. Различали лейкозы и лимфомы, выделяли острый и хронический лейкоз. Острый лейкоз обычно рассматривался как ассоциированный с бластными клетками, при внедрении цитохимических исследований стало возможным различать миелоидные злокачественные заболевания и острый лейкоз, связанный с лимфоидными клетками, который, в свою очередь, подразделяли на основании иммунологических и цитогенетических различий. Хронический лейкоз (ХЛ) также подразделяли на лимфоидный и миелоидный, согласно морфологическим характеристикам, и разграничивали различные его варианты. Уже в начале XX века, на основании присутствия гигантских клеток Штернберга-Рид, выделяли болезнь (лимфому) Ходжкина и неходжкинские лимфомы (НХЛ). В 50-е годы применялась классификация НХЛ, основанная на размерах, форме и особенностях роста клеток, затем были разработаны классификации на основе иммунологических различий. В последние десятилетия достижения

в области иммунологии и цитогенетики привели к идентификации некоторых ранее не известных типов лимфом и к значительному изменению классификационной системы [16].

Классификация лимфоидных злокачественных новообразований ВОЗ основана на морфологических, клинических, иммунологических и генетических данных и, с одной стороны, объединяет хронические лимфолейкозы и неходжкинские лимфомы, с другой стороны – выделяет более тридцати вариантов заболеваний, исходящих из клеток лимфоидного ряда и относящихся к В-клеточной или Т-клеточной патологии либо к ходжкинским лимфомам. В табл. 1 представлены варианты, встречающиеся с частотой $\geq 1\%$ [42].

Плазматочные дискразии

Плазматочные заболевания представляют группу неопластических заболеваний, тесно связанных между собой, поскольку они происходят из общих предшественников в последовательности клеточных поколений В-лимфоцитов. Эти клетки обычно морфологически представляют собой плазматиты (дифференцированные В-лимфоциты), но могут также иметь лимфоплазматическую морфологию. С учетом этой морфологической общности логичным представляется объединение злокачественных лимфоидных заболеваний и плазматочных заболеваний понятием лимфоплазматические заболевания (ЛПЗ). Тем более что некоторые из них, а именно лимфоплазматическая лимфома/макроглобулинемия Вальденстрема и плазматочная миелома/плазматитомы, согласно классификации ВОЗ, входят как в группу зрелых (периферических) злокачественных В-клеточных новообразований (табл. 1), так и в группу плазматочных заболеваний (табл. 2) [61].

В литературе встречается множество синонимов термина «плазматочные заболевания» – моноклональные гаммапатии, парапротеинемии, диспротеинемии, иммуносекреторные заболевания и плазматочные дискразии. Термин «дискразия» (от греческого дис+кразис) появился в XIV веке и применялся для обозначения различных заболеваний с нарушением соотношения основных жидкостей в организме («крови, флегмы, черной желчи и светлой желчи») в соответствии со средневековыми представлениями. В настоящее время «дискразия» означает патологическое состояние, сопряженное с нарушением состава крови [32]. В дальнейшем мы будем использовать для плазматочных заболеваний принятый в международной литературе термин плазматочные дискразии (ПКД).

ПКД характеризуются неконтролируемой пролиферацией и нарушением функции одного клона клеток, что сопровождается продукцией аномальных по количеству и/или качеству моноклональных белков – иммуноглобулинов (ИГ), свободных легких цепей (ЛЦ), тяжелых цепей (ТЦ) или их фрагментов [24, 61, 85].

Согласно классификации ВОЗ (табл. 2) к ПКД относятся как злокачественные (плазматочная/множественная миелома, родственные ей состояния и

Таблица 1

Классификация злокачественных лимфоидных заболеваний ВОЗ [42]

В-клеточные новообразования	Т-клеточные новообразования	Ходжкинская лимфома (болезнь Ходжкина)
Новообразования из предшественников В-клеток – В-лимфобластная лейкоemia/лимфома из клеток-предшественников – Острая лимфобластная лейкоemia из клеток-предшественников	Новообразования из предшественников Т-клеток – Т-лимфобластная лимфома/лейкемия из клеток-предшественников – Острая лимфобластная лейкоemia из клеток-предшественников	– Нодулярная, преимущественно лимфоцитарная ходжкинская лимфома
Зрелые (периферические) В-клеточные новообразования – В-клеточная хроническая лимфоцитарная лейкоemia/мелкоклеточная лимфоцитарная лимфома – В-клеточная пролимфоцитарная лейкоemia – Лимфоплазматическая лимфома/макроглобулинемия Вальденстрема – В-клеточная лимфома маргинальной зоны селезенки – Волосатоклеточная лейкоemia – Плазматическая миелома/плазмацитомы – Экстранодальная В-клеточная лимфома маргинальной зоны MALT-типа – В-клеточная лимфома маргинальной зоны лимфоузлов – Фолликулярная лимфома – Лимфома мантйных клеток – Диффузная крупноклеточная В-лимфома – Медиастинальная (тимическая) крупноклеточная В-лимфома – Лимфома в виде экссудата – Лимфома Беркитта	Зрелые (периферические) Т-клеточные новообразования – Т-клеточная пролимфоцитарная лейкоemia – Т-крупноклеточная лимфоцитарная лейкоemia из гранулосодержащих клеток – Агрессивная НК-клеточная лейкоemia – Т-клеточная лимфома/лейкемия взрослых (HTLV-1+) – Экстранодальная НК/Т-клеточная лимфома носовых пазух – Энтеропатическая Т-клеточная лимфома – Гепатолиенальная $\gamma\delta$ Т-клеточная лимфома – Подкожная паникулитоподобная Т-клеточная лимфома – Бластная НК-клеточная лимфома – Грибовидный микоз/синдром Сезари – Анапластическая крупноклеточная лимфома – Периферическая Т-клеточная лимфома – Антииммуобластная Т-клеточная лимфома	– Классическая ходжкинская лимфома – ходжкинская лимфома с нодулярным склерозом – Классическая ходжкинская лимфома, богатая лимфоцитами – Смешанно-клеточная ходжкинская лимфома – Ходжкинская лимфома, лимфоцитарное истечение

Таблица 2

Классификация плазматических новообразований ВОЗ [40]

Плазматическая миелома (множественная миелома)
Моноклональная гаммапатия неопределенного значения (MGUS)
Варианты плазматической миеломы: – Вялотекущая миелома – Тлеющая миелома – Остеосклеротическая миелома (POEMS) – Плазматическая лейкоemia – Несекретирующая миелома
Плазмацитомы: – Солитарная плазмацитомы кости – Экстрamedулярная плазмацитомы
Макроглобулинемия Вальденстрема (иммуноцитомы)
Болезнь тяжелых цепей (HCD): – γ -HCD – μ -HCD – α -HCD
– Первичный амилоидоз – Болезни отложения легких и тяжелых цепей

лимфоплазматическая лимфома), так и незлокачественные (MGUS-моноклональная гаммапатия неопределенного значения, первичный амилоидоз и др.) заболевания [40]. В настоящее время MGUS рассматривается как «предзлокачественное состояние», показано, что у 25% больных с MGUS впоследствии, в сроки от 10 до 20 лет, развиваются множественная мие-

лома (ММ) и другие ЛПЗ. Наибольшая вероятность эволюции MGUS в злокачественную форму отмечена у пациентов старшего возраста при парапротеинемии IgA и IgM с относительно высоким содержанием патологического белка. Разграничение ММ, бессимптомной миеломы (тлеющей и вялотекущей) и MGUS основано на ряде критериев: уровень М-градиента, содержание плазматических клеток (ПК) в костном мозге, наличие специфических органных и тканевых повреждений (табл. 3). Под MGUS понимается умеренная парапротеинемия, выявляемая в отсутствии гематологических признаков злокачественного В-клеточного заболевания и органных поражений (амилоидоза, болезни отложения моноклональных иммуноглобулинов) [25, 40, 98].

Общая характеристика поражений почек при ЛПЗ

Симптомы почечной патологии могут предшествовать установлению диагноза ЛПЗ, выявляться одновременно с ним или в более поздние сроки [28]. Клинико-морфологические проявления поражения почек определяются различными механизмами повреждения: локализацией опухолевых масс, экспансией злокачественных клеток, последствиями отложения в тканях секретируемых В-клонами парапротеинов (моноклональных белков/М-градиента), секрецией гормонов, цитокинов, факторов роста, метаболическими, водно-электролитными, коагуляционными

Таблица 3

**Диагностические критерии MGUS, бессимптомной
и множественной миеломы [25, 99]**

	MGUS	Тлеющая миелома	Вялотекущая миелома	Множественная миелома
Моноклональный белок (г/дл)	IgG <3,5 IgA <2	IgG >3,5 IgA >2	IgG 3,5–7 IgA 2–5	IgG >3,5 IgA >2
Плазмацитоз	<10%	10–30%	>30%	>30%
Белок Бенс-Джонса в моче	±	±	±	есть (50% случаев)
Снижение уровня нормальных ИГ	–	±	±	есть
Органные поражения:				
– литические повреждения костей	нет	нет	≤3 без переломов	есть
– анемия: Hb <10 г/дл	нет	нет	нет	есть (66% случаев)
– почечная дисфункция	нет	нет	нет	есть (30% случаев)
– гиперкальциемия >2,75 ммоль/л	нет	нет	нет	есть (30% случаев)
– другие проявления (гипервискозный синдром, амилоидоз, рецидивирующие бактериальные инфекции)	нет	нет	нет	часто

нарушениями, инфекционными осложнениями и осложнениями терапии [44, 64, 70, 84]. В патологический процесс вовлекаются мочевые пути, почечные артерии и вены и компоненты почечной паренхимы – внутрипочечные сосуды, интерстиций, канальцы и клубочки, причем иногда одновременно (табл. 4–6).

Наибольшую трудность представляет понимание патогенеза и дифференциальная диагностика нефропатий с преимущественным поражением клубочков. Большинство вариантов гломерулярных повреждений обусловлено воздействием парапротеинов и соответственно развивается при ПКД, гораздо реже парапротеинемические гломерулопатии возникают при злокачественных лимфоидных заболеваниях (в таких случаях поражение обычно обусловлено криоглобулинемией). Показано, что в 18% случаев основным заболеванием при парапротеинемиях является ММ, в 16% – бессимптомная миелома и плазмацитомы, в 11% – первичный амилоидоз, в 51% случаев – MGUS. На долю злокачественных лимфоидных заболеваний приходится лишь 4% случаев.

Патогенетическая роль секретируемых В-клетками моноклональных белков подтверждается тем фактом, что одни и те же клубочковые повреждения могут развиваться как при злокачественных лимфо- и плазматочечных заболеваниях, так и при незлокачественных ПКД. Во многих случаях именно тяжесть поражения почек (а иногда и других органов), а не наличие гемопатии определяет клиническую картину. Клоны В-клеток могут быть очень небольшими, продуцируемые ими аномальные белки могут не определяться в сыворотке и моче вследствие низкого уровня секреции или быстрой «утилизации» в тканях, но их воздействие проявляется выраженными системными эффектами парапротеинемии: AL-амилоидоз, синдромом Фанкони, криоглобулинемическими повреждениями. В таких случаях говорят об ЛПЗ с так называемыми «опасными малыми В-клонами».

В редких случаях при злокачественных лимфоидных заболеваниях возможно развитие гломерулонефрита без парапротеинемии и криоглобулинемии, патогенез поражения почек в этих случаях рассматривается в рамках аутоиммунного повреждения либо воздействия цитокинов [25, 84, 85, 99].

Таблица 4

**Почечные осложнения лимфоплазматических
заболеваний без гломерулопатий [84]**

– Тубулопатии (cast-нефропатия и синдром Фанкони)
– Инфильтрация паренхимы почек
– Тромбоз почечных вен, компрессия почечных артерий и вен опухолевыми массами
– Обструктивная нефропатия (нефролитиаз, компрессия мочеточников опухолевыми массами, папиллярный некроз, нейрогенный мочевого пузыря при поражении спинного мозга)
– Гиперкальциемия (резорбция кости), нефрокальциноз
– Уратная нефропатия (спонтанная либо в результате химиотерапии – синдром лизиса опухоли)
– Водно-электролитные расстройства
– Гемолиз, ДВС-синдром и гипервискозный синдром (крайне высокий уровень моноклональных белков в крови)
– Тромботическая микроангиопатия и мезангиолизис
– Радиационные повреждения
– Повреждения, индуцированные лекарственной терапией
– Сепсис

С учетом вышеизложенного неудивительно, что спектр гломерулярной патологии, наблюдаемой при ЛПЗ, включает множество вариантов. С различной частотой выявляются: амилоидоз, болезни отложения моноклональных ИГ (MIDD), иммунотактоидный гломерулонефрит, мембранозная нефропатия (МН), криоглобулинемический гломерулонефрит (КГН), мембрано-пролиферативный гломерулонефрит (МПГН) и другие пролиферативные гломерулонефриты, экстракапиллярный гломерулонефрит (ЭКГН), IgA-нефропатия, болезнь минимальных изменений (БМИ), фокально-сегментарный гломерулосклероз (ФСГ) (табл. 5 и 6) [64, 66, 84, 91]. Дифференциальная диагностика этих вариантов требует морфологического исследования с применением не только световой микроскопии (СМ), но и иммунофлюоресцентного исследования (ИФ) и электронной микроскопии (ЭМ). Нередко лишь оценка комбинации изменений, выявляемых при всех трех методах исследования, позволяет установить диагноз, особенно в случаях, когда поражение почек выступает как первое или единственное проявление заболевания.

Варианты почечного повреждения, ассоциированные с ПКД [64, 85]

Депозиты	Ультраструктура	Локализация	Вариант почечного заболевания	Состав депозитов
Организованные	Микротубулярная (Д 20–60 нм), расположение параллельное	Клубочки	ГН с организованными микротубулярными депозитами моноклональных ИГ (GOMMID)/ иммунотактоидный ГН	IgG κ или λ
	Гранулярная, с микротубулярной субструктурой (при КГ I типа)	Клубочки	Криоглобулинемический ГН	Тип I: IgG κ или λ, тип II: IgM κ и поликлональный IgG
	Фибриллярная В-складчатая, (Д 8–12 нм), расположение беспорядочное, неветвящееся	Клубочки, сосуды, каналцы	Амилоидоз	AL – легкие цепи κ:λ 1:3, AH – тяжелые цепи γ или μ
	Кристаллическая, кристаллы внутриклеточные	Канальцы проксимальные	Синдром Фанкони	Легкие цепи κ:λ 9:1
	Электронно-плотные цилиндры ± кристаллы	Канальцы дистальные	Миеломная cast-нефропатия	Белок Тамма–Хорсфалла + ЛЦ
Неорганизованные	Гранулярная электронно-плотная	Клубочки, сосуды, каналцы	Болезнь отложения ЛЦ (LCDD)	κ:λ 3:1
		Клубочки	Болезнь отложения ЛЦ и ТЦ (LHCDD) Болезнь отложения ТЦ (HCDD)	γ + κ или λ, преимуществ. γ
	Гранулярная	Клубочки	Пролиферативный ГН с моноклональными депозитами ИГ	IgG κ или λ
	Гранулярная, массивные интракапиллярные депозиты	Клубочки	ГН при макроглобулинемии Вальденстрема	IgM κ или λ

Таблица 6

Гломерулярные поражения, ассоциированные со злокачественными лимфоидными заболеваниями [84]

Варианты гломерулопатий	Болезнь Ходжкина	Хронический лимфолейкоз/неходжкинские лимфомы
Амилоидоз	39	4
БМИ	45	9
ФСГ	4	7
МН	5	12
МПГН	2	30
ЭКГН	6	15
Другие ПГН	5	6
ИГА-нефропатия	0	3
Болезнь отложения моноклональных ИГ (MIDD)	0	3
Имунотактоидный ГН	0	8
Всего	106	92

1. Поражения почек при плазматочных дискразиях

1.1. Повреждения, ассоциированные с моноклональными белками

Поражения почек развиваются у 50% больных с ПКД, основным патогенетическим агентом являются моноклональные ЛЦ, хотя целые молекулы моноклональных ИГ и ТЦ также могут участвовать в патогенезе органного повреждения. Выявление моноклональных белков в сыворотке и моче осуществляется методом электрофореза (М-градиент), уточнение их типа

(изотип ТЦ и ЛЦ) и выявление следовых количеств – при иммунохимическом исследовании (ИХ) методом иммунофиксации, анализ соотношения изотопов свободных ЛЦ – радиоиммунным методом [99].

Легкие цепи (полипептиды с молекулярным весом 22 000 дальтон) делятся на 2 класса или изотипа – κ и λ – по аминокислотной последовательности константной порции полипептидной цепи. Обычно κ-цепи существуют в виде мономеров, а λ-цепи в виде димеров, и те и другие иногда могут образовывать тетрамеры. Выделяют также 4 субтипа (или подгруппы) κ-цепей и 6 субтипов λ-цепей в зависимости от аминокислотной последовательности варибельной порции.

В нормальных условиях секретрируется небольшой избыток ЛЦ, катаболизируемый почками. При ПКД может секретироваться значительное избыточное количество κ или λ ЛЦ (при ММ до 30 г/сут), которые присутствуют в циркуляции, не будучи связанными с тяжелыми цепями ИГ. Эти свободные ЛЦ называются белком Бенс Джонса по имени английского химика и врача, еще в 1845 г. предположившего белковую природу патологической субстанции в моче пациента, страдавшего «mollities ossium». Названия κ и λ изотипы ЛЦ получили в честь исследователей L. Korngold и R. Lippel, впервые выделивших два класса белка Бенс Джонса при множественной миеломе [93]. Помимо гиперпродукции ЛЦ происходят также нарушения их физико-химических свойств. Поскольку катаболизм циркулирующих ЛЦ осуществляется путем клубочковой фильтрации, а затем реабсорбции и эндоцитоза с помощью лизосомальных ферментов в клетках проксимальных канальцев, то именно почки представляют собой основной орган-мишень при большинстве ПКД [20].

В литературе принято понятие «нефропатия легких цепей», включающее в себя различные типы почечного повреждения. Патологические ЛЦ характеризуются, как уже упоминалось, количественными и/или разнообразными структурными нарушениями, в том числе аминокислотной последовательности и размеров, а также изменениями изоэлектрической точки и гидрофобности. В зависимости от класса, субтипа и физико-химических свойств моноклональные ЛЦ оказывают многообразное воздействие на почечную ткань. Некоторые из них более токсичны, другие менее токсичны, причем разные типы ЛЦ воздействуют на те или иные почечные структуры. Полагают, что в первую очередь аминокислотная последовательность моноклональных ЛЦ детерминирует тип их депозиции в почечной ткани. Кроме того, структурные нарушения со склонностью к образованию тетрамеров, которые не способны проходить фильтрационный барьер, также определяют вовлечение в патологический процесс преимущественно клубочков либо канальцев. Гломерулопатические ЛЦ взаимодействуют с мезангиальными клетками, вызывая посредством двух различных механизмов развитие AL-амилоидоза или болезни отложения депозитов моноклональных легких цепей. Тубулопатические ЛЦ не взаимодействуют с мезангием, но повреждают канальцы, вызывая развитие синдрома Фанкони или cast-нефропатии, поскольку гиперпродукция ЛЦ создает нагрузку на проксимальные канальцы, превышающую способность последних к реабсорбции и эндоцитозу. Варианты повреждения зависят также и от целого ряда других факторов, включая особенности локального катаболизма ЛЦ, специфические взаимодействия моноклональных белков с тканевыми и клеточными компонентами и характер тканевого окружения [20, 24, 25, 64, 85].

Как уже упоминалось, помимо ЛЦ, повреждающим фактором могут быть также моноклональные анормальные ТЦ и целые ИГ. Субстратом почечного повреждения является в основном образование депозитов моноклональных белков, лишь в редких случаях механизм поражения связан с антительной активностью парапротеинов против тканевых аутоантигенов. Состав депозитов (табл. 5), определяемый при ИФ-исследовании, зависит от особенностей основного заболевания. При MM секретируются моноклональные ИГ, состоящие из двух ТЦ одного изотипа и двух ЛЦ одного изотипа. Это могут быть IgG, иногда обладающие криосвойствами, IgA и IgD, в 20% случаев секретируются только свободные моноклональные ЛЦ (белок Бенс-Джонса). В целом ЛЦ, чаще к-типа, присутствуют при MM в моче до 80% случаев, а в крови и/или моче до 97% случаев. При первичном AL-амилоидозе в 92% случаев секретируются свободные ЛЦ преимущественно λ-типа, крайне редко – тяжелые цепи; при MIDD – чаще свободные ЛЦ к-типа, реже свободные ТЦ либо и ЛЦ и ТЦ, при макроглобулинемии Вальденстрема секретируется преимущественно моноклональный IgM [58, 64].

Основой ультраструктуры агрегатов патологических белков, определяемой при ЭМ, являются их физико-химические свойства. По ЭМ-признакам нефропатии, ассоциированные с ПКД, можно условно подраз-

делить на две категории (табл. 5). Одна категория характеризуется наличием организованных депозитов: кристаллических (при cast-нефропатии и синдроме Фанкони), фибриллярных (при AL- и AH-амилоидозе) или микротубулярных (при криоглобулинемическом и иммунотактоидном нефрите). Вторая категория определяется наличием неорганизованных депозитов, обычно гранулярного характера, и включает в себя MIDD, а также редкие варианты пролиферативного гломерулонефрита и гломерулонефрит при макроглобулинемии Вальденстрема [64, 66, 84, 91]. Различия в ультраструктурной организации указанных поражений не исключают их патогенетической общности, что подтверждается обнаружением в отдельных случаях сочетания cast-нефропатии и амилоидоза и/или MIDD у одного и того же пациента [64, 79].

1.1.1. Варианты с организованными депозитами

Cast-нефропатия является наиболее частой формой поражения почек при ПКД. Этот вариант развивается главным образом у больных с MM, описаны лишь единичные случаи cast-нефропатии при макроглобулинемии Вальденстрема [49, 64], именно поэтому данная патология называется также миеломной cast-нефропатией (цилиндр-нефропатией) или «миеломной почкой» (последнее определение в настоящее время считается устаревшим). По различным данным, cast-нефропатия встречается у 30–65% больных ПКД и лидирует среди причин развития почечной недостаточности при MM, обуславливая до 90% случаев острой почечной недостаточности (ОПН) [2, 3, 11, 14, 45, 59]. Цилиндры, образующиеся в результате попадания большого количества нереабсорбированных свободных ЛЦ в дистальные канальцы и взаимодействия ЛЦ с белком Тамма–Хорсфалла, вызывают обструкцию просвета канальцев. Развитие cast-нефропатии определяется сродством определенных типов ЛЦ к белку Тамма–Хорсфалла, образованию цилиндров способствуют также такие факторы, как гиперкальциемия, дегидратация, ацидоз и применение фуросемида [1, 48, 87, 88].

При морфологическом исследовании в просвете дистальных канальцев и собирательных трубочек определяются крупные, восковидные, фрагментированные цилиндры, состоящие из моноклональных ЛЦ, белка Тамма–Хорсфалла и кристаллов ромбовидной или игольчатой формы, что подтверждается при ЭМ. Цилиндры окружены мононуклеарами и гигантскими многоядерными клетками. Повреждение канальцев включает в себя дегенерацию, некроз, атрофию и обнажение тубулярной мембраны, развиваются тубулиты, а также интерстициальные повреждения в виде отека, интерстициального фиброза и плазматитарной инфльтрации [62].

Неблагоприятный прогноз для восстановления почечной функции ассоциирован с выраженностью интерстициального фиброза по данным биопсии, наличием гиперкальциемии с развитием нефрокальциноза и ранним присоединением пиелонефрита. Лечение направлено на уменьшение преципитации в канальцах за счет ощелачивания мочи, коррекции гиперкальциемии, гиперурикемии, патогенетическая

лечение – химиотерапия (ХТ) с целью подавления продукции моноклональных ЛЦ.

Случай 1. Больная К-ва, 48 лет. В ноябре 2008 г. появилась тошнота, рвота, боли в поясничной области, выявлены протеинурия и повышение креатинина крови до 430 мкмоль/л. Госпитализирована в нефрологическое отделение ГKB № 52, обнаружены субнефротическая протеинурия при скудном мочевоом осадке, умеренная анемия, быстро нарастающая почечная недостаточность (креатинин 570–1010 мкмоль/л), электрофорезграмма сыворотки крови без особенностей. По данным УЗИ почки больших размеров, с подчеркнутыми пирамидами. Начаты процедуры гемодиализа.

Выполнена пункционная биопсия почки (рис. 1–4). СМ: клубочки не изменены. Имеется большое количество канальцев, содержащих атипичные PAS-негативные цилиндры, окруженные эпителиальными клетками, моноцитами, встречаются многоядерные клетки. Некоторые канальцы содержат клеточный детрит и воспалительные клетки. Отек интерстиция, диффузно-очаговая инфильтрация интерстиция преимущественно

моноклеарами, в отдельных профилях – тубулиты. Артерии и артериолы без особенностей. ИФ: IgG, IgA, IgM, C3 – негативно, κ – негативно, λ – позитивное окрашивание цилиндров. Заключение: миеломная почка (cast-нефропатия).

Рентгенография черепа – в переднетеменной зоне обнаружен округлый очаг деструкции. ИХ белков сыворотки крови и мочи: выявлен белок Бенс Джонса λ-типа (в сыворотке 7,9 г/л, экскреция с мочой 0,78 г/сут). Стернальная пункция: содержание ПК в костном мозге 88%. Консультация гематолога: множественная миелома IIIВ стадии.

Клинический диагноз: множественная миелома, IIIВ стадия, cast-нефропатия, острая почечная недостаточность. Больная переведена в ГНЦ РАМН.

В данном случае первым проявлением множественной миеломы явилась ОПН, послужившая основанием для выполнения биопсии почки. Выявленная cast-нефропатия с цилиндрами, содержащими свободные легкие λ-цепи, позволила установить диагноз, подтвержденный наличием очагов деструкции в костях свода черепа, выраженной плазматизацией костного мозга и наличием белка Бенс Джонса в крови и моче.

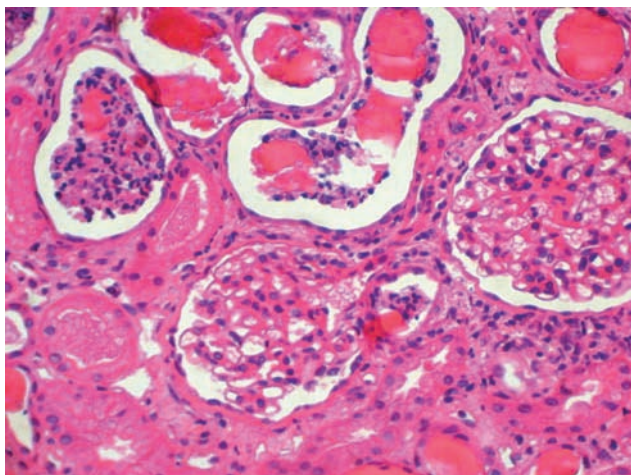


Рис. 1. Больная К-ва. Cast-нефропатия (миеломная почка): клубочки выглядят малоизмененными, канальцы расширены, содержат белковые цилиндры и воспалительные клетки. Гематоксилин-эозин. $\times 250$

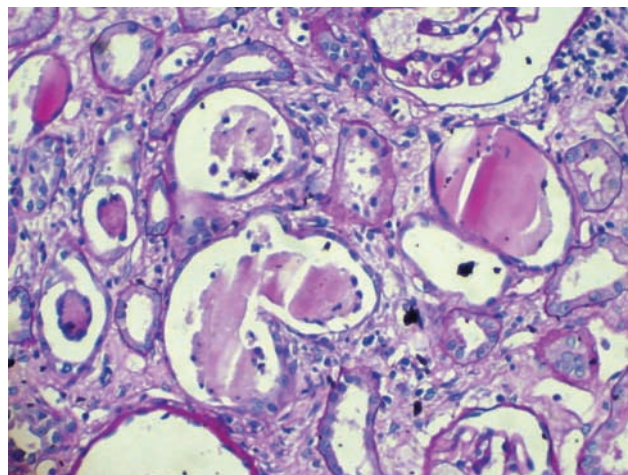


Рис. 2. Больная К-ва. Cast-нефропатия: фрагментированные, PAS-негативные цилиндры с сопутствующей клеточной реакцией. PAS. $\times 250$

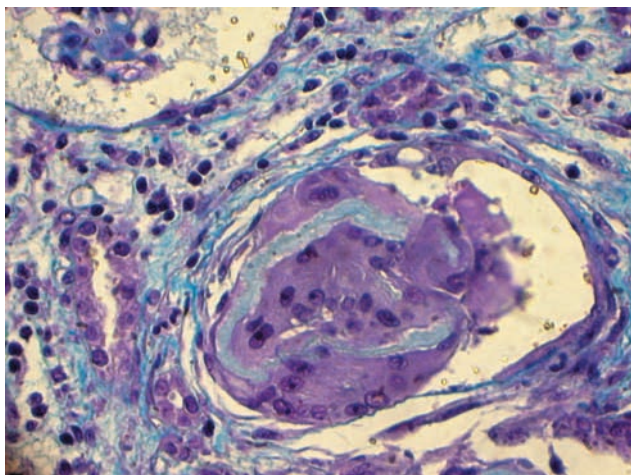


Рис. 3. Больная К-ва. Cast-нефропатия: в просвете канальца – патологический белок, окруженный гигантскими многоядерными клетками. Трихром по Массону. $\times 400$

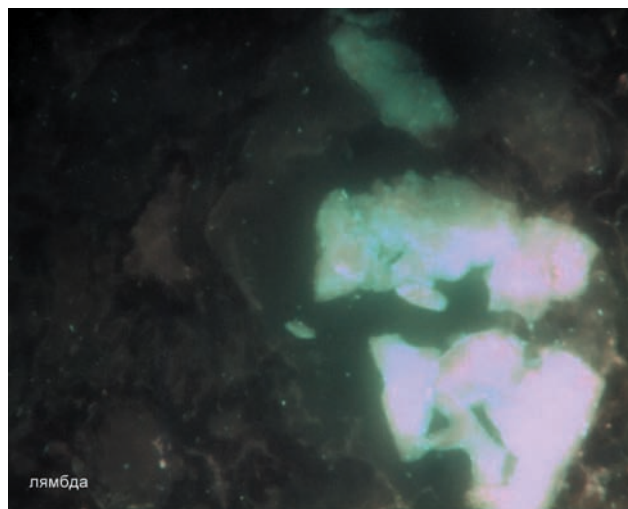


Рис. 4. Больная К-ва. Cast-нефропатия: свечение λ-легких цепей в составе цилиндра, образованного патологическим белком. Иммунофлюоресценция с антителами к λ-легким цепям. $\times 400$

Синдром Фанкони – классическое, хотя и более редкое, чем cast-нефропатия, проявление миеломы, которое может быть первым симптомом заболевания. Возникает у 30% больных с протеинурией ЛЦ вследствие их токсического воздействия на клетки проксимальных канальцев, в основном у больных с небольшой опухолевой массой или у пациентов с «тлеющей» миеломой. Синдром Фанкони характеризуется нарушением функции проксимальных канальцев: ренальным тубулярным ацидозом, аминоацидурией, глюкозурией, фосфатурией, канальцевой протеинурией, гипокалиемией, гипоурикемией, полиурией с развитием дегидратации и почечной недостаточности. При морфологическом исследовании выявляются кристаллические (игольчатой формы) фибриллоподобные включения ЛЦ в эпителии проксимальных канальцев и тубулярная атрофия. Образование кристаллов связывают с секрецией определенного типа ЛЦ (V κ 1 субтипа), в которых имеется замена аминокислоты в 30-й позиции вариабельной порции. Такие ЛЦ резистентны к протеолизу и поэтому не подвергаются эндоцитозу и деградации в клетках проксимальных канальцев. Кристаллы также образуются в аномальных плазмацитах, с чем, возможно, и связано медленное прогрессирование заболевания [9, 27, 46, 64]. Лечение включает в себя борьбу с гипогидратацией, коррекцию метаболического ацидоза и гипофосфатемии и ХТ миеломной болезни.

AL-амилоидоз – также часто встречающееся при ПКД поражение почек, обнаруживаемое у 11% пациентов с ПКД по данным аутопсий [50]. Для этой патологии характерна аккумуляция ЛЦ в виде фибрилл, неконтролируемая продукция аномальных ЛЦ является следствием клональной экспансии зрелых лимфоцитов. Считается, что определенная последовательность аминокислот в ЛЦ, преимущественно λ -типа, V λ VI-подгруппы, а также их посттрансляционные изменения, такие, как гликозилирование и способность к взаимодействию с компонентами экстрацеллюлярного матрикса, ответственны за амилоидогенный потенциал [30, 73, 101, 103]. Около 20% случаев AL-амилоидоза ассоциировано с ММ и болезнью Вальденстрема, а также, в редких случаях, с так называемыми «секретирующими» В-клеточными лимфомами (не относящимися к группе ПКД). Но у большинства больных (80%) признаки злокачественного ЛПЗ отсутствуют, в таких случаях говорят о первичном AL-амилоидозе [15]. У этих пациентов содержание ПК в костном мозге составляет лишь 4–10%, свободные ЛЦ в сыворотке крови и в моче в части случаев (5–20%) могут не обнаруживаться, так что у некоторых больных AL-амилоидоз может быть единственным явным проявлением ПКД. В таких случаях для верификации диагноза желателен иммуногистохимическое исследование костного мозга с определением моноклональных ПК (иммунопероксидазным методом) [19, 52].

Заболевание чаще развивается у мужчин старше 40 лет. Наиболее типичным является поражение почек с преобладанием гломерулярного повреждения (60–74% случаев) [7, 58, 72] и развитием нефротического синдрома (НС), причем среди всех гломерулопатий, ассоциированных с ПКД, именно AL-амилоидоз наблюдается в наибольшем количестве случаев. У 20% больных к моменту установки диагноза уже имеется хрониче-

ческая почечная недостаточность (ХПН), терминальная стадия ХПН развивается более чем у 20% больных в течение 13–14 месяцев [72]. У 5–10% больных наблюдается ХПН без НС, что связано с отложением амилоида преимущественно в артериях и артериолах, кроме того, отложение амилоида может наблюдаться на тубулярных базальных мембранах и в интерстиции. Помимо почечного поражения, часто развивается поражение сердца и макроглоссия, могут также вовлекаться периферическая и вегетативная нервная система, желудочно-кишечный тракт, эндокринные железы, кожа, мягкие ткани, свертывающая система крови, клинически эти поражения проявляются недостаточностью кровообращения, нарушениями ритма сердца, гипотензией, синдромом нарушенного всасывания, геморрагическим синдромом и др. [31, 34, 37, 38, 65, 72, 77, 83, 86].

При морфологическом исследовании почечной ткани методом СМ амилоид обнаруживается преимущественно в мезангии и в стенках капилляров и представляет собой аморфные, бесклеточные, слабозозинофильные массы, при окраске конго красным приобретающие розово-оранжевый цвет (рис. 5–6). Золо-

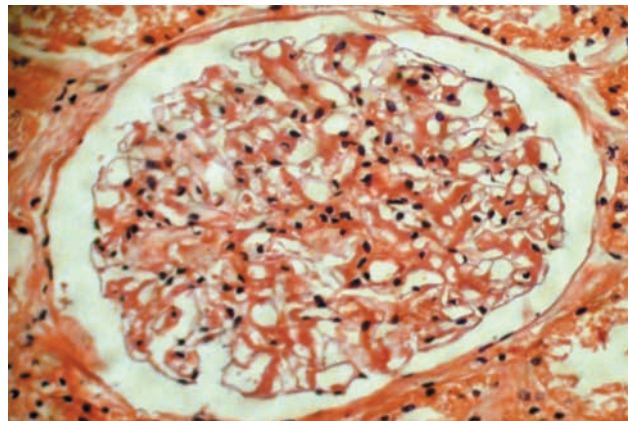


Рис. 5. Больной К-в. Амилоидоз: небольшое расширение мезангия, дающее кирпично-красное окрашивание конго красным. Окраска конго красным. $\times 250$

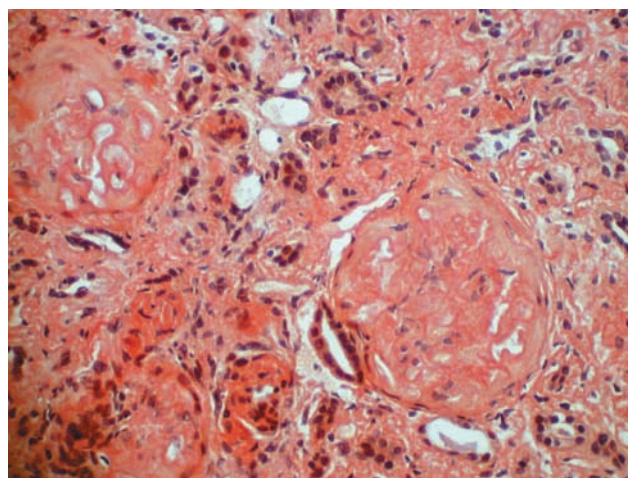


Рис. 6. Больной В-в. Амилоидоз: полностью склерозированные клубочки с позитивным окрашиванием конго красным фрагментов капиллярных петель. Окраска конго красным. $\times 250$

тым стандартом диагностики амилоида является исследование в поляризованном свете, при котором происходит изменение розово-оранжевой окраски на яблочно-зеленую [23, 33, 60, 82, 102]. Это исследование необходимо, поскольку конгофильными могут быть не только амилоидные отложения. Для подтверждения диагноза именно AL-амилоидоза необходимо ИФ-исследование с антителами к κ - и λ -цепям [26, 63, 104]. При ЭМ отложения амилоида содержат хаотично расположенные фибриллы 8–10 нм в диаметре и 30–1000 нм в длину, при отложении на стенках капилляров расположение фибрилл может приобретать спикүлоподобный вид [60].

Прогноз считается неблагоприятным, медиана выживаемости с момента установки диагноза – менее 2 лет. Терапия направлена на подавление продукции моноклональных ЛЦ (высокодозная ХТ с последующей трансплантацией аутологичных стволовых клеток), а также на коррекцию органных симптомов. Лечение длительное, эффект отсроченный, мониторинг затруднен. При оценке гематологического ответа имеет значение концентрация свободных ЛЦ, снижение которой отмечается раньше клинического эффекта. При достижении эффекта ХТ 5-летняя выживаемость больных составляет 78%, при отсутствии эффекта – 7% [5, 19, 31, 34, 37, 38, 58, 65, 72, 86].

Случай 2. Больной Б-в, 69 лет. В 2004 г. появились отеки нижних конечностей, увеличение размера языка. В сентябре 2006 г. развилась анасарка, при стационарном обследовании обнаружены лимфаденопатия, НС, умеренная анемия, тромбоз.

Выполнена биопсия почки (биоптат исследован на кафедре ПА ММА им. Сеченова): СМ – 24 клубочка из 27 полностью загружены амилоидом, в остальных клубочках амилоид загружает до 15% сосудистых петель. В стенках внегломерулярных сосудов также отмечается отложение амилоида. ИФ-исследование не проводилось. Заключение: амилоидоз.

ИХ: в сыворотке моноклональный IgG λ (7,3 г/л), следовое количество белка Бенс-Джонса λ , в моче моноклональный IgG λ . Биопсия подмышечного лимфатического узла: клеточных элементов злокачественного новообразования не найдено. Кровь на СРБ – норма. Консультация гематолога – данных за заболевание системы крови нет. Установлен диагноз: первичный амилоидоз с поражением почек и ЖКТ.

Госпитализирован в нефрологическое отделение ГКБ им. Боткина, при поступлении лихорадка до 40° (аускультативно и рентгенологически двухсторонняя пневмония), множественные экхимозы, в том числе параорбитальные, анасарка, асцит, гипотензия, усугубляющаяся в ортостазе, креатинин крови 1,45 мг/дл, ЭКГ – отсутствие зубцов R в V₁–V₂, низкий вольтаж зубцов R в V₃–V₆, Эхо-КГ: масса миокарда увеличена, отмечается «серебристый блеск» миокарда. Трепанобиопсия костного мозга (отделение ПА ГНЦ РАМН, кафедра ПА ММА): рассеяны многочисленные лимфоциты, плазматические клетки, окраска на амилоид положительная. Дополнительное исследование биоптата лимфатического узла (кафедра ПА ММА): обнаружено отложение амилоида в стенках сосудов и по ходу коллагеновых волокон.

Клинический диагноз: первичный AL-амилоидоз с поражением почек, сердца, надпочечников, лимфатических узлов, автономной нервной системы, макроглоссией, коагулопатией. Консультация гематолога – с учетом полиорганного характера

заболевания проведение высокодозной ХТ с трансплантацией аутологичных стволовых клеток неосуществимо.

После ликвидации пневмонии и стабилизации состояния начаты курсы ХТ по схеме МР (мелфалан + преднизолон), которая проводилась в течение 18 месяцев. Достигнута ремиссия НС – протеинурия 0,18 г/л, общий белок сыворотки крови 69 г/л, креатинин крови 105 мкмоль/л и снижение уровня секретиции G λ (3,7 г/л) и белка Бенс-Джонса. При последнем обследовании в феврале 2009 г. сохраняется ремиссия НС, следовая моноклональная секреция G λ (0,5 г/л).

В данном случае наличие НС, макроглоссии, периферической лимфоаденопатии послужило основанием для выполнения биопсии почки, выявившей картину амилоидоза. Нормальный уровень СРБ (в анамнезе туберкулез легких), наличие парапротеинемии и парапротеинурии при умеренной плазматизации костного мозга, поражение амилоидом костного мозга и лимфатических узлов позволили установить диагноз первичного AL-амилоидоза, несмотря на отсутствие иммуногистохимического подтверждения. Изменения на ЭКГ и Эхо-КГ, ортостатическая гипотензия, геморрагический синдром подтвердили полиорганный характер поражения и заставили отказаться от высокодозной ХТ и трансплантации стволовых клеток. Длительная ХТ обеспечила удовлетворительный гематологический ответ и позволила добиться ремиссии НС с нормализацией функции почек, несмотря на массивные отложения амилоида в почечной ткани, клинических признаков прогрессирования амилоидного поражения других органов не отмечено.

Случай 3. Больная Р-ва, 44 лет. Весной 1997 г. появились отеки нижних конечностей, одышка, слабость, никтурия. Госпитализирована в нефрологическое отделение ГКБ им. Боткина, выявлен НС с сохранной функцией почек, анемия, повышение уровня IgG в крови, при электрофорезе белков сыворотки крови обнаружен М-градиент. ИХ: в сыворотке крови обнаружен моноклональный IgG λ . Стернальная пункция: содержание ПК 45%. Рентгенография скелета: мелкие очаги деструкции в акромиальном отделе правой ключицы и левой лопатки, в костях свода черепа. Консультация гематолога – множественная миелома G λ типа IIA стадии.

Больная переведена в отделение гематологии, в 1997–2002 гг. проведены 13 курсов ХТ с хорошей переносимостью и гематологическим ответом, ликвидировались отеки, снизилась протеинурия. В сентябре 2003 г. госпитализирована в нефрологическое отделение ГКБ им. Боткина, функция почек сохранена, частичная ремиссия НС, при ИХ секреция IgG λ 9,7 г/л. Рентгенологически деструктивных изменений скелета не выявлено.

Выполнена биопсия почки (кафедра ПА ММА им. Сеченова): СМ – 17 клубочков из 26 полностью загружены амилоидом, в остальных клубочках отмечается массивное отложение амилоида в мезангии, по ходу гломерулярных базальных мембран (амилоид загружает до 65% сосудистых петель клубочков), во внегломерулярных сосудах. В строме склероз, лимфогистиоцитарная инфильтрация, отложения амилоида. ИФ: IgG, IgA, IgM – негативно, κ и λ – не исследовались. Заключение: амилоидоз.

Клинический диагноз: множественная миелома G λ -типа, AL-амилоидоз с преимущественным поражением почек, нефротический синдром в стадии частичной ремиссии, сохранная функция почек, состояние после длительной ХТ.

В 2003–2005 гг. проведено еще несколько курсов ХТ, при очередной госпитализации в отделение нефрологии протеин-

урия умеренная, функция почек сохранена, обнаружена анемия (назначен рекормон), при ИХ – моноклональная секреция 10,4 г/л. Стернальная пункция: содержание ПК 13%.

Выполнена повторная биопсия почки (кафедра ПА ММА им. Сеченова): в препарате 9 клубочков, во всех клубочках в мезангии и по ходу гломерулярных базальных мембран отмечается отложение амилоида (амилоид загружает до 80% сосудистых петель клубочков).

В 2005–2006 гг. проведены повторные курсы ХТ, которые больная плохо переносила. В сентябре 2006 г. при госпитализации в отделение нефрологии ГКБ им. Боткина сохранялась ремиссия НС, сохранная функция почек, моноклональная секреция на прежнем уровне, анемия компенсирована, отмечена лейкопения. Консультация гематолога – продолжение ХТ не показано.

В данном случае наличие НС, анемии и М-градиента на электрофореграмме сыворотки крови позволило заподозрить диагноз множественной миеломы, подтвержденный наличием парапротеинемии, значительной плазматизации костного мозга и очагов деструкции в плоских костях. Длительная ХТ привела к ремиссии множественной миеломы и регрессу нефротического синдрома, показанием для биопсии почки явилась сохранявшаяся протеинурия. Выявленный амилоидоз почек в сочетании с персистирующей парапротеинемией послужили основанием для продолжения ХТ. При повторной биопсии почки, выполненной через полтора года, отмечено прогрессирование амилоидоза на фоне «тлеющей» миеломы, что потребовало дальнейшей ХТ. При оценке динамики состояния больной еще через полтора года решено прекратить лечение. Обоснованием такого решения явились наличие лишь «остаточной» опухоли (отсутствие нарастания моноклональной секреции в течение 4 лет, умеренная плазматизация костного мозга), большая длительность и ухудшившаяся переносимость ХТ и риск развития гипоплазии костного мозга или «второй опухоли» – острого нелимфоцитарного лейкоза. Следует отметить, что длительная ХТ позволила добиться положительного эффекта, функция почек в течение 9 лет наблюдения оставалась сохранной, признаков амилоидного поражения других органов не выявлено.

АН-амилоидоз описан в единичных случаях, эта патология, так же как AL-амилоидоз, ассоциирована с ПКД и В-клеточными злокачественными заболеваниями и развивается при наличии в циркуляции анормальных ТЦ, в большинстве случаев с делецией СН1-домена γ - или μ -цепей, описаны также делеции СН2-домена и шарнирной области ИГ. В результате этих структурных нарушений ТЦ не связываются с ЛЦ и в свободном состоянии доставляются в почки. Возможно также отложение амилоида, представленного сочетанием ЛЦ и ТЦ. Клинико-морфологические проявления аналогичны AL-амилоидозу, при ИФ для подтверждения диагноза могут использоваться антитела к ТЦ и к утраченным фрагментам ТЦ [24, 26, 63, 104].

Криоглобулинемический нефрит развивается у половины больных с криоглобулинемией I или II типа, ассоциированной с ПКД и В-клеточными новообразованиями. Криоглобулины – сывороточные ИГ, обладающие способностью к обратимой преципитации при температуре ниже 37 °С. Криоглобулины I типа – моноклональные ИГ, в основном IgG, реже IgM и IgA, образуются исключительно при ПКД и злокачественных В-клеточных заболеваниях. Криоглобулины

II типа состоят из моноклональных IgM_к, специфичных к поликлональным IgG, и образуются при макроглобулинемии Вальденстрема и других злокачественных В-клеточных заболеваниях, а кроме того, при хроническом вирусном гепатите С и аутоиммунных заболеваниях.

Поражение почек обусловлено механизмами, зависящими от типа криоглобулинемии – криоглобулины I типа образуют микротубулярные депозиты, криоглобулины II типа могут, кроме того, обладать аутоантительной активностью [25, 64, 84]. Клинические проявления представлены изолированной протеинурией и микрогематурией (30% случаев), НС (20–85% случаев по различным данным), артериальной гипертензией (АГ), ХПН (20–33% случаев) и ОПН (10% случаев) [84, 95]. Внепочечные аутоиммунные проявления включают пурпуру, синдром Рейно, артралгии, лимфаденопатию, гепатоспленомегалию и периферическую нейропатию, часто выявляется значительное снижение уровня С4-компонента комплемента в сыворотке крови [64].

Морфологически КГН представляет собой МПГН с макрофагальной инфильтрацией и характеризуется утолщением гломерулярных базальных мембран (ГБМ), интракапиллярной пролиферацией и наличием в просвете клубочковых капилляров крупных депозитов, содержащих криоглобулины – «гиалиновых тромбов». При ИФ выявляются также депозиты IgM и IgG на капиллярных петлях, при ЭМ часто, но не во всех случаях – микротубулярные или кольцевидные депозиты в субэндотелиальном пространстве и в интралюминальных тромбах, иногда депозиты могут иметь фибриллярную структуру [64, 71, 84].

Прогноз определяется тяжестью поражения почек, развитием печеночной недостаточности, сердечно-сосудистых и цереброваскулярных осложнений, ассоциированных с тяжелой артериальной гипертензией [95]. Лечение основано на ХТ ЛПЗ при его злокачественной природе и в ряде случаев приводит к ремиссии НС и улучшению функции почек, что служит подтверждением патогенетической связи гемопатии и ГН [84].

Гломерулонефрит с организованными микротубулярными депозитами моноклональных иммуноглобулинов (GOMMID)/иммунотактоидный гломерулонефрит, криоцисталлглобулинемия, представляет собой поражение, связанное с высокоорганизованными кристаллоподобными структурами. Это состояние ассоциировано с различными В-клеточными иммунопролиферативными заболеваниями, в том числе с ММ, но чаще с В-ХЛЛ/лимфомами (см. ниже). У большей части больных с иммунотактоидным гломерулонефритом в сыворотке крови выявляются моноклональные IgG_к или белок Бенс-Джонса κ -типа с нарушениями в структуре варибельной части, но у ряда пациентов с ХЛЛ циркулирующие моноклональные ИГ содержатся в сыворотке в очень низкой концентрации или вообще не определяются, криоглобулинемия также отсутствует. У нескольких таких больных при исследовании костного мозга была выявлена популяция лимфоцитов, экспрессирующих моноклональные ИГ. Клинически заболевание протекает с протеинурией или НС, микрогематурией,

ХПН, помимо почек, могут быть затронуты синовиальные оболочки, что проявляется тяжелой эрозивной артропатией.

При морфологическом исследовании почечной ткани при СМ выявляется МПГН или диффузный пролиферативный ГН (ДПГН), в отдельных случаях с экстракапиллярной реакцией, а также атипичная МН, иногда обнаруживаются атипичные эозинофильные гиалиновые псевдотромбы. При ИФ на стенках гломерулярных капилляров и в мезангии обнаруживаются гранулярные депозиты моноклональных ИГ или ЛЦ, в ряде случаев идентичных содержащимся в крови или экспрессируемым клонами лимфоцитов. При ЭМ обнаруживаются высокоорганизованные неамилоидные микротубулярные депозиты диаметром 10–60 нм, расположенные параллельно, преимущественно в субэпителиальном пространстве и в мезангии.

Прогноз считается неблагоприятным, но при проведении агрессивной ХТ основного заболевания улучшается. Однако при отмене терапии в половине случаев отмечены рецидивы НС и гематологического заболевания [18, 21, 29, 39, 56, 76, 97, 98].

1.1.2. Варианты с неорганизованными депозитами

Болезни отложения моноклональных иммуноглобулинов (MIDD) представляют собой редкую форму неамилоидного отложения моноклональных ЛЦ и ТЦ. Болезнь отложения легких цепей (LCDD) была описана впервые в конце 50-х гг. [80], позже у некоторых пациентов были обнаружены тканевые депозиты моноклональных ЛЦ и ТЦ (LHCDD), и затем были обнаружены депозиты, содержащие только моноклональные ТЦ (HCDD) у пациентов со сходной картиной заболевания [17]. Чаще всего MIDD возникает при ММ (40–65% пациентов с LCDD и 25% пациентов с HCDD), причем по данным аутопсий эта патология обнаруживается у 5% больных ММ. Реже MIDD развивается при макроглобулинемии Вальденстрема и при злокачественных В-лимфоцитарных заболеваниях. Кроме того, так же как и AL-амилоидоз, MIDD может наблюдаться в отсутствии признаков злокачественного ЛПЗ, причем у 25% пациентов моноклональные ИГ в сыворотке крови и мочи определить не удается [13, 22, 36, 43, 50, 59, 84]. При всех вариантах MIDD происходит связывание парапротеина базальными мембранами различных органов, но чаще всего поражаются почки. Патогенные ИГ откладываются на тубулярных мембранах, на ГБМ, в стенках сосудов, а их взаимодействие с клетками мезангия потенцирует гломерулосклероз, так как ведет к увеличению секреции мезангиального матрикса посредством активации тромбоцитарного фактора роста-β и трансформирующего фактора роста-β и способствует выработке коллагена IV типа, ламинина, фибронектина и других протеинов [53].

Полагают, что при LCDD молекулярные и конфигурационные нарушения в ЛЦ преимущественно (в 85% случаев) к-типа VκI и VκIV подгруппы – образование крупных полимеров, гликозилирование и гидрофобные свойства – способствуют их отложению на базальных мембранах в неамилоидной форме. LCDD

развивается у 5% больных с ПКД. Заболевание чаще возникает у женщин в возрасте 30–50 лет, поражение почек имеется практически во всех случаях, у 30–50% больных развивается НС, у 80% – АГ, почти у всех больных к моменту установления диагноза – ХПН [4, 54, 79]. Внепочечные проявления LCDD включают поражения сердца (21%), печени (19%), периферической нервной системы (8%), легких, селезенки [79].

При морфологическом исследовании почечной ткани методом СМ в типичных случаях LCDD выявляются конго-негативные узлы в мезангиальной области, напоминающие диабетическую нефропатию (рис. 7–10), другие варианты включают в себя изменения по типу МПГН или расширение мезангия, иногда отмечается образование полулуний, возможно также наличие неизменных клубочков. Подтвердить диагноз можно только при ИФ-исследовании с антителами к ЛЦ, выявляющем моноклональную диффузную линейную экспрессию на базальных мембранах канальцев (рис. 11), на ГБМ, в мезангии, артериях, артериолах, венах, в интерстиции и вдоль капсулы Боумена. При

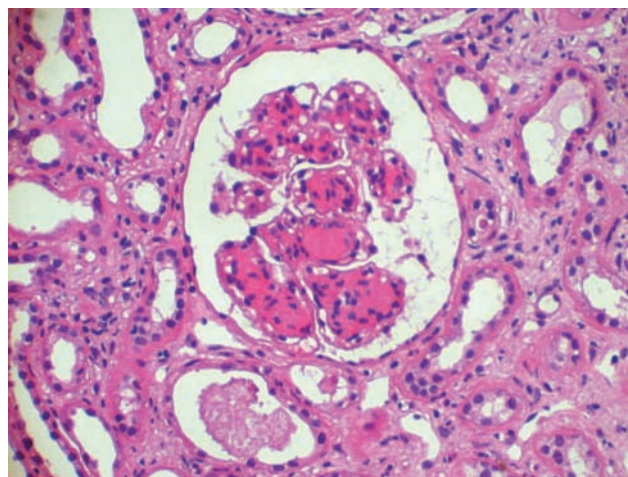


Рис. 7. Большая Л-ва. Болезнь отложения моноклональных ИГ: нодулярный гломерулосклероз. Гематоксилин-эозин. $\times 250$

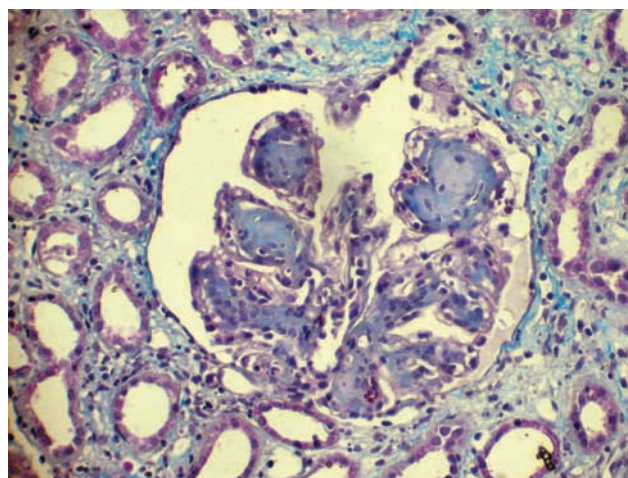


Рис. 8. Большая Л-ва. Болезнь отложения моноклональных ИГ: нодулярный гломерулосклероз. Трихром по Массону. $\times 250$

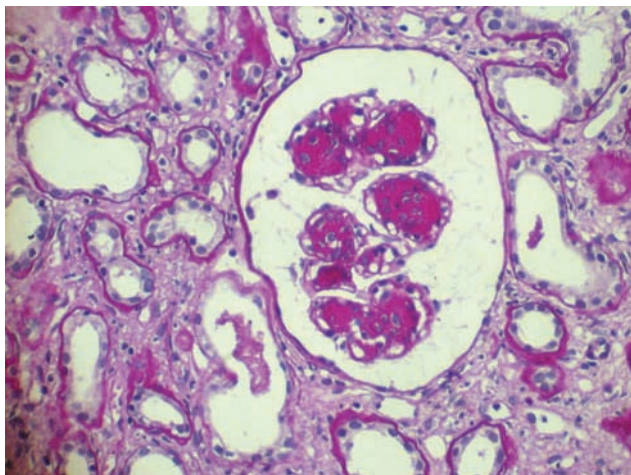


Рис. 9. Больная Л-ва. Болезнь отложения моноклональных ИГ: нодулярный гломерулосклероз – клубочек имеет дольчатую структуру за счет расширения мезангия и пролиферации мезангиоцитов с образованием PAS-позитивных узлов в центре долек. Стенки капиллярных петель не утолщены, двойных контуров нет. PAS-реакция. $\times 250$

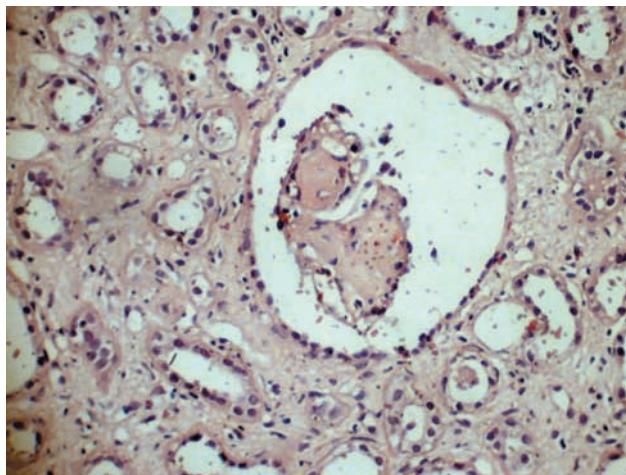


Рис. 10. Больная Л-ва. Болезнь отложения моноклональных ИГ: нодулярный гломерулосклероз: негативное окрашивание конго красным материала, откладывающегося в мезангии с образованием бесклеточных узлов. Окраска конго красным. $\times 250$

ЭМ депозиты локализуются там же, где при ИФ, и имеют нефибриллярный, электронно-плотный мелкогранулярный характер [4, 55, 79, 84, 97].

Прогноз при LCDD в целом неблагоприятный, что связано с поражением сердца. При ММ показана химиотерапия, при которой 5-летняя почечная выживаемость составляет 37%, а выживаемость больных – 70%. Имеющиеся данные об эффективности ХТ у больных без проявлений ММ противоречивы. Вместе с тем описано успешное лечение кортикостероидами нескольких больных с LCDD с преимущественно мембранозными изменениями без признаков ЛПЗ и внепочечных проявлений, отмечают также возможность развития спонтанных ремиссий НС [36, 43, 55, 59].

До настоящего времени описано всего немногим более 20 случаев HCDD, заболевание чаще всего обусловлено отложением депозитов ТЦ γ и сопровождается гипокомплементемией. ТЦ характеризуются структурными нарушениями – делецией первого константного домена CH1 и изменениями варибельного домена VH, вследствие чего нарушается их связывание с ЛЦ. HCDD протекает с преимущественным поражением почек, в основном с НС и ХПН [4, 17, 51], другие органы вовлекаются редко. Морфологически HCDD проявляется главным образом как нодулярная гломерулосклероз.

Случай 4. Больной Г-н, 49 лет. В мае 2007 г. эпизод лихорадки до 39° , диареи, болей в голеностопных суставах, появились отеки голеней, выявлено повышение АД до 150/90 мм рт. ст., умеренная анемия, протеинурия, эритроцитурия. При стационарном обследовании выявлен НС с эритроцитурией, креатинин 129–160 мкмоль/л, С3-компонент комплемента 35 Ед, криоглобулины ++, ANCA – отр. Проведено лечение «пульсами» преднизолона и циклофосфамида, назначен преднизолон внутрь.

В мае 2008 г. госпитализирован в нефрологическое отделение ГКБ № 52, констатированы ремиссия НС, уменьшение эритроцитурии, нормализация функции почек и уровня комп-

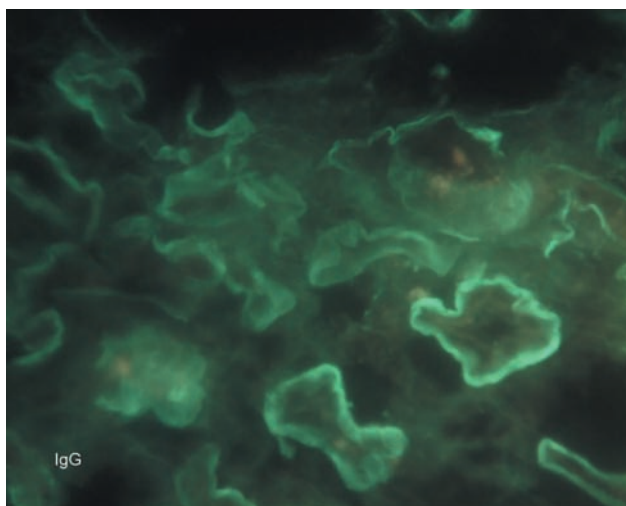


Рис. 11. Больная Л-ва. Линейное свечение IgG по тубулярной базальной мембране. Иммунофлюоресценция с антителами к IgG. $\times 400$

лента, отсутствие криоглобулинемии, компенсация анемии. Электрофорезграмма сыворотки крови без особенностей.

Выполнена биопсия почки (рис. 12–14). СМ – 15 клубочков, клубочки увеличены в размерах, имеют лобулярную структуру за счет выраженного расширения и склероза мезангия с образованием крупных бесклеточных узлов. В нескольких клубочках имеется также выраженная пролиферация мезангиоцитов. Капиллярные петли не утолщены, двойных контуров нет. Диффузно-очаговый склероз интерстиция с редкой инфильтрацией мононуклеарными клетками, атрофия канальцев. Артерии и артериолы без особенностей. Окраска конго красным – негативно. ИФ: IgG в проекции мезангиальных узлов +++; тубулярные базальные мембраны +; IgA, IgM, C3, κ , λ – нет. Заключение: нодулярный гломерулосклероз. Комментарий: имеющаяся морфологическая картина наиболее характерна для болезни отложения моноклональных иммуноглобулинов, данные ИФ свидетельствуют о преимущественном отложении тяжелых цепей.

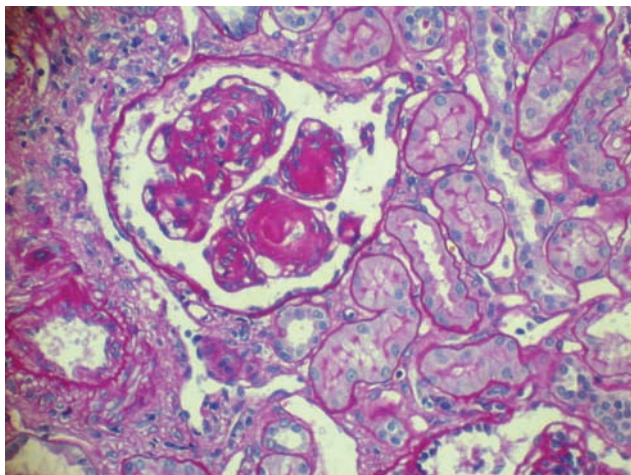


Рис. 12. Большой Г-н. Болезнь отложения тяжелых цепей: нодулярный гломерулосклероз: дольчатая структура клубочка за счет расширения мезангия и пролиферации мезангиоцитов с образованием узлов в центральной области долек. Стенки капиллярных петель неравномерно утолщены без образования двойных контуров. PAS-реакция. x250

ИХ – моноклональной секреции не выявлено. Трепанобиопсия костного мозга: реактивные изменения. КТ брюшной полости: единичные лимфатические узлы в брюшной полости и забрюшинном пространстве.

Клинический диагноз: плазматочная дискразия, болезнь отложения тяжелых цепей. Продолжена терапия преднизолоном внутрь с постепенным снижением дозы. В декабре 2008 г. протеинурия 0,012 г/сут, креатинин 90 мкмоль/л, при ИХ моноклональной секреции не выявлено.

В данном случае наличие НС с эритроцитурией, артериальной гипертензией и умеренным нарушением функции почек, а также эпизод лихорадки, артралгий, гипокомplementемия и транзиторная криоглобулинемия не позволяли исключить криоглобулинемический васкулит. Однако данные биопсии почки этого не подтвердили, выявлены признаки болезни отложения тяжелых цепей. Отсутствие моноклональных ИГ в сыворотке крови и моче не противоречит этому диагнозу, тем более что исследование проведено на фоне иммуносупрессивной терапии с положительным клиническим эффектом. Депозиты ИГ класса G позволили исключить болезнь Вальденстрема, дальнейшее обследование отвергло диагноз множественной миеломы и злокачественного заболевания лимфоидной ткани. Таким образом, НСDD расценена как самостоятельное заболевание, однако обнаруженные при КТ лимфатические узлы брюшной полости и забрюшинного пространства требуют динамического наблюдения. Роль иммуносупрессивной терапии в развитии ремиссии заболевания не вызывает сомнений.

Прролиферативный гломерулонефрит с депозитами моноклональных ИГ представляет собой редкий вариант поражения почек при ПКД (в 8 раз реже, чем AL-амилоидоз, и в 2 раза реже, чем LCDD). В 10 описанных недавно случаях в почечной ткани выявлялись депозиты моноклонального IgG, только у половины больных моноклональный IgG определялся в сыворотке крови, криоглобулинемии не было ни в одном случае. Ни у кого из больных не было клинических проявлений ММ или В-клеточной лимфомы. У всех пациентов имела протеинурия, в 44% случа-

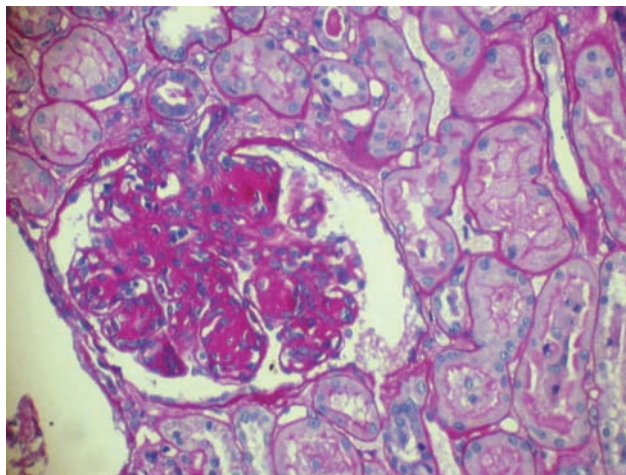


Рис. 13. Большой Г-н. Болезнь отложения тяжелых цепей: клубочек с дольчатой структурой. Расширение мезангия с образованием бесклеточных узлов. PAS-реакция. x250

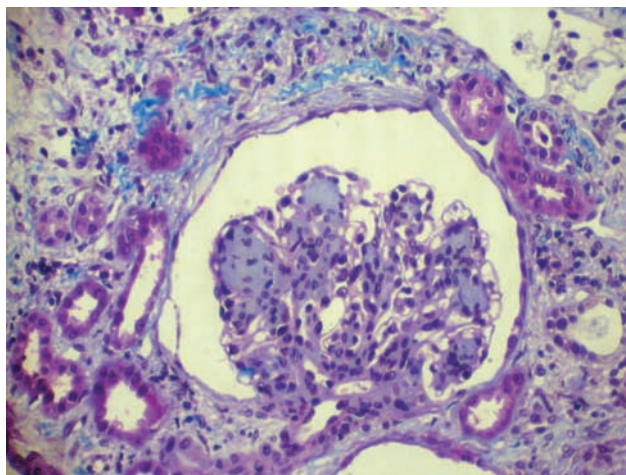


Рис. 14. Большой Г-н. Болезнь отложения тяжелых цепей: пролиферация мезангиальных клеток и расширение мезангия с образованием бесклеточных узлов. Трихром по Массону. x250

ев НС, в 80% случаев ХПН. Основным гистологическим проявлением была диффузная эндокапиллярная пролиферация (МПГН/ДПГН). При ЭМ выявлялись гранулярные (электронно-плотные) депозиты в мезангии, субэндотелиально и субэндотелиально, напоминающие обычные иммунные комплексы, микротубулярных либо фибриллярных депозитов не было. Однако при ИФ эти депозиты содержали ИГ одного класса и субкласса, с одним классом ЛЦ, то есть были моноклональными. В 90% случаев обнаруживались также депозиты комплемента, и у 40% больных – гипокомplementемия. Лечение не разработано, проводились попытки иммуносупрессивной терапии различными группами препаратов, отчетливого эффекта не зафиксировано. Авторы предлагают рассматривать пролиферативный ГН с депозитами IgG в спектре почечных заболеваний, ассоциированных с моноклональными гаммапатиями. Критериями включения являются наличие гломерулярных моноклональных депозитов одного субкласса IgG и одного изотипа ЛЦ, гранулярного характера при ЭМ, с эндокапиллярной пролифе-

рацией и чертами, характерными для МПГН или МН, и отсутствие криоглобулинемии [71].

В последующем у пациентов без криоглобулинемии и М-градиента были описаны еще 4 случая пролиферативного ГН с моноклональными неорганизованными депозитами IgG и 3 случая непролиферативного ГН с утолщением ГБМ и субэпителиальными депозитами моноклонального IgG. Авторы оценивают этот вариант как отложение моноклональных ИГ, имитирующее МН, и отмечают положительный эффект кортикостероидной терапии [55].

Описан также 1 случай эндокапиллярного пролиферативного гломерулонефрита с гиперклеточнос-

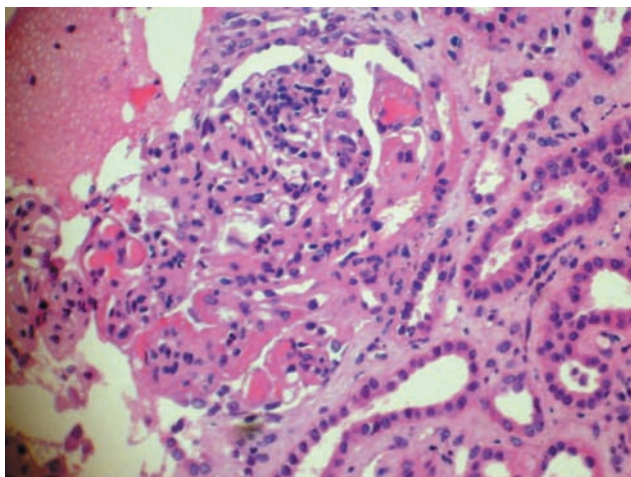


Рис. 15. Больной Г-в. Пролiferативный гломерулонефрит: клубочек с выраженной гиперклеточностью за счет пролиферации мезангиальных и эндотелиальных клеток и задержки значительного числа лимфоцитов и нейтрофилов в просвете капиллярных петель. «Гиалиновые тромбы» в просвете капиллярных петель. Гематоксилин-эозин. $\times 250$

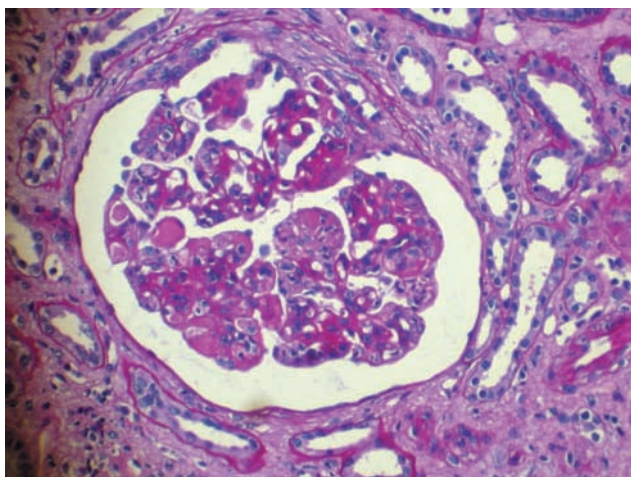


Рис. 16. Больной Г-в. Пролiferативный гломерулонефрит: клубочек с дольчатой структурой и выраженной эндокапиллярной пролиферацией. Стенка капиллярных петель утолщена, имеются единичные двойные контуры. Просвет отдельных капиллярных петель закрыт крупными субэндотелиальными депозитами по типу «гиалиновых тромбов». Имеются сращения с капсулой Боумена. PAS-реакция. $\times 250$

тью мезангия и наличием аморфного конго-негативного вещества в мезангии у больной с НС, гематурией и АГ. При ИФ обнаружено свечение IgA, С3, фибриногена и λ в мезангии и на стенках гломерулярных капилляров. При ЭМ выявлены мезангиальные и субэндотелиальные депозиты паракристаллической решетчатой структуры, при исследовании костного мозга обнаружена малая популяция моноклональных ПК, содержащих только IgA λ . Авторы полагают, что моноклональные депозиты IgA могут вызывать пролиферативный ГН [92].

Случай 5. Больной Г-в, 73 лет. В анамнезе длительная АГ, пароксизмальная форма мерцательной аритмии, ОНМК, язвенная болезнь. В 2007 г. появились отеки нижних конечностей, обнаружены протеинурия, эритроцитурия, повышение креатинина до 1,6 мг/дл. В январе 2008 г. выявлены НС, анемия, креатинин крови 220–413 мкмоль/л.

Госпитализирован в нефрологическое отделение ГКБ им. Боткина. Анасарка, гепатомегалия, креатинин 3,8–6,2–5,2 мг/дл, асцит, двухсторонний гидроторакс, гидроперикард. ANCA – не обнаружены, криоглобулины – отр., PSA в пределах нормы. Онкопоиск: объемных образований не найдено. ИХ: в сыроворотке обнаружен моноклональный IgA κ – 2,3 г/л. Стернальная пункция: содержание ПК 1,5%.

Выполнена биопсия почки (рис. 15–18). СМ: 7 клубочков, один из них полностью склерозирован. Остальные клубочки увеличены в размерах, имеют дольчатую структуру, гиперклеточны за счет мезангиальной и эндокапиллярной пролиферации. Стенки капилляров резко утолщены. Просвет отдельных капиллярных петель закрыт крупными субэндотелиальными депозитами по типу «гиалиновых тромбов». Грубые сращения с капсулой Боумена, в 1 клубочке определяется небольшое фиброзное полулуние. Диффузный склероз интерстиция и атрофия канальцев. Во многих канальцах – тубулиты. В просвете канальцев много слущенных эпителиальных клеток и их фрагментов, многие профили канальцев заполнены белковым

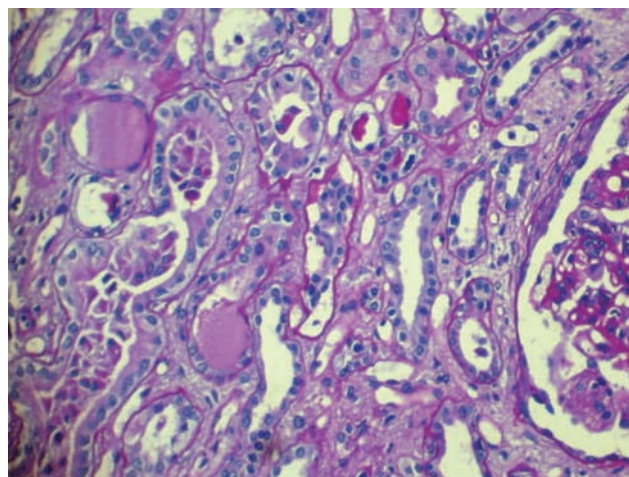


Рис. 17. Больной Г-в. Острое повреждение канальцевого эпителия: во многих канальцах снижена высота канальцевого эпителия с утратой щеточной каймы. Некроз отдельных тубулоцитов, отслойка их от тубулярной базальной мембраны. В просвете канальцев много слущенных эпителиальных клеток и их фрагментов. Отдельные канальцы содержат белковые цилиндры. PAS-реакция. $\times 250$

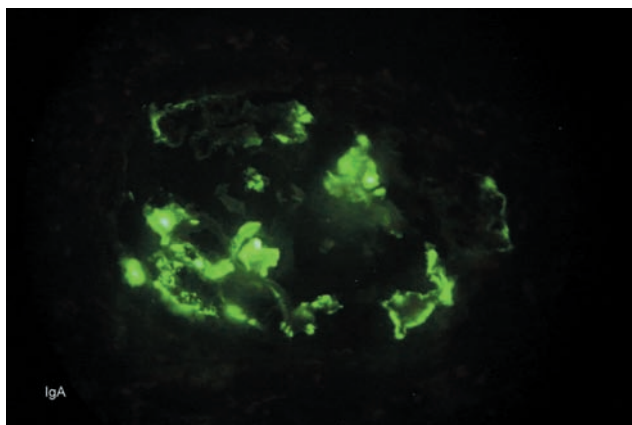
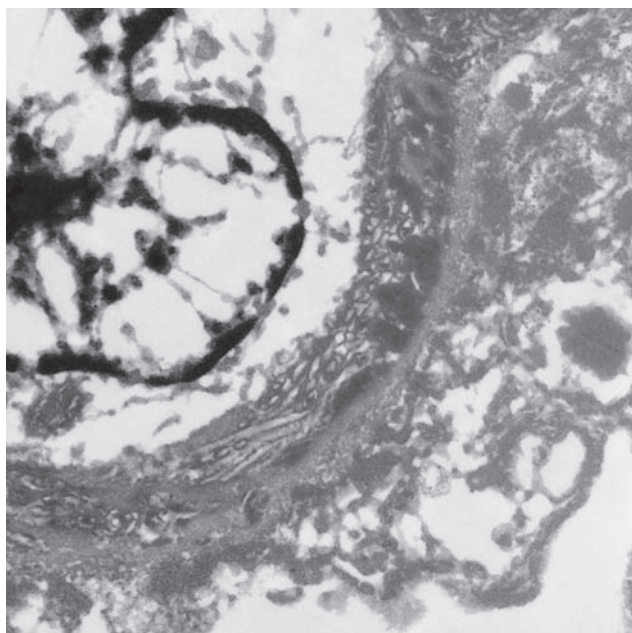


Рис. 18. Больной Г-в. Свечение IgA крупно-гранулярно в проекции гиалиновых тромбов и на периферии капиллярных петель. Иммунофлюоресценция с антителами к IgA. x250



E08-1217_007.tif
228
Print Mag: 44800x @ 7.0 in
10:04 06/19/08

E08-1217_007.tif
HV = 80.0 kV
Direct Mag: 3000x
Cedars-Sinai Med Ctr Pathology

Рис. 19. Больной Г-в. Прлиферативный гломерулонефрит: субэндотелиальные электронно-плотные депозиты на периферии капиллярных петель. Электронная микроскопия. x30 000

содержимым (белок Тамма-Хорсфалла), другие каналцы содержат PAS-негативные цилиндры. Артериолы не изменены. Окраска конго красным – негативно. ИФ: IgG, IgM – нет, IgA и C3 – в части клубочков крупногранулярно (в проекции гиалиновых тромбов) +++ , периферия капиллярных петель – мелкогранулярно ++; фибрин – интерстиций ++; κ-цилиндры +, λ – в одном клубочке крупногранулярно ++, цилиндры +++. Заключение: картина мембранопрлиферативного гломерулонефрита с крупными субэндотелиальными депозитами, нельзя исключить cast-нефропатию. Комментарий: данная морфологическая картина наиболее характерна для криоглобулинемического нефрита (моноклональная IgA-криоглобулинемия).

Повторно (дважды) исследована кровь на криоглобулины – результат отрицательный. Установлен диагноз: плазматочная дискразия, Ак-парапротеинемия, мембранопрлиферативный гломерулонефрит, нефротический синдром, быстро прогрессирующая почечная недостаточность. Начата терапия Селлсептом в дозе 1500 мг/сут с удовлетворительной переносимостью. Азотемия и явления гипергидратации не нарастали, АД контролировалось удовлетворительно, однако отмечались прогрессирующие проявления полинейропатии, 14 апреля 2008 г. развилось коматозное состояние, диагностировано повторное ОНМК в ствол головного мозга, через несколько часов наступила смерть больного. Патолого-анатомическое исследование не проводилось.

Готовые препараты почечной ткани консультированы профессором А. Козном (отдел патологии и лабораторной медицины, медицинский центр Cedars-Sinai, США). Заключение: СМ – мезангиальная гиперклеточность, одноконтурные стенки капилляров, множественные «тромбы» в просветах капилляров. Острый тубулонефроз. ИФ – гранулярные депозиты IgA на ГБМ, в мезангии и в интралюминальных «тромбах». Парафиновые блоки дополнительно обработаны и исследованы методом ЭМ (рис. 19) – сегментарная гиперклеточность мезангии, депозитов нет. Субэндотелиальные электронно-плотные депозиты в большом количестве, единичные субэпителиальные депозиты. «Тромбы» в исследованном клубочке не обнаружены. Заключение: могут обсуждаться диагнозы IgA-нефропатии и криоглобулинемического нефрита.

В данном случае наличие НС с эритроцитурией и быстро прогрессирующей почечной недостаточностью у пожилого больного без признаков онкологического заболевания позволяло заподозрить наличие ЭКГН. Нормальные титры ANCA и незначительная парапротеинемия при нормальном количестве ПК в костном мозге делали вероятным первичный AL-амилоидоз, для подтверждения чего была выполнена биопсия почки. Однако данные биопсии полностью опровергли это предположение, выявлена картина, заставлявшая думать о криоглобулинемическом нефрите. Неоднократное исследование сыворотки крови не выявило криоглобулинемии. Диагнозы болезни Вальденстрема, множественной миеломы либо лимфомы не нашли подтверждения (минимальная секреция IgAk, отсутствие плазматизации и признаков злокачественного лимфоидного заболевания в костном мозге). В связи с этим, а также ввиду отсутствия парапротеинурии наличие cast-нефропатии представлялось маловероятным, цилиндры в канальцах расценены как проявление нефротического синдрома, что подтверждено при пересмотре гистологических препаратов.

Таким образом, установлен диагноз плазматочной дискразии, прлиферативного гломерулонефрита с депозитами моноклонального IgA. Дополнительное ЭМ-исследование подтвердило наличие субэндотелиальных электронно-плотных депозитов и позволило отвергнуть наличие иммунотоктоидного гломерулонефрита (микротубулярных депозитов в мезангии и субэпителиальном пространстве не найдено). Окончательный дифференциальный диагноз с криоглобулинемическим нефритом провести не удалось, субэпителиальных микротубулярных депозитов не обнаружено, клубочков с интралюминальными тромбами в материале, подвергнутом ЭМ, не было, соответственно их ультраструктуру уточнить не представилось возможным.

ЭКГН как вариант прлиферативного гломерулонефрита у больных с ММ является еще более редким состоянием, в литературе описано всего несколько

таких случаев [66, 91]. Имеются также описания ЭКГН с депозитами ИГ и фибрина и при других ЛПЗ, в том числе при НХЛ и болезни Ходжкина, причем в последнем варианте выявлялись антитела к ГБМ. Представляет интерес напрямую не относящийся к теме ЛПЗ, но, возможно, родственной по механизмам развития ЭКГН у больных с солидными карциномами, у которых выявлялись симптомы васкулита и положительные антитела к цитоплазме нейтрофилов [84]. Патогенез этих вариантов пока остается неясным, лечение сводится к терапии основного заболевания.

Случай 6. Больная Р-на, 70 лет. В анамнезе – умеренная АГ. В марте 2007 г. появились отеки, высыпания на голени,

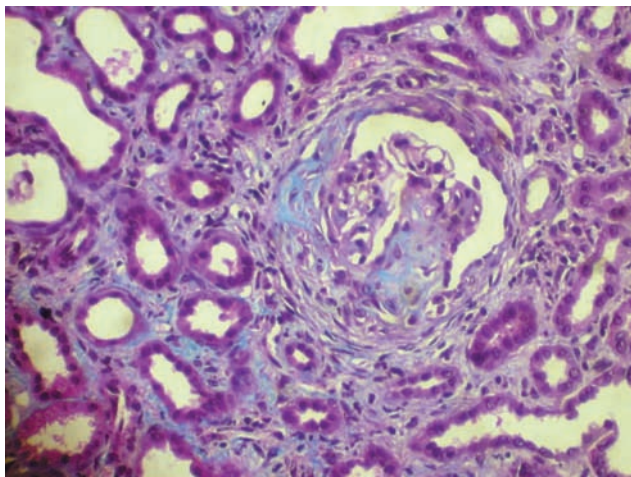


Рис. 20. Больная Р-на. Экстракапиллярный гломерулонефрит: сегментарный склероз капиллярных петель и сегментарные фибро-клеточные полулуния. Трихром по Массону. $\times 250$

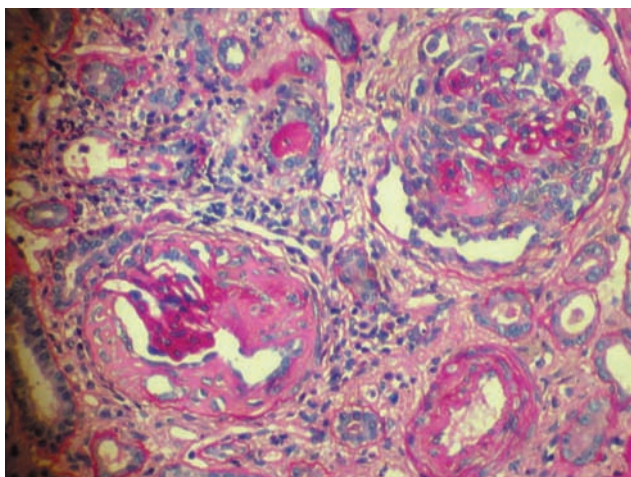


Рис. 21. Больная Р-на. Экстракапиллярный гломерулонефрит: поражение клубочков, соответствующее различным стадиям развития полулуний, – пролиферация висцерального эпителия с образованием клеточного полулуния, участки фибриноидного некроза капиллярных петель (клубочек справа); циркулярное фиброзное полулуние, коллапс и склероз капиллярных петель (клубочек слева), инфильтрация интерстиция лимфоцитами и нейтрофилами. PAS-реакция. $\times 250$

одышка, сердцебиение, обнаружена протеинурия, анемия, ус-корение СОЭ, гиперкреатининемия.

Госпитализирована в нефрологическое отделение ГКБ им. Боткина. Массивные плотные отеки нижних конечностей, тро-фические изменения кожи голени, гепатомегалия, АД в пределе привычных значений, умеренная протеинурия, эритроцитурия, выраженная железодефицитная анемия, креатинин 5,8 мг/дл, при электрофорезе сыворотки крови обнаружен М-градиент в γ -зоне 24%. ИХ: в сыворотке обнаружен моноклональный IgGк 3,3 г/л. Трепанобиопсия костного мозга: изменений, характерных для заболевания системы крови, не выявлено. Консультация гематолога: доброкачественная моноклональная гаммапатия.

Выполнена биопсия почки (рис. 20–22). СМ: в препарате 11 клубочков, в 9 из них имеются циркулярные и сегментарные полулуния различной давности (клеточные, фибро-клеточные и фиброзные). В 3 клубочках имеются небольшие очаги фибриноидного некроза. Диффузно-очаговый склероз интерстиция и атрофия канальцев, выраженная инфильтрация мононуклеарами, сегментоядерными лейкоцитами и плазматическими клетками. Многие профили канальцев содержат PAS-позитивные цилиндры. Артериосклероз. Артериолы – без особенностей. ИФ: IgG – линейно и гранулярно по базальной мембране капилляров ++, IgA, IgM, C3 – нет, фибрин в проекции полулуний ++, κ и λ не исследовались. Заключение: экстракапиллярный гломерулонефрит с 82% полулуний.

Кровь на ANCA: pANCA – 1/80, cANCA – не обнаружены; антитела к ГБМ, антитела к ДНК, СРБ, РФ, криоглобулины – отр. Установлен диагноз: ANCA-ассоциированный васкулит (микроскопический полиангит), изолированно-почечная форма, экстракапиллярный гломерулонефрит с 80% полулуний. Моноклональная гаммапатия неопределенного значения.

На фоне симптоматической терапии отеки регрессировали, анемия компенсирована, креатинин крови снизился до 3,7 мг/дл. При повторной госпитализации в ноябре 2007 г. рецидивирующие массивные носовые кровотечения, глубокая анемия, протеинурия умеренная, эритроцитурии нет, креатинин 3,3 мг/дл, p-ANCA – 1/40, c-ANCA – отр. Консультация ЛОР: признаков гранулематозного поражения носа не выявлено. ИХ: нарастание секреции моноклонального IgGк до 3,7 г/л, уровень нормальных ИГ снижен. Дополнительное иммуногистохимическое исследование препаратов костного мозга (отделение ПА ГНЦ РАМН): начальная стадия парапротеинемического гемобластоза. Консультация гематолога: множественная миелома Гк IIIВ ст.

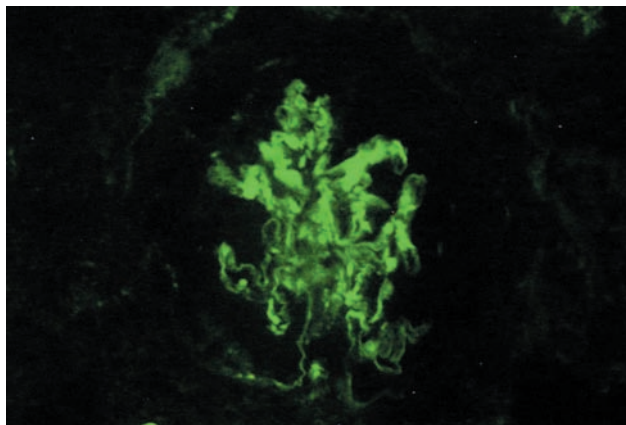


Рис. 22. Больная Р-на. Гранулярное и линейное свечение IgG в мезангии и на периферии капиллярных петель. Иммунофлюоресценция с антителами к IgG. $\times 250$

Клинический диагноз: множественная миелома G_к, IIIВ стадия. Вторичная нефропатия (экстракапиллярный гломерулонефрит), ХПН, консервативно-курабельная стадия. Артериальная гипертензия, анемия смешанного генеза, тяжелой степени. Больная переведена в гематологическое отделение.

В данном случае наличие НС с эритроцитурией и нарушением функции почек в сочетании с М-градиентом на электрофореграмме сыворотки крови дали основание заподозрить миеломную болезнь. Однако уровень парапротеина при ИХ-исследовании крови был невысоким, парапротеинурия отсутствовала, по данным трепанобиопсии костного мозга диагноз гемобластоза был отвергнут. Обсуждался диагноз первичного AL-амилоидоза, для подтверждения которого выполнена биопсия почки, не выявившая амилоида, но обнаружившая картину ЭКГН. Антитела к GBM, исследованные в связи с элементами линейного свечения IgG, в сыворотке крови обнаружены не были, клиническая картина не укладывалась в диагноз синдрома Гудпасчера. Выявление в крови рANCA в сочетании с данными биопсии привело к диагнозу ANCA-ассоциированного васкулита, хотя наличие гранулярных депозитов IgG не соответствовало малоиммунному варианту ЭКГН, свойственному этой патологии. Обращало на себя внимание улучшение функции почек и снижение титров ANCA без проведения иммуносупрессивной терапии. С учетом нарастания парапротеинемии, снижения уровня нормальных ИГ и рецидивирующих носовых кровотечений без признаков гранулематозного поражения предпринято дополнительное иммуногистохимическое исследование костного мозга. Его результаты заставили вновь пересмотреть диагностическую концепцию и подтвердить первоначальный диагноз множественной миеломы с редким вариантом поражения почек – ЭКГН с отложением моноклональных IgG. Наличие ANCA следует рассматривать как вторичный по отношению к гемобластозу феномен, вероятно имеющий патогенетическую связь с необычным для миеломной болезни поражением почек. Отсутствие ЭМ-данных не позволило уточнить ультраструктуру депозитов IgG.

Гломерулонефрит при макроглобулинемии Вальденстрема, которая составляет лишь 15% от всех лимфом, встречается редко. В основном поражение почек при этой патологии связано с инфильтрацией почечной паренхимы лимфоплазматическими клетками, возможно также развитие амилоидоза, LCDD, КГН (см. соответствующие разделы). Нередко вследствие гиперпродукции пентамеров патологических IgM возникает гипервискозный синдром. Поражение в виде гломерулонефрита обусловлено отложением иммунных комплексов, содержащих моноклональный IgM, характерным морфологическим признаком являются гранулярные эозинофильные депозиты в просвете капилляров, иногда столь крупные, что вызывают окклюзию капилляров с развитием ОПН [10, 100]. Прогноз зависит от возраста больных, выраженности цитопении и титра IgM. При наличии высокого уровня циркулирующего IgM, анемии, гипервискозного синдрома, криоглобулинемии, нейтропатии показана ХТ.

1.2. Повреждения, не связанные с моноклональными белками

Не связанные с парапротеинемией поражения почек при ПКД включают в себя ОПН, обусловленную

целым рядом метаболических, водно-электролитных и лекарственных воздействий, и повреждения, обусловленные синтезом цитокинов, при редком варианте ПКД – остеосклеротической миеломе (синдроме РОЕМС).

Острая почечная недостаточность. Причины развития ОПН: дегидратация и/или гиперкальциемия, воздействие НПВС, сепсис, острая уратная нефропатия на фоне ХТ с синдромом лизиса опухоли, обструктивная нефропатия и, в очень редких случаях, инфильтрация почечной паренхимы плазматическими клетками.

Наибольшее клиническое значение имеет гиперкальциемия, развивающаяся вследствие резорбции кости под воздействием цитокинов. Гиперкальциемия оказывает вазоконстрикторное действие на почечные сосуды, что ведет, особенно в условиях дегидратации, к снижению почечного кровотока и скорости клубочковой фильтрации и развитию преренальной почечной недостаточности. Снижение мочеобразования и скорости тубулярного потока способствует также образованию цилиндров и развитию cast-нефропатии (см. выше) [20, 25].

Поражения почек при синдроме РОЕМС (полинейропатия, органомегалия, эндокринопатия, моноклональная секреция, кожные изменения) обусловлены воздействием цитокинов, таких, как интерлейкин-6, сосудистый эндотелиальный фактор роста и тумор-некротизирующий фактор- α , стимулирующих пролиферацию эндотелия. Какие-либо депозиты моноклональных белков в почечной ткани отсутствуют, морфологические изменения различны и включают в себя МПГН-подобные варианты, тромботическую микроангиопатию, мезангиолизис [84]. Помимо основных системных проявлений, расшифрованных в диагнозе, часто наблюдается лимфоаденопатия, гистологически сходная с болезнью Кастельмана (см. ниже). Прогноз в целом несколько более благоприятный, чем при MM. Оперативное лечение при формах с локализованной плазмацитомой ведет к быстрому обратному развитию симптомов, другие варианты лечения аналогичны ХТ при MM.

2. Поражения почек при злокачественных лимфоидных заболеваниях

2.1. Поражения почек при ХЛЛ/НХЛ

2.1.1. Гломерулопатии

С патогенетической точки зрения могут быть условно выделены три варианта гломерулярных повреждений [84]. К первому варианту относится криоглобулинемический МПГН/КГН, развивающийся вследствие секреции криоглобулинов (в основном моноклональных, иногда поликлональных) патологическими клонами В-лимфоцитов. Второй вариант включает в себя AL-амилоидоз, MIDD с типично нодулярными изменениями (см. соответствующие разделы выше) и иммунотактоидный ГН с атипичным МН. При всех этих формах может выявляться М-градиент, но в части случаев, так же как и при ПКД, его обнаружить не удастся. В целом повреждения почек моноклональ-

ными белками при ХЛЛ/НХЛ встречаются существенно реже, чем при ПКД (всего в 5–10% случаев). К третьему варианту повреждения относятся различные типы гломерулонефрита у больных без криоглобулинемии и М-компонента, патогенез поражения почек в этих случаях рассматривается в рамках аутоиммунного (МПГН, ЭКГН) повреждения либо воздействия цитокинов (ФСГС). Особый патогенетический вариант представляет поражение почек при лимфома-подобном заболевании – болезни Кастельмана [28, 84].

МПГН и МН с «атипичными» морфологическими проявлениями считаются наиболее распространенными типами поражения [28, 64, 69, 84]. Клинико-морфологические характеристики подробно описаны в разделах «криоглобулинемический нефрит» и «иммунотактоидный нефрит» (см. выше).

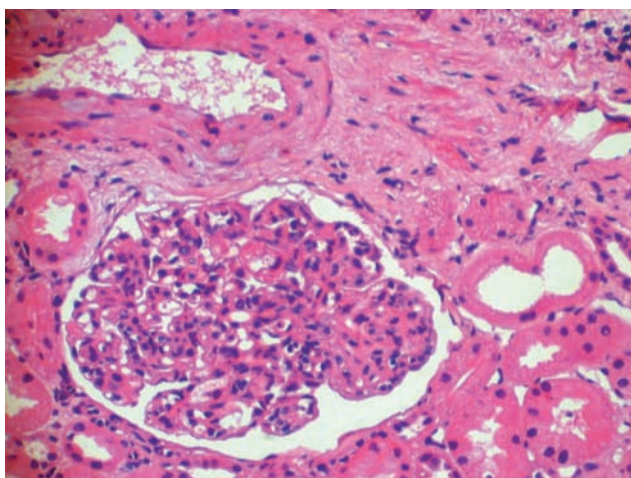


Рис. 23. Больной С-в. Мембранопротеративный гломерулонефрит: эндоткапиллярная протерация с задержкой большого числа лимфоцитов с примесью нейтрофилов в просвете капиллярных петель. Гематоксин-эозин. $\times 250$

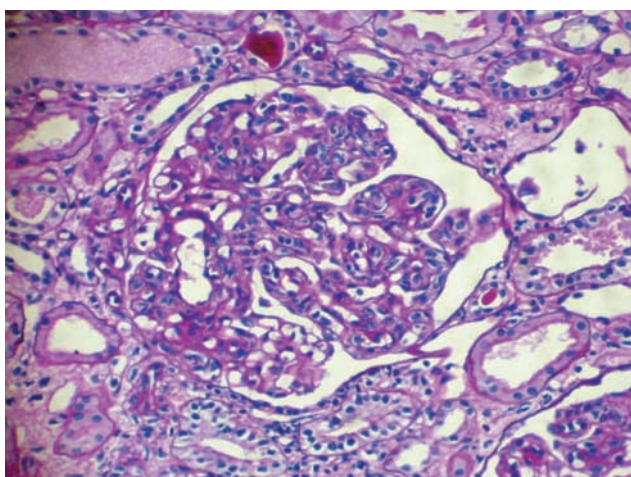


Рис. 24. Больной С-в. Мембранопротеративный гломерулонефрит: клубочек с дольчатой структурой за счет эндоткапиллярной протерации. В просвете капиллярных петель определяется много воспалительных клеток. Капиллярные петли утолщены. PAS-реакция. $\times 250$

Случай 7. Больной С-в, 76 лет. В анамнезе болезнь Лайма в 2007 г. С этого времени стал терять в весе, появилась слабость, в феврале 2008 г. выявлен лейкоцитоз до 22 тыс./мкл с лимфоцитозом до 60–70%, умеренная анемия, анализы мочи без патологии. Консультирован гематологом, установлен диагноз: хронический лимфолейкоз. ХТ не проводилась. В октябре 2008 г. появились отеки, АГ, выявлена протеинурия и умеренное повышение креатинина крови.

Госпитализирован в нефрологическое отделение ГКБ им. Боткина. Истощен, кожа бледная, с серо-желтым оттенком, увеличение подмышечных лимфатических узлов, умеренные отеки стоп и голеней, двухсторонний гидроторакс, гепатомегалия, НС, эритроцитурия, умеренная анемия, гиперлейкоцитоз, лимфоцитоз, креатинин 124 мкмоль/л. При УЗИ – увеличенные парааортальные, паракавалыные и подвздошные лимфатические узлы.

Выполнена биопсия почки (рис. 23–25). СМ: клубочки увеличены в размерах, имеют дольчатую структуру за счет мезангиальной и эндоткапиллярной протерации с задержкой большого числа лимфоцитов с примесью нейтрофилов в просвете капиллярных петель. Отдельные капиллярные петли утолщены, отмечаются единичные двойные контуры. Небольшой диффузный склероз интерстиция, редкая диффузная инфильтрация мононуклеарами. Умеренный артериосклероз, артериолы не изменены. ИФ: IgG и С3 – периферия капиллярных петель и мезангий ++, IgA – нет, IgM – периферия капиллярных петель и мезангий +++, фибрин – интерстиций ++, κ – нет, λ – то же, что IgG. Заключение: картина мембранопротеративного гломерулонефрита.

ИХ: моноклональная секреция не выявлена; криоглобулины – отр. Цитогенетическое исследование костного мозга и периферической крови (лаборатория ГНЦ РАМН): выявлены признаки, характерные для хронического В-клеточного лимфолейкоза. Установлен диагноз: В-клеточный хронический лимфолейкоз, стадия С. Вторичный мембранопротеративный гломерулонефрит, нефротический синдром, сохранная функция почек.

Консультирован гематологом, переведен в гематологическое отделение. Проведен курс ХТ с удовлетворительной переносимостью, больной был выписан. Через несколько дней отметил снижение диуреза, выделение темной мочи, госпита-

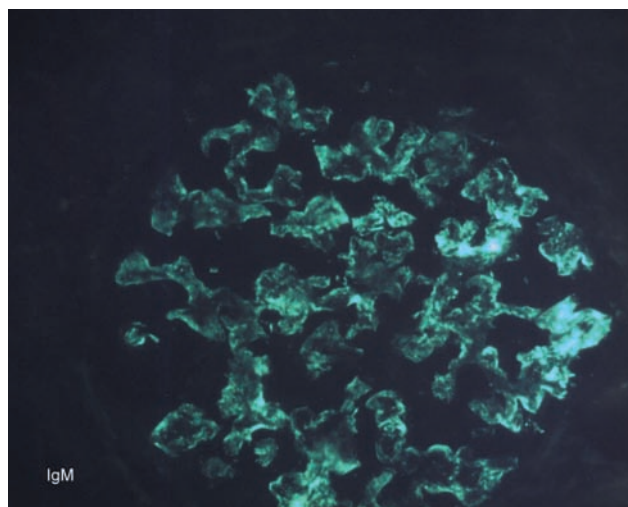


Рис. 25. Больной С-в. Крупногранулярное свечение IgM, соответствующее субэндотелиальным депозитам. Иммунофлюоресценция с антителами к IgM. $\times 250$

лизирован в нефрологическое отделение. Выявлена глубокая лейкопения, анемия, выраженная гиперурикемия, креатинин крови 145 мкмоль/л. Проведен курс лечения нейпогеном, инфузионная терапия, назначен рекормон. Уровень лейкоцитов восстановился в пределах нормальных значений, гиперурикемия уменьшилась, анемия компенсирована, однако развилась олигурия, креатинин крови вырос до 628 мкмоль/л. ХТ не проводилась (трижды перенес пневмонию), начато лечение программным гемодиализом.

В данном случае у больного с хроническим В-клеточным лимфолейкозом через 8 месяцев после установления диагноза развился НС. Биопсия почки выявила мембранопролиферативный гломерулонефрит, расцененный как вторичный по отношению к гемобластозу, хотя моноклональной секреции и криоглобулинемии не обнаружено, а при ИФ-исследовании почечной ткани выявлялись депозиты поликлональных ИГ. Вероятным представлялось аутоиммунное иммунокомплексное повреждение почек у больного с ХЛЛ. Отсутствие ЭМ-данных не позволило уточнить ультраструктуру иммунокомплексных депозитов. Проведение 1 курса ХТ осложнилось синдромом лизиса опухоли с гиперурикемией и выраженной нейтропенией, в связи с чем дальнейшая ХТ оказалась невозможной. Быстрое нарастание почечной недостаточности, по-видимому, обусловлено не только тяжелым НС и прогрессированием гломерулонефрита, но и наложением мочекаменной нефропатии с ОПН.

Случай 8. Больная К., 68 лет. В ноябре 2006 г. появился кашель, при рентгенографии грудной клетки выявлено расширение тени средостения. При КТ грудной клетки и брюшной полости: медиастинальная, аксиллярная, абдоминальная и паховая лимфоаденопатия. Консультирована гематологом, выполнена биопсия подмышечного лимфатического узла, установлен диагноз: лимфома мантийных клеток. ХТ не проводилась. Одновременно выявлена протеинурия, при ИХ – следовая моноклональная секреция.

В июне 2007 г. госпитализирована в нефрологическое отделение ГКБ им. Боткина. Отеки стоп и голеней, увеличенные заднешейные и затылочные лимфатические узлы, умеренная гепатоспленомегалия, нефротический синдром, креатинин 1,2 мг/дл, анемии нет, криоглобулины – отр.

Выполнена биопсия почки (рис. 26). СМ: 13 клубочков, все клубочки увеличены в размерах, капиллярные петли утолщены, резко PAS-позитивны. Проплиферативных изменений нет. Ин-

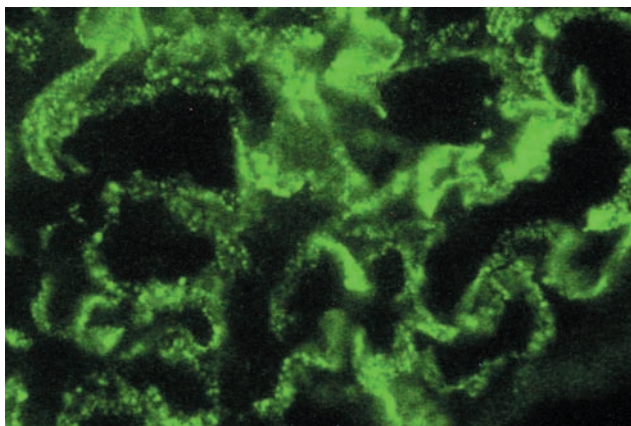


Рис. 26. Больная К-н. Мембранозная нефропатия: мелкогранулярное свечение по периферии капиллярных петель. Иммунофлюоресценция с антителами к IgG. $\times 400$

терстиций и артериолы – не изменены. ИФ: IgG – мелкогранулярно по базальной мембране капилляров клубочка +++, IgA, IgM, Cl q, к – нет, λ – то же, что IgG ++. Заключение: мембранозная нефропатия.

Клинический диагноз: лимфома мантийных клеток, вторичная мембранозная нефропатия, нефротический синдром, сохранная функция почек. Больная направлена в ГНЦ.

В данном случае одновременное выявление лимфомы с минимальной моноклональной секрецией и поражения почек с НС заставляло предположить патогенетическую связь нефропатии и злокачественного лимфоидного заболевания, обсуждалась возможность как AL-амилоидоза, так и других вариантов. Для уточнения характера поражения почек и обоснования необходимости ХТ выполнена биопсия почки, выявившая картину мембранозной нефропатии. Так же как и в предыдущем случае, отсутствие ЭМ-исследования не позволило уточнить ультраструктуру иммунокомплексных депозитов.

Поражение почек при болезни Кастельмана.

Болезнь Кастельмана (ангиофоликулярная гиперплазия лимфатических узлов) относится к группе редких лимфома-подобных заболеваний, или атипичных ЛПЗ. Эта патология ассоциирована с саркомой Капоши, НХЛ, болезнью Ходжкина (см. ниже), РОEMS-синдромом (см. выше), аутоиммунными заболеваниями. Проявляется локализованной или мультицентрической лимфаденопатией, второй вариант протекает с анемией, гепатоспленомегалией, нейропатией и поликлональной гипергаммаглобулинемией. Описано также несколько случаев с клональной экспансией, возможно в рамках трансформации в НХЛ. В патогенезе, в том числе почечного повреждения, большое значение придается гиперпродукции интерлейкина-6. Поражение почек развивается редко, описывают варианты, аналогичные поражению почек при РОEMS-синдроме, ЭКГН, а также АА-амилоидоз (см. ниже). Лечение при локализованных формах оперативное, при мультицентрических возможно назначение кортикостероидов, а при ВИЧ-ассоциированных вариантах заболевания – противовирусная терапия [16, 84, 94].

2.1.2. Острая почечная недостаточность

Поражение почек при ХЛЛ/НХЛ нередко проявляется острой почечной недостаточностью, развитие ОПН может быть обусловлено различными причинами. Основными являются инфильтрация паренхимы почек лимфоидными клетками, обструкция мочевых путей и сдавливание почечных артерий и вен опухолевыми массами, сепсис, гемолиз, нефротоксическое воздействие химиопрепаратов, синдром лизиса опухоли и радиационные повреждения.

Инфильтрация почечной паренхимы наиболее характерна для НХЛ с В-крупноклеточными вариантами, хотя изредка может возникать и при болезни Ходжкина, мы наблюдали также случай ОПН вследствие лимфоидной инфильтрации интерстиция у пациента с Т-клеточным лимфолейкозом. Диагностика этих состояний затруднена. По данным аутопсий лимфоидная инфильтрация паренхимы почек выявляется при лимфомах в трети случаев [81], но прижизненный диагноз устанавливается гораздо реже, по данным

компьютерной томографии частота этого поражения составляет лишь 5% [47]. Клинические проявления либо отсутствуют, либо неспецифичны: боли в поясничной области, боли в животе, артериальная гипертензия, гематурия. Диагноз, в основном, устанавливается по данным компьютерной томографии, реже – при гистологическом исследовании.

Лимфома почки, имитирующая самостоятельное заболевание почек в отсутствии установленного диагноза системной лимфомы, выявляется еще реже, описано немногим более 60 случаев. Из них в 77% при диффузных крупноклеточных В-лимфомах выявлялась интерстициальная лимфоматозная инфильтрация со скудными изменениями клубочков и канальцев, а в 23% – повреждения интрагломерулярного типа, характерные для ангиотропной или интраваскулярной крупноклеточной В-лимфомы. Показанием для биопсии почки чаще всего является ОПН, ассоциированная с интерстициальной лимфомой. Механизм развития ОПН связывают с образованием лимфоматозного интерстициального инфильтрата, который приводит к компрессии канальцев и интерстициальных капилляров, интратубулярной обструкции и повышению постгломерулярного сосудистого сопротивления [6, 12, 89, 96].

Возможно также развитие ОПН при обструкции гломерулярных капилляров у пациентов с интрагломерулярной лимфомой. При нефротической протеинурии в большинстве случаев выявляли интрагломерулярную лимфому. Полагают, что протеинурия является результатом нарушения проницаемости клубочков в результате воздействия цитокинов, продуцируемых лимфоматозными клетками, по аналогии с БМИ, развивающейся при лимфоме Ходжкина (см. ниже), либо механическим воздействием на гломерулярную гемодинамику [29, 41, 74, 75, 90]. ХТ в большинстве случаев приводит к быстрому восстановлению почечной функции у пациентов с интерстициальной лимфомой и ремиссии НС у больных с интрагломерулярным типом поражения [75, 96].

Случай 9. Больной Гр-н, 51 года. В 2006 г. отметил появление уплотнения в верхней трети левого бедра, анализы крови и мочи в пределах нормы, при УЗИ – увеличение размеров почек, консультирован хирургом, диагностирована «липома». В июне 2007 г. появились головные боли, слабость, тошнота, рвота, анорексия, выявлены АГ, снижение удельного веса мочи, анемия, повышение креатинина до 300 мкмоль/л.

Госпитализирован в нефрологическое отделение ГКБ имени Боткина. Пониженного питания, отеков нет, периферические лимфатические узлы всех групп увеличены, в верхней трети левого бедра по внутренней поверхности пальпируется плотно-эластичное образование овальной формы около 4 см в диаметре, подвижное, безболезненное, в нижней трети левого бедра – мягкое эластичное образование тех же размеров. АД 190/100 мм рт. ст., диурез 600 мл/сут, протеинурия следовая, мочевого осадок скудный, креатинин 2,4 мг/дл. УЗИ: почки резко увеличены в размерах, чашечки расширены. На фоне инфузионной терапии диурез увеличился до 2000 мл/сут, АД нормализовалось, креатинин крови 1,5 мг/дл.

Выполнена биопсия почки (рис. 27–29). СМ: 7 клубочков, один из них полностью склерозирован, остальные клубочки с признаками ишемии. Канальцы – диффузная инфильтрация

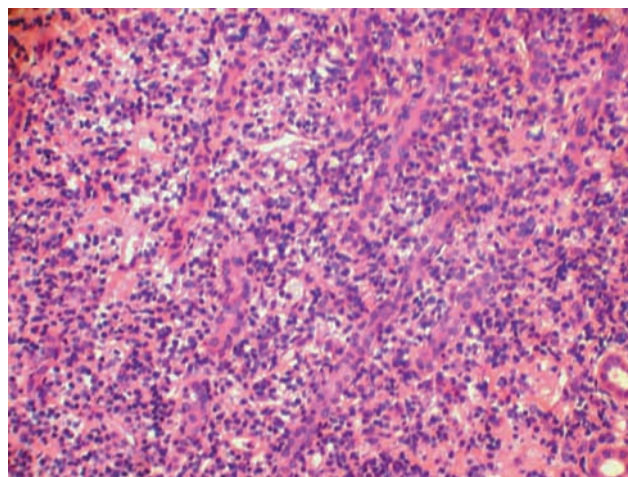


Рис. 27. Больной Гр-н. Отек интерстиция, диффузная инфильтрация интерстиция лимфоцитами. Канальцы сдавлены за счет отека и лимфоцитарной инфильтрации. Гематоксилин-эозин. $\times 250$

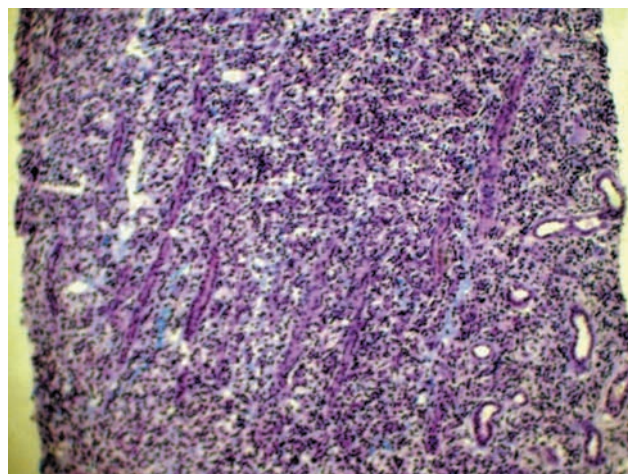


Рис. 28. Больной Гр-н. Отек интерстиция, диффузная инфильтрация интерстиция лимфоцитами. Канальцы сдавлены за счет отека и лимфоцитарной инфильтрации. Трихром по Массону. $\times 100$

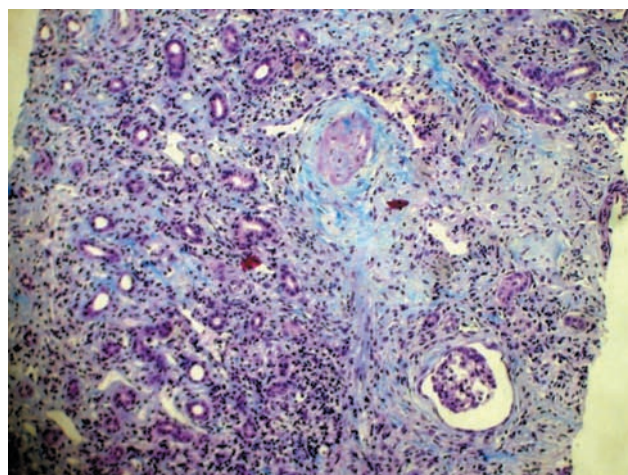


Рис. 29. Больной Гр-н. Фиброз интерстиция и атрофия канальцев, инфильтрация интерстиция лимфоцитами. Ишемия капиллярных петель клубочка. Трихром по Массону. $\times 100$

интерстиция мононуклеарами, занимающая большую часть почечной паренхимы. Большинство канальцев сдавлены инфильтратом либо атрофированы, во многих из них имеются тубулиты. Диффузный тубулоинтерстициальный склероз и отек интерстиция, атрофия канальцев. Артерии и артериолы без особенностей. ИФ: IgG, IgA, IgM – негативно, С3 – капсула Боумена +, эпителий канальцев ++. Заключение: острый интерстициальный нефрит, нельзя исключить лимфопрлиферативное заболевание.

Произведена пункция образования верхней трети левого бедра, получена лимфоидная ткань. Лимфатический узел удален, выполнено гистологическое и иммуногистохимическое исследование (отделение ПА ГНЦ РАМН): В-клеточная фолликулярная лимфома из мелких клеток с фолликулярно-диффузным характером роста.

Клинический диагноз: фолликулярная лимфома 1/11 gr с поражением периферических лимфатических узлов и почек (лимфоидная инфильтрация интерстиция), ОПН, фаза полиурии. Большой консультирован гематологом, переведен в гематологическое отделение.

В данном случае первым клиническим проявлением лимфомы было поражение лимфатического узла, однако лишь через год пациент обратился за медицинской помощью в связи с развитием ОПН, которая была обусловлена не только инфильтрацией почечной паренхимы, но и дегидратацией вследствие рвоты, что подтверждается восстановлением диуреза и снижением азотемии на фоне инфузионной терапии. Учитывая увеличение размеров почек при обследовании в начале заболевания, можно предполагать, что инфильтрация интерстиция лимфоидными клетками, обнаруженная при биопсии, имела уже в течение длительного времени. Данные биопсии, выполненной именно в связи с прогрессирующим увеличением размеров почек, послужили толчком для исследования образования левого бедра, ранее расцененного как липома, что позволило подтвердить диагноз злокачественного заболевания лимфоидной ткани.

2.2. Поражения почек при болезни Ходжкина (лимфогранулематоз)

Связь между болезнью Ходжкина и гломерулопатиями известна давно. При этом в ранних наблюдениях частота БМИ составляла всего 0,4%, а частота амилоидоза – 0,1% среди 1700 больных [57, 78]. Позднее были проанализированы около 100 случаев с доказанным поражением почек, амилоидоз составил 37%, БМИ – 42% случаев, другие варианты, такие, как ЭКГН с анти-ГБМ-антителами (см. выше), МН и ФСГ, выявлялись редко [68, 84].

Амилоидоз. Считается, что большая часть случаев амилоидоза относится к 70-м годам XX века, причем показано, что амилоидоз развивался уже в поздних, воспалительных стадиях заболевания, при отсутствии М-компонента, и был идентифицирован как амилоидоз AA-типа. Амилоидогенным белком при AA-амилоидозе является острофазовый сывороточный α -протеин (SAA), продуцируемый в основном нейтрофилами и фибробластами. Синтез его запускается провоспалительными цитокинами, такими, как интерлейкин-6, вырабатываемыми при хронических воспалительных и опухолевых процессах. В последнее время распространенность амилоидоза при болезни Ходжкина снизилась, что относят за счет применения

современных протоколов лечения с достижением клинической ремиссии заболевания. AA-амилоидоз протекает с преимущественным поражением почек, клинические и морфологические проявления аналогичны AL-амилоидозу. Дифференциальный диагноз с AL-амилоидозом строится на основании ИФ-исследования (исследование с антителами к ЛЦ, иммунопероксидазная реакция с антителами к SAA). Лечение направлено на подавление продукции SAA и, таким образом, сводится к лечению основного заболевания и инфекционных осложнений, развивающихся при длительном течении болезни Ходжкина [7, 8, 35, 84].

Случай 10. Больная Е-ва, 32 лет. В 1998 г. появилось увеличение шейных лимфатических узлов, выполнена биопсия лимфатического узла, диагностирован лимфогранулематоз, вариант истощения лимфоидной ткани, IV стадия. Проведено 2 курса ХТ – без эффекта. В 2000 г. выявлено поражение лимфатических узлов средостения и забрюшинного пространства, проведено 8 курсов ХТ и курс дистанционной лучевой терапии, достигнута ремиссия, перенесла абсцесс легкого, лучевой эпителиит с формированием стриктуры пищевода, выполнено бужирование пищевода, установлен пищеводный стент.

В 2008 г. диагностирован рецидив, лимфогистиоцитарный вариант с поражением лимфатических узлов забрюшинного пространства, селезенки. Проведено 8 курсов ХТ, полная ремиссия не достигнута, развился НС. При КТ легких выявлен постлучевой пневмофиброз, осумкованная полость в проекции S6-сегмента левого легкого. Проведена позитронная эмиссионная томография (ПЭТ): признаки метаболической активности в проекции нижней доли левого легкого. Диагностирована аспергиллема S6 левого легкого, начата терапия вориконазолом.

В декабре 2008 г. госпитализирована в нефрологическое отделение ГКБ им. Боткина. Истощена, отеки нижних конечностей умеренные, периферические лимфатические узлы не увеличены, артериальная гипотензия, НС, креатинин крови 104 мкмоль/л, незначительная анемия, СРБ 24 мг/мл.

Выполнена биопсия почки (рис. 30–32). СМ: в препарате 25 клубочков, 7 из них склерозированы полностью, в остальных клубочках отмечается расширение мезангия за счет от-

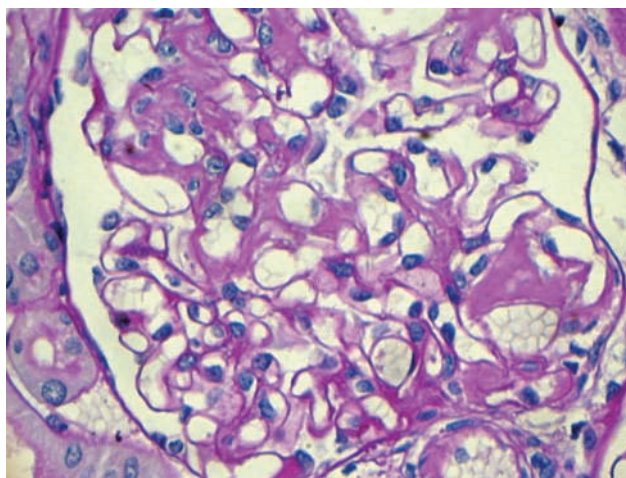


Рис. 30. Больная Е-ва. Амилоидоз: расширение мезангия и утолщение стенки капиллярных петель за счет отложения бесклеточных масс. В отдельных петлях отмечается «спикулообразная» трансформация стенки. PAS-реакция. $\times 400$

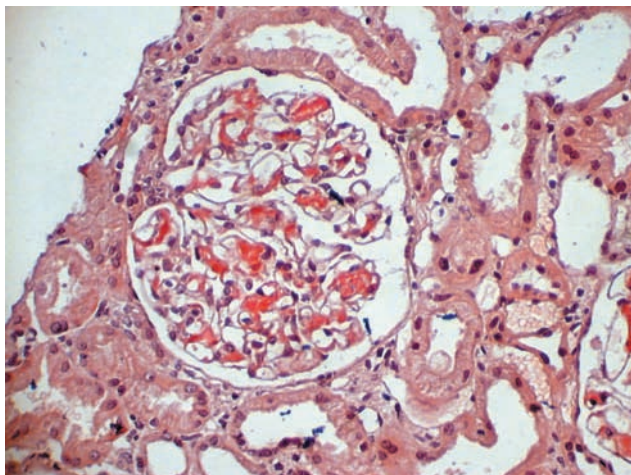


Рис. 31. Больная Е-ва. Амилоидоз: расширение мезангия с отложением аморфного материала, дающего позитивное окрашивание конго красным. Окраска конго красным. $\times 250$

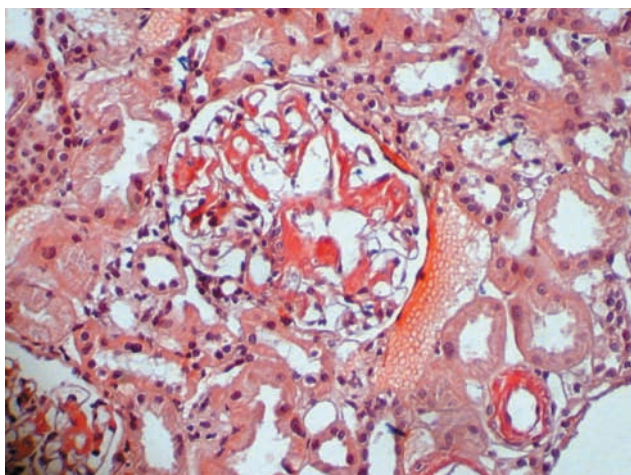


Рис. 32. Больная Е-ва. Амилоидоз: позитивное окрашивание конго красным материала, инфильтрирующего мезангий, стенку артериол и мелких артерий. Окраска конго красным. $\times 250$

ложения эозинофильных бесклеточных масс. Стенки капиллярных петель неравномерно утолщены, в части из них отмечается поперечная исчерченность («спикулообразная» трансформация). Отложения эозинофильных бесклеточных масс в стенке приносящих артериол. Окраска конго красным – позитивное окрашивание материала, инфильтрирующего клубочки, артерии и артериолы, исследование в поляризованном свете дает изменение окраски. ИФ: IgG, IgA, IgM, C-3 – нет, к – нет, λ – нет. Заключение: амилоидоз.

Консультация гематолога: ремиссия заболевания, проведение ХТ по поводу лимфогранулематоза в настоящее время не показано. Рекомендовано удаление доли легкого в связи с аспергиллезом.

Клинический диагноз: лимфома Ходжкина 3Б стадии, множественные рецидивы, состояние после длительной химиотерапии и лучевой терапии. Аспергиллема левого легкого. АА-амилоидоз с преимущественным поражением почек, нефротический синдром, сохранная функция почек. Больная направлена для лечения аспергиллеза и наблюдения онкогематолога по месту жительства.

В данном случае развитие НС у больной с болезнью Ходжкина длительного течения, с массивной комбинированной терапией, осложнившейся аспергиллемой легкого, послужило основанием для выполнения биопсии почки. Выявлен амилоид, отсутствие при ИФ свечения ЛЦ и высокий уровень СРБ позволили диагностировать АА-амилоидоз. В качестве пускового механизма в развитии амилоидоза с наибольшей долей вероятности можно предположить длительно текущий воспалительный процесс в легочной ткани (абсцесс легкого, аспергиллема).

Болезнь минимальных изменений в настоящее время считается наиболее частым вариантом гломерулопатии при болезни Ходжкина, протекает с НС, который в половине случаев оказывается первым симптомом заболевания, но может возникать и во время одного из обострений. Механизм возникновения БМИ считается связанным с нарушением функции Т-лимфоцитов, аномальной продукцией цитокинов и повышением сосудистой проницаемости, морфологические изменения не отличаются от таковых при идиопатической БМИ [67]. При эффективном лечении болезни Ходжкина НС быстро регрессирует, рецидивы связаны с обострениями основного заболевания.

Случай 11. Больной П-в, 26 лет. В 2000 г. появился субфебрилитет, слабость, сухой кашель, увеличение шейных лимфатических узлов, рентгенологически обнаружено опухолевое образование средостения. Произведена биопсия шейного лимфатического узла, установлен диагноз: лимфогранулематоз, нодулярный склероз, II ст. Проведено 14 курсов ХТ, лучевая терапия, без выраженного эффекта. В 2004 г. проведена высокодозная ХТ с трансплантацией аутологических стволовых клеток, достигнута полная ремиссия.

В 2005 г. перенес два рецидива заболевания с поражением внутрибрюшных и забрюшинных лимфатических узлов, диагностирована IVБ стадия заболевания. Проведено 6 курсов ХТ и курс высокодозной ХТ с трансплантацией донорских стволовых клеток, достигнута ремиссия.

В ноябре 2006 г. появился субфебрилитет, боли в грудной клетке, отеки, одышка, выявлен НС. Госпитализирован в нефрологическое отделение ГКБ им. Боткина. Отеки нижних конечностей массивные, плотные, умеренная гепатомегалия, двухсторонний гидроторакс, креатинин крови 1,2 мг/дл, анемии нет.

Выполнена биопсия почки (кафедра ПА ММА им. Сеченова). СМ: 5 клубочков, в клубочках минимальные изменения. Эпителий извитых канальцев в состоянии белковой дистрофии и субатрофии. В строме – очаговые лимфогистиоцитарные инфильтраты. Амилоида не найдено. ИФ: специфической люминесценции не обнаружено. Заключение: картина минимальных изменений.

Клинический диагноз: болезнь Ходжкина IVБ стадии, с частыми рецидивами, состояние после массивной ХТ, лучевой терапии, трансплантации аутологических стволовых клеток, трансплантации донорских стволовых клеток. Вторичная нефропатия (болезнь минимальных изменений), нефротический синдром, сохранная функция почек. Больной направлен в онкологическую клинику для исключения рецидива основного заболевания и продолжения лечения.

В данном случае основанием для выполнения биопсии почки послужило развитие НС, гистологические изменения при СМ и ИФ позволили диагностировать БМИ. Можно полагать, что тяжелое течение болезни Ходжкина с неоднократными рецидивами, возникшими, несмотря на дважды проведенную

высокодозную ХТ с трансплантацией стволовых клеток, привело к развитию вторичной болезни минимальных изменений во время очередного рецидива.

Заклучение

Данные литературы свидетельствуют о том, что поражения почек при ЛПЗ широко распространены, некоторые варианты нефропатий – AL-амилоидоз, MIDD, иммунотактоидный ГН, криоглобулинемический ГН, а также ОПН на фоне метаболических, водно-электролитных, коагуляционных, обструктивных, лекарственных повреждений – являются общими для ПКД и злокачественных лимфоидных заболеваний, хотя выявляются с различной частотой. Другие типы поражения почек свойственны преимущественно ПКД (синдром Фанкони, cast-нефропатия) или преимущественно злокачественным лимфоидным заболеваниям (инфильтрация почечной паренхимы).

В практической работе нефрологи зачастую осуществляют диагностику не только поражений почек, но и гематологических заболеваний, причем сталкиваются, как видно из приведенных примеров, со значительными диагностическими и тактическими проблемами. Анализ историй болезни 120 пациентов с лимфоплазматическими заболеваниями, наблюдавшихся в нефрологическом отделении ГКБ имени С.П. Боткина в течение 14 лет (табл. 7), показал, что в 86% случаев диагноз ЛПЗ был установлен впервые при обследовании в нефрологической клинике. Чаще всего (в 67% случаев) выявлялась множественная миелома, вторым по частоте вариантом оказался AL-амилоидоз (18% случаев). В тех случаях, когда заболевание дебютирует поражением почек в виде НС и/или почечной

недостаточности, диагностика лимфоплазматической патологии базируется не только на клинико-лабораторных данных, но и в значительной мере (по нашим данным, более чем в трети случаев) на выявленных в почечной ткани морфологических изменениях. Особые диагностические трудности возникают, если почечная патология доминирует в клинической картине и явных признаков ЛПЗ нет. Так, диагностика AL-амилоидоза потребовала выполнения биопсии почки у 91% больных с первичным амилоидозом и у 12% больных с множественной миеломой. Если же диагноз ЛПЗ уже установлен ранее, но ХТ с позиций гематологов не требуется, возникает необходимость доказать патогенетическую связь поражения почек и заболевания крови и тем самым обосновать назначение ХТ. В обеих ситуациях большое значение имеет применение ИХ-методов исследования сыворотки крови и мочи и цитологических, гистологических, иммуногистохимических и цитогенетических методов исследования костного мозга, но ведущая роль принадлежит полноценному морфологическому исследованию почечной ткани с проведением СМ, ИФ и ЭМ. Невозможность провести ЭМ-исследование, как показывают случаи 6, 7 и 8, отрицательно сказывается на качестве дифференциальной диагностики вариантов почечного повреждения.

Диагностика и лечение поражений почек при ЛПЗ неосуществимы без тесного сотрудничества клиницистов (нефрологов и гематологов), иммунологов, цитологов и патоморфологов, поскольку лишь анализ совокупности клинических, лабораторных и морфологических данных позволяет уточнить патогенетический тип нефропатии, установить точный диагноз и определить тактику ведения больного.

Таблица 7

Варианты поражения почек при лимфоплазматических заболеваниях (отделение нефрологии ГКБ им. С.П. Боткина 1994–2008 гг.)

Диагноз	Всего больных	Клиника	Морфологическое исследование	Гистологический вариант			
Миелома	80	НС	21	Всего 14 (18%)	AL-амилоидоз	12	
		ОПН	16	Биопсия	11	ЭКГН	1
		ХПН	43	Аутопсия	3	Cast-нефропатия	1
Первичный AL-амилоидоз	22	НС	13	Всего 22 (100%)	AL-амилоидоз	22	
		НС+ХПН	8	Биопсия	20		
		тХПН	1	Аутопсия	2		
Моноклональная гаммапатия	2	НС+ХПН	2	Всего 2 (100%)	МН	1	
				Биопсия	2	МППГН	1
ХЛЛ	3	НС	1	Всего 2 (67%)	МППГН	1	
		ОПН	2	Биопсия	2	Лимфоидная инфильтрация интерстиция	1
НХЛ	9	НС	4	Всего 4 (44%)	МН	1	
		ОПН	5	Биопсия	4	Лимфоидная инфильтрация интерстиция	3
Лимфома Ходжкина	4	НС	3	Всего 3 (75%)	AA-амилоидоз	2	
				Биопсия	2	БМИ	1
				Аутопсия	1		
ВСЕГО: из них с впервые установленным диагнозом ЛПЗ:	120 103 (86%)	НС	42	Всего 47 (39%)	AL-амилоидоз	34	
		НС+ХПН	10	Биопсия	40	БМИ	1
		ХПН	44	Аутопсия	6	МН	2
		ОПН	24			МППГН	2
						ЭКГН	1
					Лимфоидная инфильтрация	4	
					Cast-нефропатия	1	
					AA-амилоидоз	2	

Литература

1. Андреева Н.Е., Балакирева Н.В. Парапротейнемические гемобластозы: Множественная миелома, макроглобулинемия Вальденстрема, болезнь тяжелых цепей. Руководство по гематологии. Под ред. А.И. Воробьева. Тверь: Триада, 2003. С. 6–23.
2. Бирюкова Л.С., Володяева Е.Б., Фетисова Е.В. и др. Острая и хроническая почечная недостаточность у больных с миеломной болезнью // Тер. арх. 1999. № 7. С. 58–63.
3. Бирюкова Л.С., Тангиева М.А., Тимохов В.С. и др. Комплексная терапия хронической почечной недостаточности у больных с миеломной болезнью // Нефрол. диал. 2002. № 2. С. 98–106.
4. Воробьева О.А., Наст С., Козн А. Особенности морфологической диагностики неамилоидной формы отложения моноклональных иммуноглобулинов в почках // Нефрол. диал. 2007. № 4. С. 421–426.
5. Захарова Е.В., Хрыкина А.В., Варшавский В.А. и др. Случай первичного амилоидоза – трудности диагностики и лечения // Нефрол. диал. 2002. № 1. С. 54–61.
6. Иващенко М.А., Ермоленко В.М., Пивник А.В. Поражение почек при лимфосаркомах // Тер. арх. 1995. № 7. С. 80–83.
7. Козловская Л.В., Варшавский В.А., Чегаяева Т.А. и др. Амилоидоз: современный взгляд на проблему // Практич. нефрол. 1998. № 2. С. 16–23.
8. Кочубей Л.Н., Виноградова О.М., Серов В.В. и др. Прогноз и выживаемость больных вторичным амилоидозом (анализ 146 случаев) // Тер. арх. 1993. № 6. С. 48–54.
9. Ратнер М.Я., Федорова Н.Д., Захарова Е.В. Синдром Фанкони у взрослых (случай длительного течения синдрома Фанкони при доброкачественной моноклональной гаммапатии) // Тер. арх. 1983. № 10. С. 109–113.
10. Розенфельд А.М., Бирюкова Л.С., Доронин В.А. и др. Макроглобулинемия Вальденстрема, осложненная мезангиокапиллярным гломерулонефритом с нефротическим синдромом // Нефрол. диал. 1999. № 2–3. С. 186–190.
11. Сендерова О.М., Орлова Г.М. Множественная миелома в Прибайкалье: частота поражения почек и факторы риска почечной дисфункции // Нефрол. диал. 2006. № 1. С. 59–63.
12. Ткаченко Н.Я., Варясин В.В., Жукова М.Е. и др. Поражение почек при диссеминированной неходжкинской лимфоме (лимфосаркоме) – случай почечной недостаточности вследствие билатеральной лимфоматозной инфильтрации // Нефрол. диал. 2001. № 4. С. 457–461.
13. Ткаченко Н.Я., Суханов А.В., Варясин В.В. и др. Острая почечная недостаточность как проявление миеломной почки в сочетании с болезнью депонирования моноклональных иммуноглобулинов (клиническое наблюдение с анализом литературы) // Нефрол. диал. 2005. № 1. С. 64–70.
14. Щербаткова Е.О., Прокопенко Е.И., Ватазин А.В. и др. Трудности диагностики множественной миеломы, дебютировавшей синдромом ОПН // Нефрол. диал. 2006. № 4. С. 370–374.
15. Alexanian R., Weber D., Liu F. Differential diagnosis of monoclonal gammopathies // Arch Pathol Lab Med. 1999. Vol. 123. P. 108–113.
16. Armitage J.O. et Longo D.L. Malignancies of Lymphoid Cells / In: Braunwald E., Fauci A.S., Kasper D.L., Hauser S.L., Longo D.L., Jameson J.H. eds. Harrison's Principles of Internal Medicine, 15-th edition. McGraw-Hill. 2001. P. 715–727.
17. Aucouturier P., Khamlichi A.A., Touchard G. et al. Brief report: Heavy-chain deposition disease // N Engl J Med. 1993. Vol. 329. P. 1389–1393.
18. Ball N.J., Wickert W., Marx L.H. et al. Crystalglobulinemia syndrome. A manifestation of multiple myeloma // Cancer. 1993. Vol. 71. P. 1231–1234.
19. Bardwell A.R., Mesd G.P., Carr-Smith H.D. Amyloidosis and light chain deposition disease / In: Serun Free Light Chain Analysis, ed 4. The Binding Site, 2006.
20. Batuman V. Proximal Tubular Injury in Myeloma. In: Herrera G.A. ed. The Kidney in Plasma Cell Dyscrasias // Contrib Nephrol. Basel, Karger. 2007. Vol. 153. P. 87–104.
21. Bridoux F., Hugue V., Coldefy O. et al. Fibrillary glomerulonephritis and immunotactoid (microtubular) glomerulopathy are associated with distinct immunologic features // K I. 2002. Vol. 62. P. 1764–1775.
22. Bridoux F., Sirac C., Hugue V. et al. Fanconi's syndrome induced by a monoclonal κ 3 light chain in Waldenstrom's macroglobulinemia // Am J Kidney Dis. 2005. Vol. 45. P. 749–757.
23. Churukian C.J. Improved Puchtler's Congo red method for demonstrating amyloid // J Histotechnol. 2000. 23. P. 139–141.
24. Cohen A.H., Nast C.C. Kidney. Non-neoplastic conditions / In: Damianov I., Linder J. Eds. Anderson's Pathology. 10-th edition. St. Louis, Mosby, 1996. P. 2073–2173.
25. Cook L., Macdonald D.H.C. Management of paraproteinemia // Postgr M J. 2007. Vol. 83. P. 217–223.
26. Copeland J.N., Kouides P.A., Grieff M. et al. Metachronous development of nonamyloidotic lambda light chain deposition disease and IgG heavy chain amyloidosis in the same patient // Am J Surg Pathol. 2003. Vol. 27. P. 1477–1482.
27. Costanza D.J., Smoller M. Multiple myeloma and the Fanconi syndrome // Am J Med. 1963. Vol. 34. P. 125–133.
28. Da'as N., Polliack A., Cohen Y. et al. Kidney involvement and renal manifestations in non-Hodgkin's lymphoma and lymphocytic leukemia: a retrospective study in 700 patients // Eur J Haematol. 2001. Vol. 67. P. 158–164.
29. D'Agati V., Sablay L.B., Knowels D.M. et al. Angiotropic large cell lymphoma (intravascular malignant lymphomatosis) of the kidney: presentation as minimal change disease // Hum Pathol. 1989. Vol. 20. P. 263–268.
30. Dealuis C., Wall J. Towards understanding the structure-functional relationship of human amyloid disease // Curr Drug Targets. 2004. Vol. 5. P. 159–171.
31. Dember L.M. Emerging treatment approaches for systemic amyloidosis // Kidney Int. 2005. Vol. 68. P. 1377–1390.
32. Donald's Medical Dictionary for Health Consumers. Saunders. 2007.
33. Elghetany M.T., Saleem A., Barr K. The Congo red stain revisited // Ann Clin Lab Sci. 1989. Vol. 19. P. 190–195.
34. Falk R.H., Scimner M. The systemic amyloidoses: an overview // Adv Intern Med. 2000. Vol. 45. P. 107–137.
35. Franklin E.C., Pras M., Levin M. et al. The partial amino acid sequence of the major low molecular weight component of two human amyloid fibrils // FEBS Lett. 1972. Vol. 22. P. 121–123.
36. Ganeval D. Kidney involvement in light chain deposition disease / In: Minetti L., D'Amico G., Ponticelli C. eds. The Kidney in Plasma Cell Dyscrasias, 1988. Dordrecht, Kluwer. P. 221–228.
37. Gertz M.A., Comenzo R., Falk R.H. et al. Definition of organ involvement and treatment response in immunoglobulin light chain amyloidosis (AL): a consensus opinion from 10th International Symposium on Amyloid and Amyloidosis // Am J Hematol. 2005. Vol. 79. P. 319–328.
38. Gertz M.A., Lacy M.Q., Dispenzieri A. Therapy for immunoglobulin light chain amyloidosis: the new and old // Blood Rev. 2004. Vol. 18. P. 17–37.
39. Giloba N., Durante D., Guggenbeim S. et al. Immune deposit nephritis and single-component cryoglobulinemia associated with chronic lymphocytic leucemia. Evidence for a role of circulating IgG-anti-IgG immune complexes in the pathogenesis of renal lesion // Nephron. 1979. Vol. 24. P. 223–231.
40. Grogan G.M., Van Camp B., Kyle R.A. et al. Plasma Cell Neoplasms / In: Jaffe E.S., Harris N.L., Stein H. et al. eds. Pathology and Genetics: Tumors of Hematopoietic and Lymphoid Tissues. Lyon, IARC Press, 2001. P. 142–156.
41. Goto A., Takada A., Yamamoto S. et al. Angioimmunoblastic T-cell lymphoma with renal involvement; a case report of direct bilateral kidney invasion by lymphoma cells // Ann Hematol. 2004. Vol. 83. P. 731–732.
42. Harris N.L., Jaffe E.S., Deybold Y. et al. World Health Organization classification of neoplastic diseases of hematopoietic and lymphoid tissues: Report of Clinical Advisory Committee Meeting // J Clin Oncol. 1999. Vol. 17. P. 3835.
43. Heilman R.L., Velosa J.A., Holley K.E. et al. Long-term follow-up and response to chemotherapy in patients with light-chain deposition disease // Am J Kidney Dis. 1992. Vol. 20. P. 34–41.
44. Herrera G.A. Renal manifestation of plasma cell dyscrasias: an appraisal from patients' bedside to research laboratory // Ann Diagn Pathol. 2000. Vol. 4. P. 174–200.
45. Herrera G.A., Joseph L., Gu X. et al. Renal pathological spectrum in an autopsy series of patients with plasma cell dyscrasia // Arch Pathol Lab Med. 2004. Vol. 128. P. 875–879.
46. Herrera G.A., Sanders P.W. Paraproteinemic Renal Diseases that Involve the Tubulo-Interstitium / In: Herrera G.A. ed. The Kidney in Plasma Cell Dyscrasias. Contrib Nephrol. Basel, Karger. 2007. Vol. 153. P. 105–115.

47. *Horii S.C., Bosniak M.A., Megibow A.J.* et al. Correlation of CT and ultrasound in the evaluation of renal lymphoma // *Urol Radiol.* 1983. Vol. 5. P. 69–76.
48. *Huang Z.O., Sanders P.W.* Biochemical interactions between Tamm–Horsfall glycoprotein and Ig light chains in pathogenesis of cast nephropathy // *Lab Invest.* 1995. Vol. 73. P. 810–817.
49. *Isaac J., Herrera G.A.* Cast nephropathy in a case of Waldenström's macroglobulinemia // *Nephron.* 2002. Vol. 91. P. 512–515.
50. *Ivanyi B.* Frequency of light chain deposition nephropathy relative to renal amyloidosis and Bence Jones cast nephropathy in a necropsy study of patients with myeloma // *Arch Int Med.* 1990. Vol. 114. P. 986–987.
51. *Kambham N., Markowitz G.S., Appel G.B.* et al. Heavy chain deposition disease: the disease spectrum // *Am J Kidney Dis.* 1999. Vol. 33. P. 954–962.
52. *Katzmann J.A., Clark R.J., Abraham R.S.* et al. Serum reference intervals and diagnostic ranges for free kappa and free lambda chains: relative sensitivity for detection of monoclonal light chains // *Clin Chem.* 2002. Vol. 48. P. 1437–1444.
53. *Keeling J., Herrera G.* The Mesangium as a Target for Glomerulopathic Light and Heavy Chains: Pathogenic Considerations in Light and Heavy Chain-Mediated Glomerular Damage / In: *Herrera G.A.* ed. *The Kidney in Plasma Cell Dyscrasias.* Contrib Nephrol. Basel, Karger, 2007. Vol. 153. P. 116–134.
54. *Khurana R., Gillespie J.R., Talaparta A.* et al. Partially folded intermediates as critical precursors of light chain amyloid fibrils and amorphous aggregates // *Biochemistry.* 2001. Vol. 40. P. 3525–3535.
55. *Komatsuda A., Masai R., Obtani H.* et al. Monoclonal immunoglobulin deposition disease associated with membranous features // *N D T.* 2008. Vol. 23. P. 3888–3894.
56. *Korbet S.M., Schwartz M.M., Rosenberg B.F.* et al. Immunotactoid glomerulopathy. *Medicine (Baltimore).* 1985. Vol. 64. P. 228–243.
57. *Kramer P., Sizoo W., Twiss E.E.* Nephrotic syndrome in Hodgkin's disease // *Neth J Med.* 1981. Vol. 24. P. 114–119.
58. *Kyle RA., Gertz M.A.* Primary systemic amyloidosis: clinical and laboratory features in 474 cases // *Semin Hematol.* 1995. Vol. 32. P. 45–59.
59. *Lin J., Markowitz G.S., Valeri A.M.* et al. Renal monoclonal immunoglobulin deposition disease: the disease spectrum // *Am J Soc Nephrol.* 2001. Vol. 12. P. 1482–1492.
60. *Linke R.P.* Highly sensitive diagnosis of amyloid and various amyloid syndromes using Congo red fluorescence // *Vitchovs Arch.* 2000. Vol. 436. P. 439–448.
61. *Longo D.L.* Plasma Cell Disorders / In: *Braunwald E., Fauci A.S., Kasper D.L., Hauser S.L., Longo D.L., Jameson J.H.* eds. *Harrison's Principles of Internal Medicine, 15-th edition,* McGraw-Hill, 2001. P. 727–733.
62. *MacKay K., Striker L., D'Amico G.* et al. Dysproteinemias and Paraproteinemias / In: *Tisher C.C., Brenner B.Y.* eds. *Renal pathology.* Philadelphia: Lippincott, 1989. P. 1363–1416.
63. *Mai H.L., Sheikh-Hamad D., Herrera G.A.* et al. Immunoglobulin heavy chain can be amyloidogenic: morphologic characterization, including immunoelectron microscopy // *An J Surg Pathol.* 2003. Vol. 27. P. 541–545.
64. *Merlini G. et Pozzi C.* Mechanisms of Renal Damage in Plasma Cell Dyscrasias: An Overview / In: *Herrera G.A.* ed. *The Kidney in Plasma Cell Dyscrasias.* Contrib Nephrol. Basel: Karger, 2007. Vol. 153. P. 66–86.
65. *Merlini G., Westermarck P.* The systemic amyloidoses: clearer understanding of the molecular mechanisms offers hope for more effective therapies // *L Intern Med.* 2004. Vol. 255. P. 159–178.
66. *Meyrier A., Simon P., Midnon F.* et al. Rapidly progressive («crescentic») glomerulonephritis and monoclonal gammopathies. *Nephron.* 1984. Vol. 38. P. 156–162.
67. *Moorthy A.V., Zimmerman S.W., Burkholder O.M.* Nephrotic syndrome in Hodgkin's disease: Evidence for pathogenesis alternative to immune complex deposition // *Am J Med.* 1976. Vol. 61. P. 471–477.
68. *Moulin B., Chantrel F., Petitjean P.* et al. Chronic lymphoproliferative disorders and glomerular diseases: Review of the literature and pathophysiological considerations // *J Nephrol.* 1995. Vol. 8. P. 20–26.
69. *Moulin B., Ronco P.M., Mougenot B.* et al. Glomerulonephritis in chronic lymphocytic leukemia and related B-cell lymphoma // *Kidney Int.* 1992. Vol. 42. P. 127–135.
70. *Nasr S.H., Alobeid B., Jacobs J.M.* et al. Methotrexat-associated B-cell lymphoma presenting with acute renal failure and bilateral nephromegaly // *Kidney Int.* 2007. Vol. 71. P. 272–275.
71. *Nasr S.H., Markowitz G.S., Stokes M.B.* et al. Proliferative glomerulonephritis with monoclonal IgG deposits; a distinct entity mimicking immune-complex glomerulonephritis // *Kidney Int.* 2004. Vol. 65. P. 85–96.
72. *Obici L., Perfetti V., Palladini G.* et al. Clinical aspects of systemic amyloid diseases // *Biochim Biophys Acta.* 2005. Vol. 1753. P. 11–22.
73. *Omtvedt L.A., Bailey D., Renouf D.V.* et al. Glycosylation of immunoglobulin light chains associated with amyloidosis // *Amyloid.* 2000. Vol. 7. P. 227–244.
74. *Ozaltin F., Yalcin B., Orban D.* et al. An unusual case of acute renal failure: renal lymphoma // *Pediatr Nephrol.* 2004. Vol. 19. P. 912–914.
75. *Ozolek J., Nodit L., Bastacky S.* et al. Pathologic quiz-case: a 72-year-old man with fatigue and proteinuria. Angiotropic (intravascular) large B-cell lymphoma // *Arch Pathol Lab Med.* 2003. Vol. 127. P. 1380–1382.
76. *Papo T., Musset L., Bardin T.* et al. Cryocritalglobulinemia as a cause of systemic vasculopathy and widespread erosive arthropathy // *Arthritis Rheum.* 1996. Vol. 39. P. 335–340.
77. *Picken M.M.* The changing concepts of amyloid // *Arch Pathol Lab Med.* 2001. Vol. 25. P. 38–43.
78. *Plager J., Stutzman L.* Acute nephrotic syndrome as a manifestation of active Hodgkin's disease // *Am J Med.* 1971. Vol. 50. P. 56–66.
79. *Pozzi C., D'Amico M., Fogazzi G.B.* et al. Light chain deposition disease with renal involvement: clinical characteristics and prognostic factors // *Am J Kidney Dis.* 2003. Vol. 42. P. 1154–1163.
80. *Randall R.E., Williamson W.C. Jr., Mullinax F.* et al. Manifestations of systemic light chain deposition // *Am J Soc Nephrol.* 1976. Vol. 60. P. 293–299.
81. *Richmond J., Sherman R.S., Diamond H.D.* et al. Renal lesions associated with malignant lymphomas // *An J Med.* 1962. Vol. 32. P. 184–207.
82. *Röcken C., Shakespeare A.* Pathology, diagnosis and pathogenesis of AA-amyloidosis // *Virchows Arch.* 2002. Vol. 440. P. 111–122.
83. *Röcken C., Sletten K.* Amyloid in surgical pathology // *Virchows Arch.* 2003. Vol. 443. P. 3–16.
84. *Ronco P.M.* Paraneoplastic glomerulopathies: New insights into an old entity // *Kidney Int.* 1999. Vol. 56. P. 355–377.
85. *Ronco P.M., Aucouturier P.* The molecular bases of plasma cell dyscrasia-related renal diseases // *Nephrol Dial Transplant.* 1999. Vol. 14 (suppl. 1). P. 4–8.
86. *Sanders P.W.* Management of paraproteinemic renal diseases // *Current Opin Nephrol Hypertens.* 2005. Vol. 14. P. 97–103.
87. *Sanders P.W., Booker B.B., Bishop L.B.* et al. Mechanisms of intraneuronal proteinaceous cast formation by low molecular weight proteins // *J Clin Invest.* 1990. Vol. 85. P. 570–576.
88. *Sanders P.W., Booker B.B.* Pathobiology of cast nephropathy from human Bence Jones proteins // *J Clin Invest.* 1992. Vol. 89. P. 630–639.
89. *Sellin L., Freidl C., Klein G.* et al. Acute renal failure due to malignant lymphoma infiltration uncovered by renal biopsy // *Nephrol Dial Transplant.* 2004. Vol. 19. P. 2657–2660.
90. *Shakhnovich R., Francois D.J., Cattoretti G.* et al. A rare case of nephrotic syndrome // *Am J Kidney Dis.* 2002. Vol. 39. P. 892–895.
91. *Sirsat R.A., Deshpande R.B.* Multiple myeloma presenting as proliferative (crescentic) glomerulonephritis // *LPGM.* 1994. Vol. 40. P. 92–93.
92. *Soares S.M., Lager D.L., Leung N.* et al. A proliferative glomerulonephritis secondary to a monoclonal IgA // *Am J Kidney Dis.* 2006. Vol. 47. P. 342–349.
93. *Steensma D.P., Kyle R.A.* A History of the Kidney in Plasma Cell Disorders / In: *Herrera G.A.* ed. *The Kidney in Plasma Cell Dyscrasias.* Contrib Nephrol. Basel: Karger, 2007. Vol. 153. P. 5–24.
94. *Suneja S., Chidambaram M., Herzenberg A.M.* et al. Kidney Involvement in Multicentric Castelman Disease // *A J K D.* 2009. Vol. 53. P. 550–554.
95. *Tarantino A., Campise M., Banfi G.* et al. Long-term predictors of survival in essential mixed cryoglobulinemic glomerulonephritis // *Kidney Int.* 1995. Vol. 47. P. 618–623.
96. *Tomorth T., Heiro M., Marcussen N.* et al. Lymphomas diagnosed by percutaneous kidney biopsy // *An J Kidney Dis.* 2003. Vol. 42. P. 960–971.
97. *Touchard G., Bauwens M., Goujon J.M.* et al. Glomerulonephritis with organized microtubular monoclonal immunoglobulin deposits / In: *Advances in Nephrology.* Chicago: Year Book Medical, 1994. Vol. 23. P. 149–175.

98. *Touchard G, Preud'homme JL, Aucouturier P.* et al. Nephrotic syndrome associated with chronic lymphocytic leucemia: an immunological and pathological study // *Clin Nephrol.* 1989. Vol. 31. P. 107–116.

99. *Veillon D.M., Cotelingam J.D.* Pathologic studies Useful for the Diagnosis and Monitoring of Plasma Cell Dyscrasias / In: Herrera G.A. ed. *The Kidney in Plasma Cell Dyscrasias.* Contrib Nephrol. Basel: Karger, 2007. Vol. 153. P. 25–43.

100. *Veltman GA, van Veen S, Kluin-Nelemans LS.* et al. Renal disease in Waldenström's macroglobulinemia // *Nephrol Dial Transplant.* 1997. Vol. 12. P. 1256–1259.

101. *Wall JS, Gupta V, Wilkerson M.* et al. Structural basis of light chain amyloidogenicity: comparison of the thermodynamic properties, fibrillogenetic potential and tertiary structural features of four λ 6 proteins // *J Mol Recognit.* 2004. Vol. 17. P. 323–331.

102. *Westermarck P, Benson M.D, Buxbaum J.N.* et al. Amyloid: toward terminology clarification // *Amyloid.* 2005. Vol. 12. P. 1–4.

103. *Wetzel R.* Ideas of order for amyloid fibril structure // *Structure.* 2002. Vol. 10. P. 1031–1036.

104. *Yazaki M, Fushimi T, Tokuda T.* et al. A patient with severe renal amyloidosis associated with an immunoglobulin gamma-heavy chain fragment // *Am J Kidney Dis.* 2004. 43e. P. 23–28.