

# *Неотложные нефрологические состояния в гематологии*

Захарова Е.В.

Сестрорецк

11 декабря 2016



## **Вопрос 1**

**ХБП или ОПП?**

## **Вопрос 2**

**В рамках самого  
заболевания крови,  
осложнение или  
второе заболевание**

## **Вопрос 3**

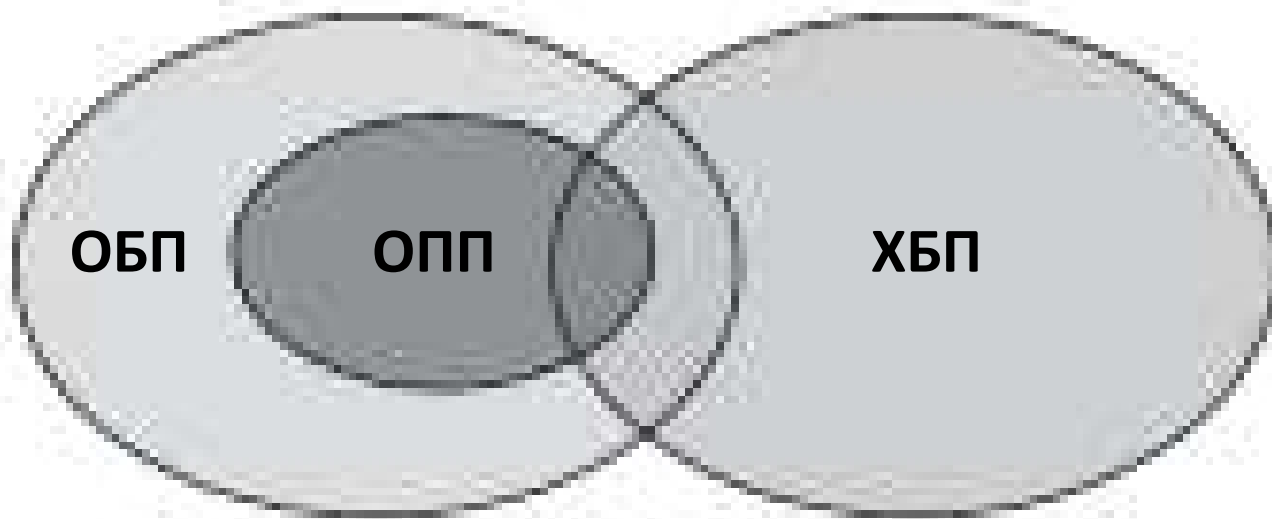
**Как влияет на исходы?**

# Современные критерии диагностики ОПП

Стадия	Уровень креатинина в сыворотке крови	Объем выделяемой мочи
1	1,5-1,9 раза выше исходного	<0,5 мл/кг/час за 6-12 часов
	ИЛИ повышение на $\geq 0,3$ мг/дл ( $\geq 26,5$ мкмоль/л)	
2	в 2,0-2,9 раза выше исходного	<0,5 мл/кг/час за $\geq 12$ часов
3	в 3,0 раза выше исходного	<0,3 мл/кг/час за $\geq 24$ часа
	ИЛИ	
	повышение до $\geq 4,0$ мг/дл ( $\geq 353,6$ мкмоль/л)	ИЛИ
	ИЛИ начало заместительной почечной терапии, ИЛИ у больных < 18 лет, снижение рСКФ до <35 мл/мин/1,73 м <sup>2</sup>	анурия в течение $\geq 12$ часов

# Современные представления о континууме ХБП/ОПП

Причина ОПП должна быть установлена во всех случаях, когда это возможно.



# Современные представления об ОПП

Некоторые специфические причины ОПП	
Отдельные причины ОПП, требующие незамедлительной диагностики и специфической терапии	Рекомендуемые диагностические исследования
Снижение перфузии почек	Оценка водного баланса и исследование мочи
Острый гломерулонефрит, васкулит, интерстициальный нефрит, тромботическая микроангиопатия	Микроскопия осадка мочи, серологические и гематологические исследования
Обструкция мочевыводящих путей	Ультразвуковое исследование почек

# Современные представления об ОПП

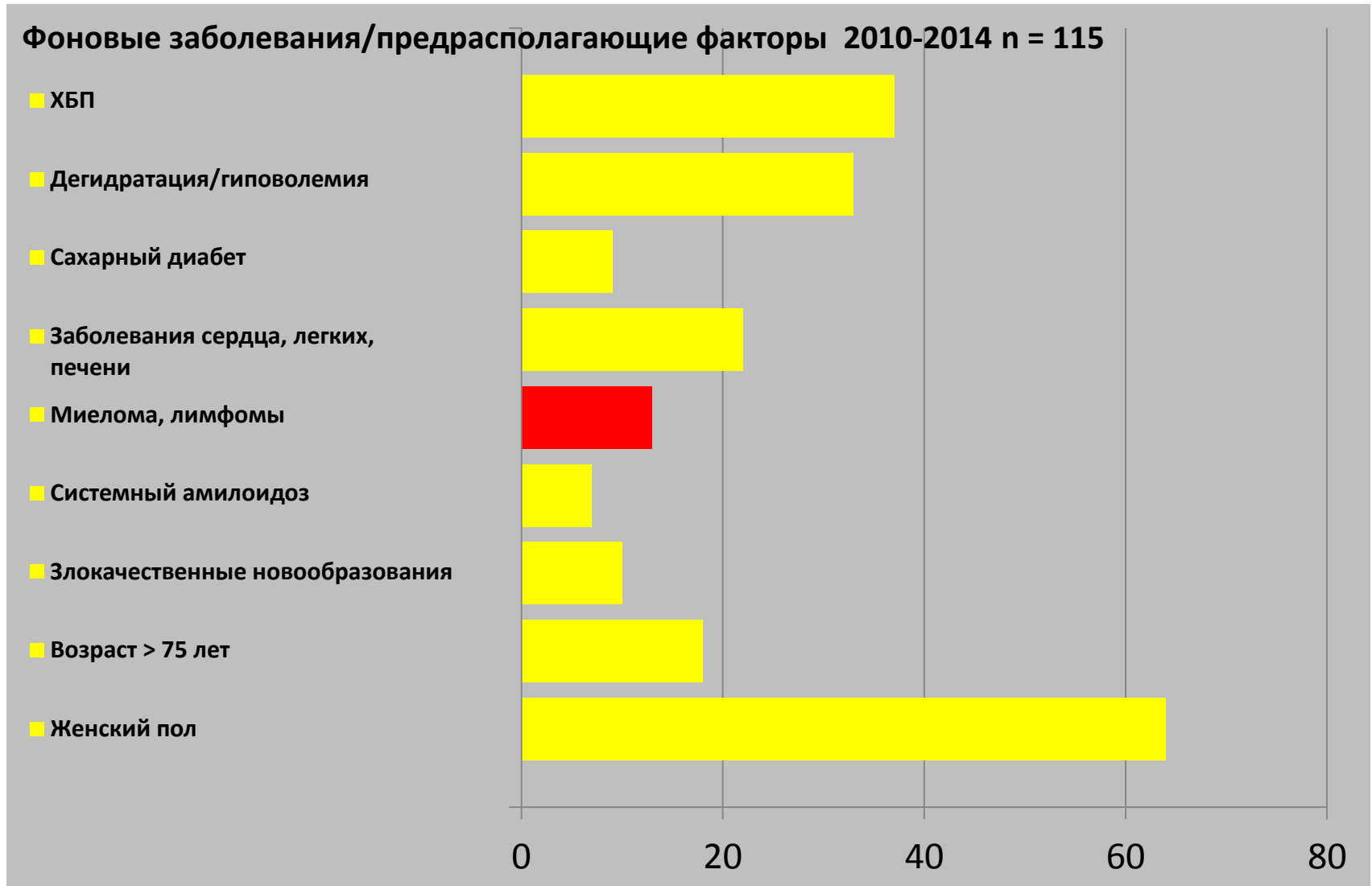
## Основные факторы риска и механизмы развития ОПП

Факторы риска	Воздействия, приводящие к развитию ОПП
<b>Модифицируемые</b>	Сепсис
Дегидратация	Циркуляторный шок
Снижение внутрисосудистого объема	Травма
Гипотензия	Кардиохирургические вмешательства (в особенности в условиях ЭК)
Анемия	Другие серьезные хирургические вмешательства
Гипоксия	Нефротоксические препараты и вещества
Использование нефротоксических препаратов и веществ (антибиотики, йод-содержащие контрастные вещества, НПВС, противоопухолевые препараты, антиретровирусные препараты, ингибиторы кальциневрина и т.д.)	Ожоги
<b>Не-модифицируемые</b>	Диарея
Хроническая болезнь почек	Акушерские осложнения
Сахарный диабет	Инфекционные заболевания (лептоспироз, Ханта-вирусные инфекции, столбняк, малярия и др.)
Злокачественные новообразования	Ядовитые растения и животные
Хронические заболевания сердца	Растительные препараты и народные средства
Хронические заболевания легких	Изнурительные физические нагрузки
Хронические заболевания ЖКТ	
<b>Демографические факторы</b>	
Пол	
Старший возраст	



# Реальная клиническая практика

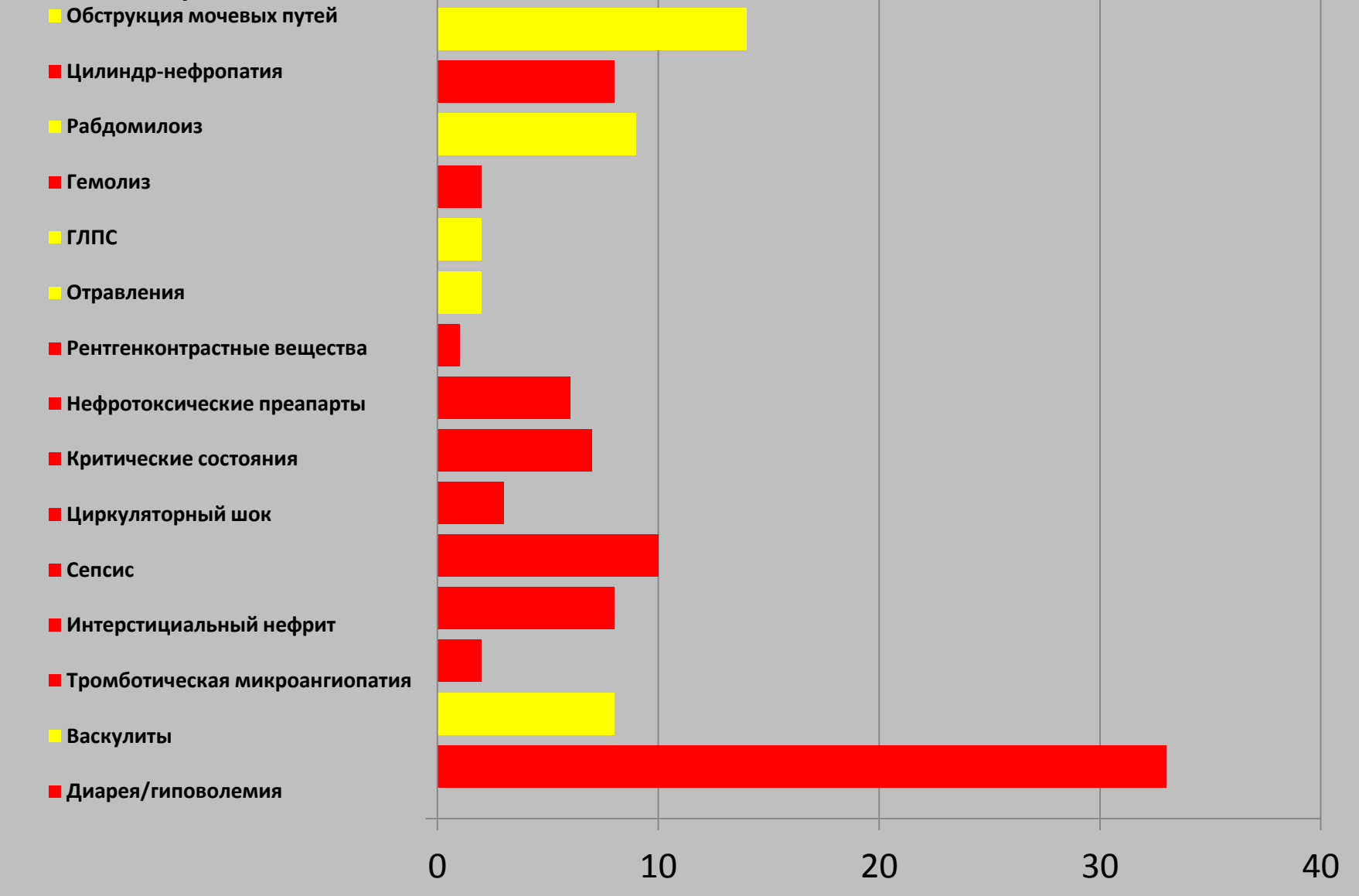
E Zakharova et al. ASN 2015, San-Diego



# Реальная клиническая практика

E Zakharova et al. ASN 2015, San-Diego

Основные причины/воздействия 2010-2014 n = 115





## Гематологические заболевания с возможным поражением почек

Анемии и гемоглобинопатии

Серповидно-клеточная анемия  
Сфероцитоз и другие аномалии мембраны эритроцитов  
Аутоиммунная гемолитическая анемия  
Гемолитическая анемия при энзимопатиях  
Пароксизмальная ночная гемоглобинурия  
ТТП, аГУС и другие виды МАГА  
Порфирия  
Приобретенные неиммунные гемолитические анемии

Тромбофилии

Наследственные – мутации генов протромбина, дефицит протеина С и S, антитромбина III, гипергомоцистеинемия  
Приобретенные - АФС

Миелодиспластические/  
миелопролиферативные  
заболевания

Истинная полицитемия  
Эссенциальный тромбоцитоз  
Миелодиспластический синдром  
Первичный миелофиброз  
Острый миелолейкоз  
Хронический миелолейкоз

Лимфопролиферативные/  
плазматочные  
заболевания

Множественная миелома  
Лимфоплазматочные лимфомы  
Неходжкинские лимфомы/лейкозы  
Лимфома Ходжкина  
Атипичные лимфомы

## Классификация гемолитических синдромов

1. Наследственные или приобретенные
2. Иммунные или не-иммунные
3. Внутрисосудистые или внесосудистые

<b>Наследственные</b>	Патология мембран эритроцитов	<ul style="list-style-type: none"> <li>• сфероцитоз</li> <li>• эллиптоцитоз</li> </ul>
	Энзимопатии	<ul style="list-style-type: none"> <li>• дефицит глюкозо-6-фосфат-дегидрогеназы</li> <li>• дефицит пируват-киназы</li> </ul>
	Аномалии гемоглобина	<ul style="list-style-type: none"> <li>• талассемия</li> <li>• серповидно-клеточная анемия</li> </ul>
<b>Приобретенные</b>	Аллоиммунные	<ul style="list-style-type: none"> <li>• гемолитическая болезнь новорожденных</li> <li>• несовместимые гемотрансфузии</li> </ul>
	Аутоиммунные	<ul style="list-style-type: none"> <li>• тепловая АИГА – СКВ, ХЛЛ, лекарства</li> <li>• холодовая АИГА – микоплазма, ВЭБ</li> <li>• холодовая гемагглютининовая болезнь</li> <li>• ЛПЗ</li> <li>• пароксизмальная холодовая гемоглобинурия</li> </ul>
	Не-иммунные	<ul style="list-style-type: none"> <li>• HELLP</li> <li>• ТТП/ГУС</li> <li>• гиперспленизм (в т.ч. цирроз печени, болезнь Вильсона-Коновалова и др.)</li> <li>• искусственные клапаны сердца</li> <li>• маршевая гемоглобинурия</li> <li>• сепсис</li> <li>• малярия</li> <li>• пароксизмальная ночная гемоглобинурия</li> </ul>

Гемолитические состояния	Механизмы поражения почек
Все варианты с массивным гемолизом	Тубулонекроз
Микроангиопатический гемолиз, тромбофилии	Тромботическая микроангиопатия
Серповидно-клеточная анемия	Вазо-окклюзивные поражения, в т.ч. мелких сосудов Папилонекроз Канальцевые дисфункции
Пароксизмальная ночная гемоглобинурия	Тромбозы, в т.ч. почечных сосудов

- Поражения почек при гемобластозах определяется множеством механизмов повреждения:
  - Локализация опухолевых масс
  - Клональная экспансия
  - Отложение парапротеинов или их фрагментов в виде организованных (кристаллы, фибриллы, микротрубочки), и не-организованных депозитов
  - Секреция гормонов, цитокинов, факторов роста
  - Метаболические, электролитные и коагуляционные нарушения
  - Инфекционные, радиационные и лекарственные и другие осложнения
  
- Эти механизмы могут поражать мочевые пути, почечные артерии и вены и все паренхиматозные структуры – внутривенные сосуды, клубочки, канальцы, интерстиций, причем иногда одновременно

## ПОРАЖЕНИЯ ПОЧЕК ПРИ МИЕЛОПРОЛИФЕРАТИВНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ

### Гломерулярные повреждения

фокальный сегментарный гломерулосклероз (истинная полицитемия, эссенциальный тромбоцитоз, первичный миелофиброз, миелодиспластический синдром, острый миелолейкоз)

мезангиопролиферативный гломерулонефрит (первичный миелофиброз, истинная полицитемия, эссенциальный тромбоцитоз, миелодиспластический синдром, хронический миелолейкоз)

мембранозная нефропатия (миелодиспластический синдром, первичный миелофиброз, хронический миеломоноцитарный лейкоз и острый миелолейкоз)

IgA-нефропатия (истинная полицитемия, миелодиспластический синдром, хронический миелолейкоз)

быстропрогрессирующий гломерулонефрит (истинная полицитемия, хронический миелолейкоз, миелодиспластический синдром)

мембранопротролиферативный гломерулонефрит (хронический миело/миеломоноцитарный лейкоз)

болезнь минимальных изменений (хронический миелолейкоз)

### Интерстициальные повреждения

мочекислая нефропатия

лекарственные нефропатии

ПОРАЖЕНИЯ ПОЧЕК ПРИ ЛИМФОПРОЛИФЕРАТИВНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ

Обусловленные парапротеинемией

с организованными депозитами парапротеинов

цилиндровая нефропатия (cast-нефропатия при множественной миеломе)

тубулопатия легких цепей (приобретенный синдром Фанкони)

иммуноглобулиновый амилоидоз (AL/АН)

иммунотактоидный гломерулонефрит (GOMMID)

криоглобулинемический гломерулонефрит (при секретирующих лимфомах и макроглобулинемии Вальденстера)

с не организованными депозитами парапротеинов

болезнь отложения легких/тяжелых цепей (LCDD, HCDD, LCDD/HCDD)

пролиферативный гломерулонефрит с моноклональными депозитами IgG/IgA (болезнь Nasr)

гломерулонефрит с моноклональными интракапиллярными депозитами IgM (при макроглобулинемии Вальденстрема)

Без депозиции парапротеинов

паранеопластические гломерулонефриты (МН, БМИ, ФСГС, БПГН)

специфическая лимфоидная и плазматочная инфильтрация

гипервискозный синдром

метаболические нефропатии

гиперкальциемическое ОПП

синдром лизиса опухоли (мочекислая или фосфатная нефропатия)

преренальное ОПП (гиповолемия)

тромботические повреждения

тромбоз почечных вен

тромботическая микроангиопатия

обструкция мочевых путей

ретроперитонеальный фиброз

сдавление опухолевыми узлами

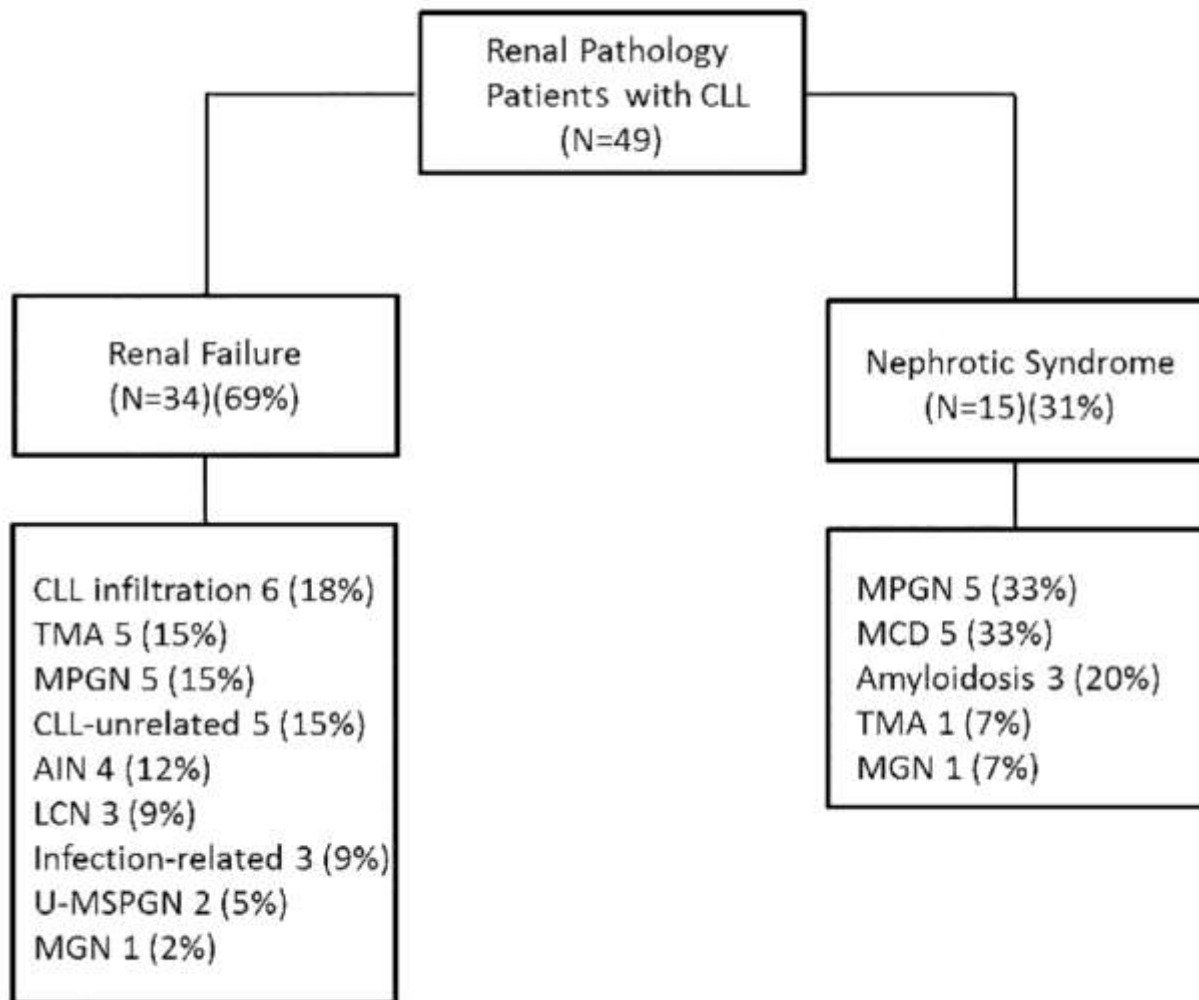
сепсис

радиационный нефрит

лекарственные нефропатии (БМИ, МН, интерстициальный нефрит)

# Почечные осложнения при хронических лейкозах и моноклональных В-клеточных лимфопролиферативных заболеваниях: опыт клиники Мейо

*Haematologica 2015 100: 1180-1188*



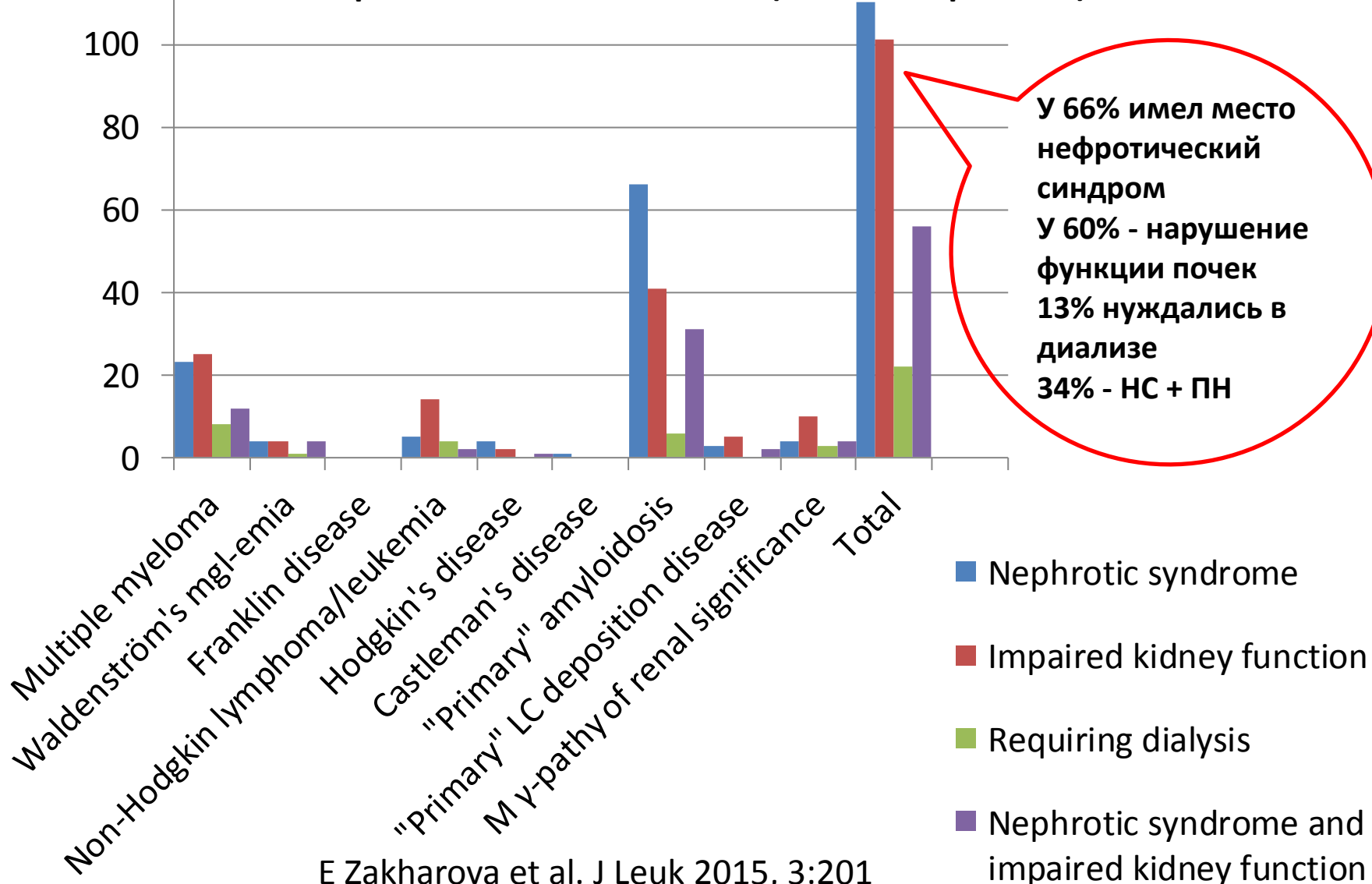
ОПП при лимфомах. *International Journal of Nephrology* Volume 2014

	ОПП n = 116	Без ОПП n = 249	P
Возраст (лет)	53.7 ± 15.5	48.7 ± 16.5	0.005
Мужской пол	82 (70.7)	180 (72.3)	0.75
Женский пол	34 (29.3)	69 (27.7)	
Длительность пребывания в стационаре	3 (1–17)	3 (1–14)	0.62
Медиана креатинина при поступлении мг%	0.8 (0.4–2.6)	0.8 (0.4–11.1)	0.39
Медиана максимального уровня креатинина мг%	2 (0.9–11.3)	1 (0.6–25.9)	<0.001
Стадия лимфомы I	4 (9.3)	19 (9.1)	0.17
II	7 (16.3)	32 (32.3)	
III	10 (23.3)	24 (24.2)	
IV	22 (51.2)	34 (34.3)	
Диуретики	24 (20.7)	16 (6.4)	
Ванкомицин	17 (14.7)	17 (6.8)	0.02
Амфотерицин В	7 (6)	9 (3.6)	0.28
Аминогликозиды	11 (9.5)	3 (1.2)	<0.001
ИВЛ	12 (10.3)	11 (4.4)	0.03
Вазопрессоры	16 (13.8)	15 (6)	0.01
Химиотерапия R-CHOP 26	(22.4)	68 (27.3)	0.31
CHOP 26 (22.4) 60 (24.1) 0.79			
R-CVP	13 (11.2)	8 (3.2)	0.004
CVP	8 (6.9)	11 (4.4)	0.32
ABVD	12 (10.3)	42 (16.9)	0.11
DHAP	17 (14.7)	16 (6)	0.009
Сепсис	38 (57.6)	26 (17.2)	<0.001
Синдром лизиса опухоли	18 (15.5)	10 (4.0)	<0.001
Длительность пребывания в стационаре ≤7 дней	72 (62.1)	202 (81.1)	<0.001
Длительность пребывания в стационаре >7 дней	44 (37.9)	47 (18.7)	
Смертность	17 (14.7)	17 (6.8)	0.02



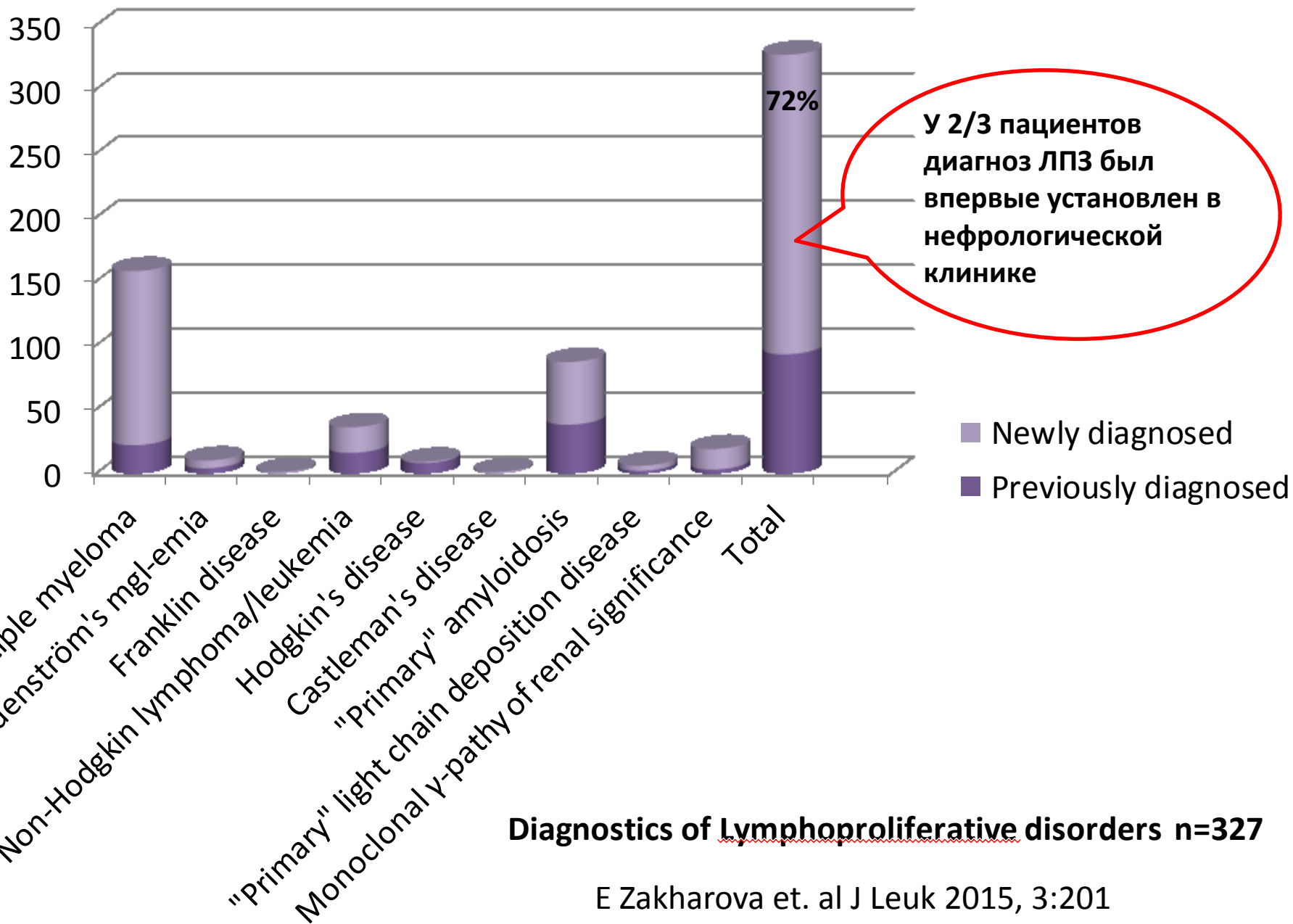
# Реальная клиническая практика

Clinical presentation at admission (out of 167 patients)

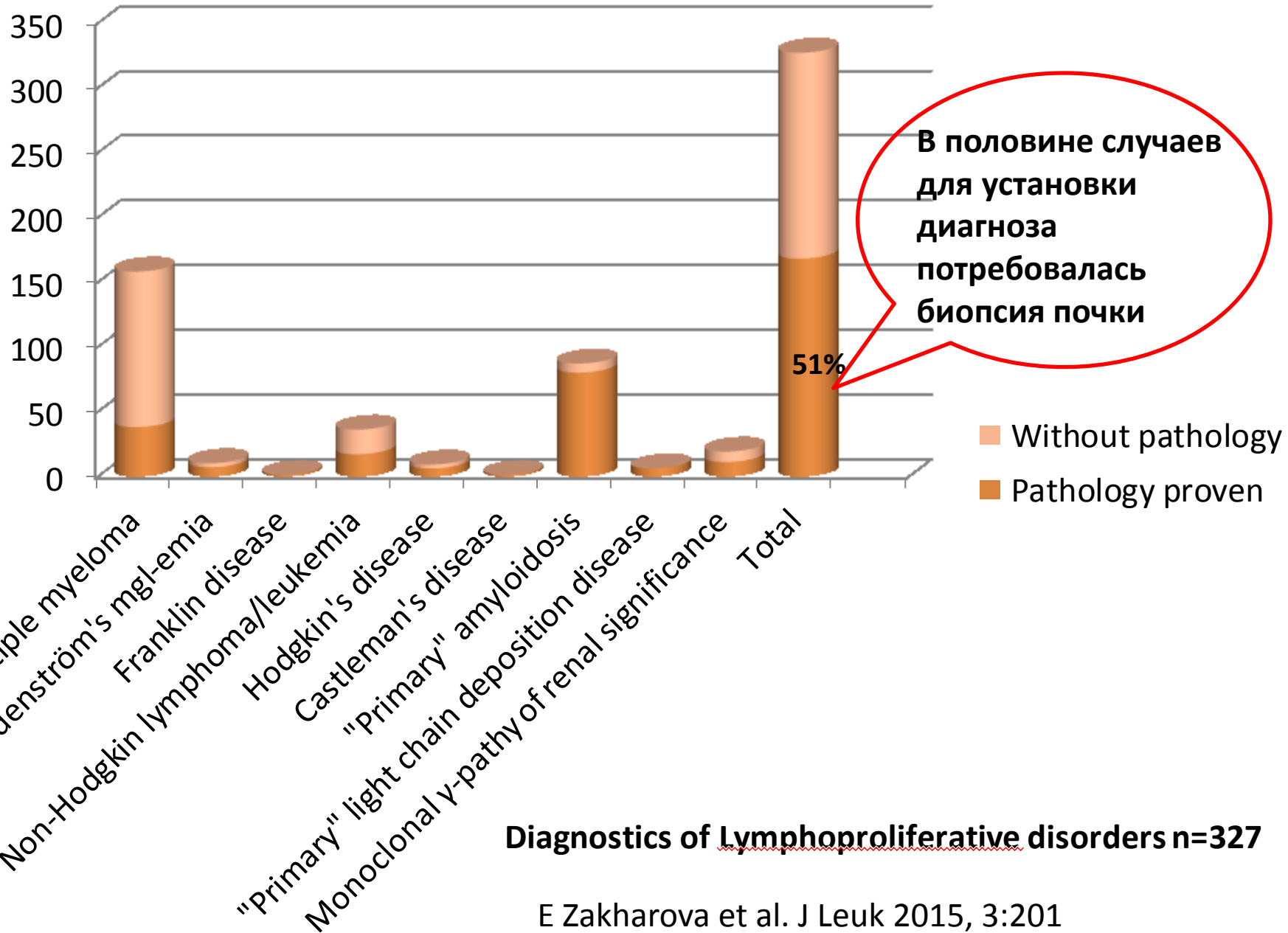


У 66% имел место нефротический синдром  
 У 60% - нарушение функции почек  
 13% нуждались в диализе  
 34% - НС + ПН

# Реальная клиническая практика



# Реальная клиническая практика



# Реальная клиническая практика

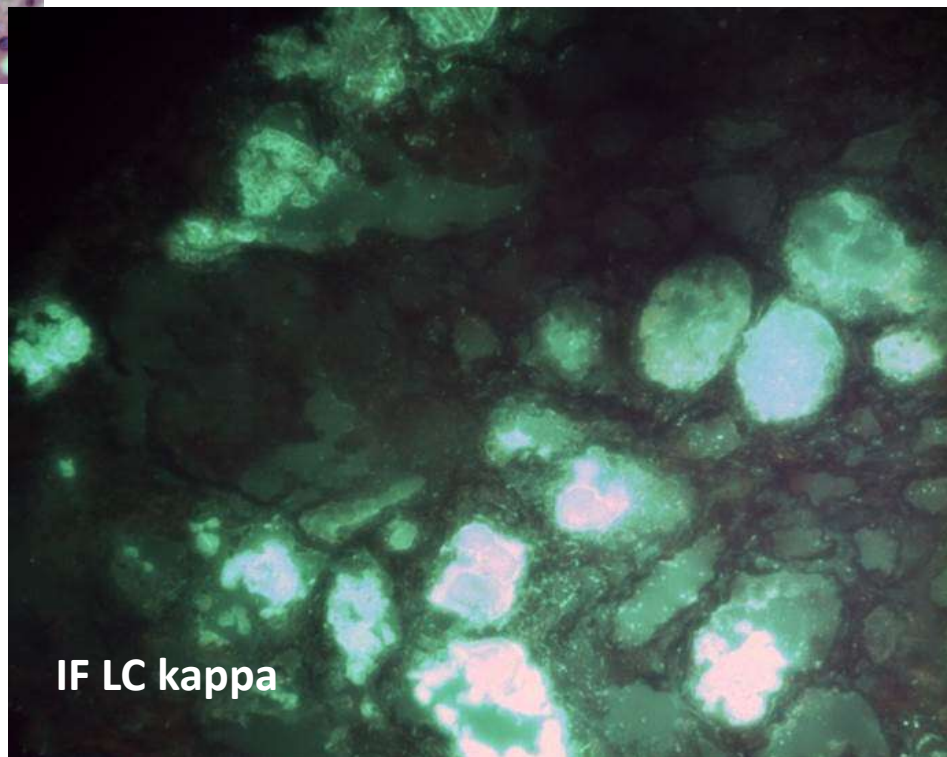
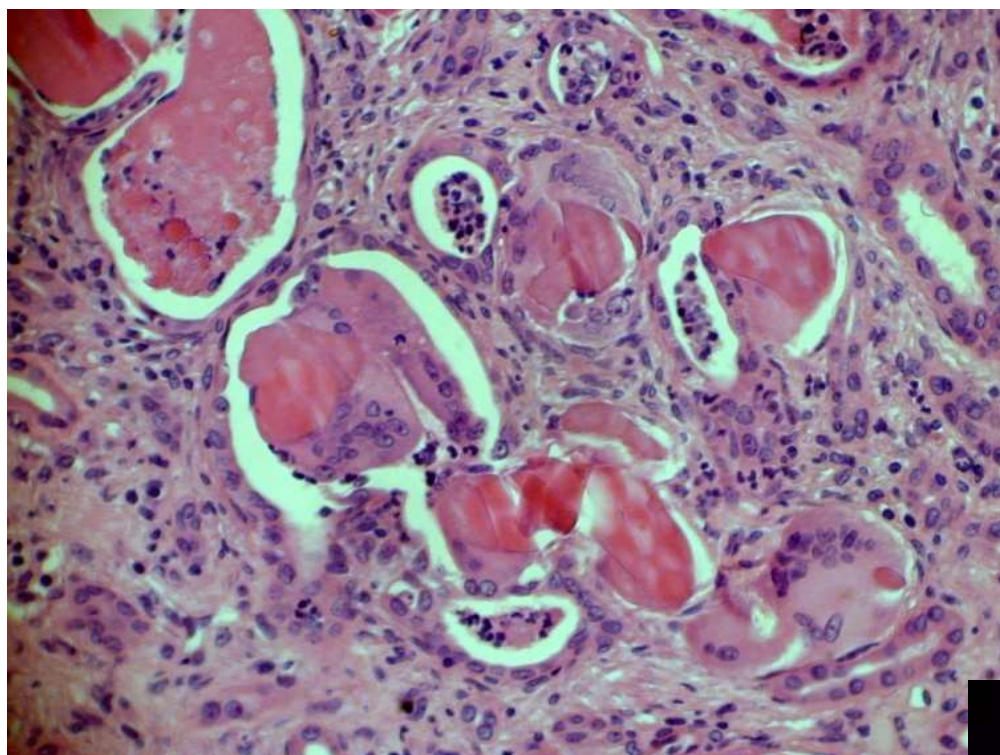
Морфология - 167 пациентов, 175 вариантов							
Депозиты парапротеинов 141 (81%)				Без депозиции парапротеинов 34 (19%)			
Организованные	119	Не-организованные	22	Гломерулонефрит	14	Другие	20
AL амилоидоз	108	Болезнь отложения легких цепей	13	Мембранозная нефропатия	7	Специфическая инфильтрация	10
АН амилоидоз	1	Болезнь отложения тяжелых цепей	1	Полулунный гломерулонефрит	2	Тубуло-интерстициальный нефрит	3
Цилиндр-нефропатия	7	Не-пролиферативный гломерулонефрит с моноклональными депозитами IgM	3	Фокальный сегментарный гломерулосклероз	3	Нефросклероз	4
Тубулопатия Фанкони	1	Пролиферативный гломерулонефрит с моноклональными депозитами иммуноглобулинов	5	Минимальные изменения	2	AA амилоидоз	3
Криоглобулин-емический ГН	2						

# Реальная клиническая практика

## Клинико-морфологические корреляции

Морфология/диагноз	ММ	МВ	Болезнь Франклина	НХЛ/ХЛЛ	Болезнь Ходжкина	Болезнь Кастлемана	Первичный AL	Первичная БОМИГ	MGRS
AL амилоидоз	108	25	1	-	-	1	80	1	-
АН амилоидоз	1	-	-	1	-	-	-	-	-
Цилиндр-нефропатия	7	7	-	-	-	-	-	-	-
Тубулопатия Фанкони	1	1	-	-	-	-	-	-	-
Крио ГН	2	-	1	-	-	-	-	-	1
БОМИГ (LCDD/HCDD)	14	8	-	-	-	-	-	6	-
ГН с депозитами IgM	3	-	3	-	-	-	-	-	-
ПГНМИД	5	-	-	-	2	1	-	-	2
МН	7	-	1	-	3	-	-	-	3
Полулунный ГН	2	-	-	-	-	-	-	-	2
ФСГС	3	-	1	-	-	1	-	-	1
БМИ	2	-	-	-	-	2	-	-	-
Специфическая инфильтрация	10	1	-	-	9	-	-	-	-
ТИН	3	-	-	-	2	-	-	-	1
Нефросклероз	4	1	-	-	2	-	-	-	1
АА амилоидоз	3	-	-	-	1	2	-	-	-

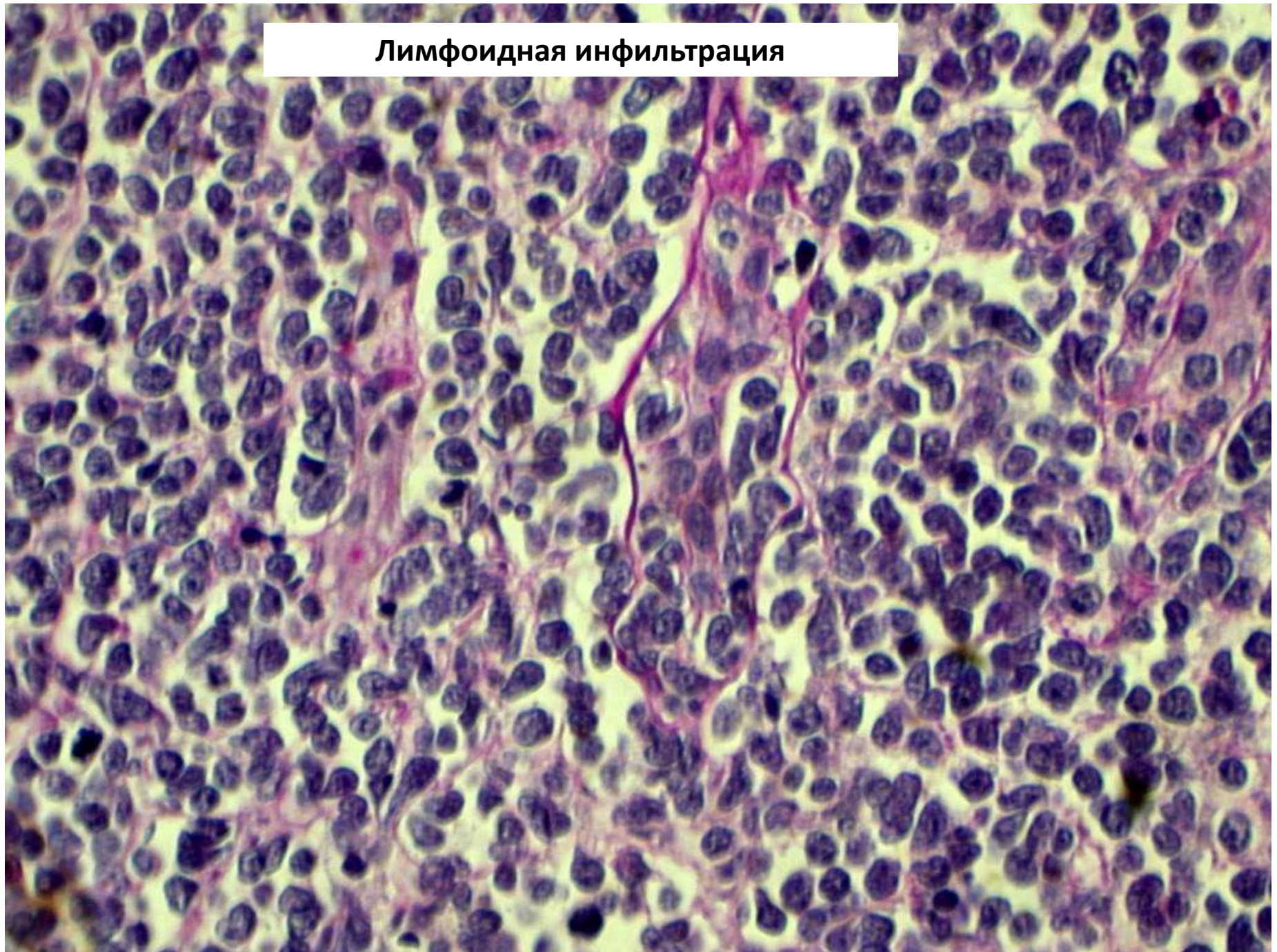
# Цилиндр-нефропатия



IF LC kappa



## Лимфоидная инфильтрация



Группа	Заболевание	N	%
Лимфо- и миелопролиферативные заболевания		284	2,8
	Множественная миелома	136	
	Макроглобулинемия Вальденстрема	10	
	Болезнь Франклина	1	
	Лейкозы	25	
	Синдром Свита	1	
	Неходжкинские лимфомы	21	
	Лимфома Ходжкина	8	
	Болезнь Кастлемана	1	
	«Первичный» амилоидоз	69	
	«Первичная» болезнь отложения легких цепей	8	
	MGRS	4	
Гемолитические анемии и нарушения обмена гема		11	0,1
	Аутоиммунная гемолитическая анемия	2	
	Пароксизмальная ночная гемоглобинурия	3	
	Другие не иммунные гемолитические анемии	2	
	Порфирия	4	
Тромботические микроангиопатии		27	0,3
	Тромботическая тромбоцитопеническая пурпура	2	
	СТЕС-ГУС	4	
	Атипичный ГУС	4	
	Катастрофический АФС	2	
	Генетические тромбофилии, лекарственные и др. ТМА	15	



## **Больная Н., 1945 г.р.**

**Анамнез жизни:** мягкая АГ (макс. АД до 150/100, адаптирована к 130/80 мм рт.ст.). В 1999г. мастэктомия и экстирпация матки с придатками и 6 курсов ПХТ (рак молочной железы). Наблюдалась у онколога, данных за рецидив, продолженный рост не было. Ан. крови и мочи, КТ ОГК - без патологии до сентября 2010г.

### **Анамнез заболевания:**

- ❑ В декабре 2010г. без видимой причины - «темная» моча, олигурия, анурия, АД 200/110 мм рт.ст. Госпитализирована по м/ж, креатинин крови 800 мкмоль/л, проведено 4 процедуры ГД, диурез восстановился, креатинин 200 мкмоль/л, выписана с диагнозом ОПН в стадии восстановления диуреза
- ❑ Через неделю – озноб, повышение температуры до 39 С°, на следующие сутки – анурия. Госпитализирована в нефрологический стационар
  - АД 140/80 мм рт.ст., Нв 100 г/л, Л 9.4 тыс/мкл, формула не изменена, СОЭ 69 мм/час, креатинин 550 мкмоль/л, общий белок 65 г/л, в моче белок 6,0 г/л – 5,1 г/сутки, Л 20-28 в п/зр, ЭР 10-20 в п/зр.
  - Rö ОГК: без патологии; Rö черепа, таза: без деструктивных изменений
  - УЗИ: размеры почек 117x50 и 112x54, паренхима 16мм
  - ЭХО-КГ – ГЛЖ, атеросклероз аорты, клапанного аппарата сердца
  - МСКТ ОБП: убедительных данных за тромбоз ПА не получено
  - **ИХ-исследование сыворотки крови и мочи №1** - в крови М-градиент в гамма-зоне образован парапротеином G-каппа 8,4 г/л, в моче следовой М- градиент в гамма-1 зоне за счет белка Бенс-Джонса и в гамма-2 зоне за счет выхода в мочу сывороточного парапротеина G-каппа
  - Проведено 2 процедуры ГД, получала НМГ, а/б и противоязвенную терапию. Выписана, рекомендована госпитализация в гематологическую клинику в связи с подозрением на множественную миелому.

□ Январь –март 2011г.: обследование в гематологической клинике:

- Диурез 300 мл/с, АД 150/90 мм рт.ст., периферические л/у не увеличены, печень и селезенка не пальпируются
- Нв 94 г/л, Л 7,2 тыс/мкл, Тр 376 тыс/мкл, СОЭ 65 мм/час, общий белок 85 г/л, креатинин 701 мкмоль/л, кальций общ. 2,56 ммоль/л, мочева кислота 366 мкмоль/л. В моче белок 2 г/л, Л 35-40, ЭР 60-70 в п/зр, посев мочи – энтерококк 10\*3
- КТ ОГК и БП – признаков лимфаденопатии не найдено
- **Стернальная пункция №1:** ПК 1.5%, Лимфоциты 6%
- **Трепанобиопсия костного мозга №1:**

Световая микроскопия: определяются элементы всех 3 ростков гемопоэза, соотношение соответствует возрастной норме. Выявляются единичные плазматические и мелкие лимфоидные клетки. Окраска Конго-красным отрицательная

Иммуногистохимия: CD79a CD20 су – позитивна очень небольшая часть мелких лимфоидных клеток, расположенных диффузно. CD3 позитивна очень небольшая часть мелких лимфоидных клеток, расположенных диффузно и мелкими группами. CD 38 CD 138 Vs38 plasma cell – позитивны единичные плазматические клетки, расположенные интерстициально и мелкими группами вокруг жировых капель. CD 56 позитивных клеток не найдено

Заключение: вторичные изменения

- **Биопсия почки №1:**

Световая микроскопия: 12 клубочков, отмечается некоторое расширение мезангия, полнокровие, утолщение БМК, небольшая пролиферация мезангиоцитов, утолщение и склероз наружной капсулы. Эпителий канальцев в состоянии белковой дистрофии и атрофии, просвет отдельных канальцев с белковыми цилиндрами. Диффузный склероз стромы с крупными лимфоидными инфильтратами. Артериолосклероз. Амилоида не найдено

Иммуногистохимия:

IgG мезангии

IgM на ГБМ очагово гранулярного характера+++

IgA в цилиндрах

Каппа и лямбда ЛЦ на ГБМ отдельных клубочков

IgG-каппа в клетках интерстициального инфильтрата+++

Каппа - слабое свечение в клубочках

Электронная микроскопия: в изученном клубочке обращает на себя внимание загруженность всех капилляров массами рыхлого белка. Мочевой пространство также целиком загружено белковыми массами, еще более плотными, чем в просвете капилляров. Выраженная жировая дистрофия подоцитов, очаговая редукция малых отростков. Распространенное разрушение эндотелия с мелкими участками отслойки эндотелиоцитов от БМК. Обнаруживаются значительные по протяженности участки эндотелиальной выстилки, лишенные пор. БМК неравномерно утолщена, складчата. В 1/3 клубочка мезангий резко расширен, в том числе за счет присоединения спавшихся капилляров, наблюдается умеренная гиперклеточность. Выявлены иммунные комплексы: субэндотелиальные мелкие низкой плотности, иногда интрамембранозные или дефекты от их распада, в расширенном участке мезангия более плотные крупные и мелкие, в толще капсулы Шумлянско-Боумана единичные, крупные, плотные.

Заключение: найденные изменения скорее всего свидетельствуют о наличии гломерулонефрита

- Проводилось лечение: ПГД 3 раза в неделю, ЦФ 400 мг ч/день (суммарно 4 г), преднизолон 60 мг в течение 10 дней с постепенной отменой в течение 3 недель, амлодипин, гепарин, аранесп
- Восстановился диурез, креатинин 224 мкмоль/л, ГД прекращен
- ***Иммунохимическое исследование сыворотки крови и мочи №2:*** снижение секреции Gкаппа до 5,3 г/л
- Выписана с диагнозом: «Хронический гломерулонефрит. ОПН в сочетании с ХПН. Моноклональная гаммапатия. ГБ 3 ст»
- Рекомендовано наблюдение нефролога по месту жительства

□ **1-я госпитализация в нефрологическое отделение ГKB имени С.П. Боткина, май 2011г.**

- Небольшие отеки нижних конечностей, АД 160/90 мм рт. ст., Нв 106 г/л, креатинин 188 мкмоль/л, мочевиная к-та 464-567 мкмоль/л

- **Анализ анамнестических данных:**

У больной с моноклональной гаммапатией, перенесшей 2 эпизода ОПН, в ходе детального гематологического обследования данных за миеломную болезнь, лимфоме не получено

При биопсии почки амилоида не найдено. Выявленные при световой микроскопии почечного биоптата изменения неспецифичны, по данным ИГХ обращает на себя внимание наличие IgGкаппа-цепей в клетках интерстициального лимфоидного инфильтрата+++ . По данным ЭМ имеются признаки иммунокомплексного повреждения и перегрузки капилляров белком

Генез повторных эпизодов ОПН остается неясным и не согласуется с диагнозом гломерулонефрита. Требуется исключения наличие лимфомы почки, болезни отложения легких/тяжелых цепей, или иного парапротеинемического повреждения

- **Пересмотр БП №1 в ЛОПАБ**

СМ: корковый слой ткани почки; 17 клубочков, из них полностью склерозирован 1 (6%) клубочек. Клубочки умеренно увеличены, без признаков формирования полулуний. Цилиндры отсутствуют. Стенки артериол и мелких артерий умеренно утолщены за счет гипертрофии мышечного слоя. Артерии среднего калибра значительно утолщены за счет фиброза интимы.

Клеточность клубочков, контурность их капиллярной стенки, канальцевый аппарат и интерстиций оценке не подлежат из-за низкого качества препаратов.

В тубулярном полюсе 3-х клубочков – участки подозрительные на формирование сегментарного склероза.

ИФ не выполнялось – материал в блоке отсутствует.

Заключение:

выраженный артериосклероз; полный склероз 6% клубочков;  
описанные гистологические признаки не имеют нозологической принадлежности;  
по представленному материалу нефробиопсии вынести диагностическое заключение не представляется возможным.

Примечание:

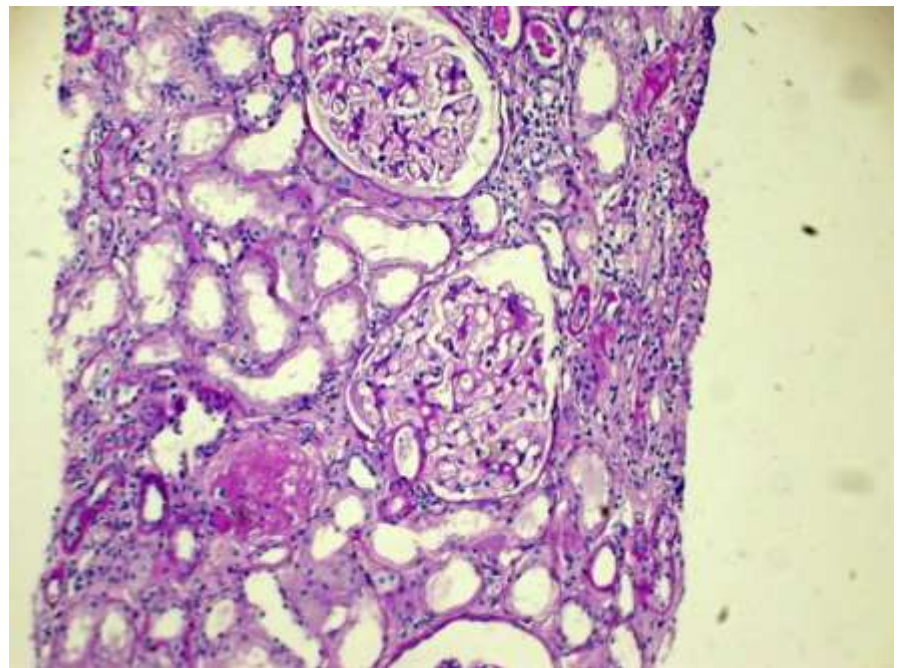
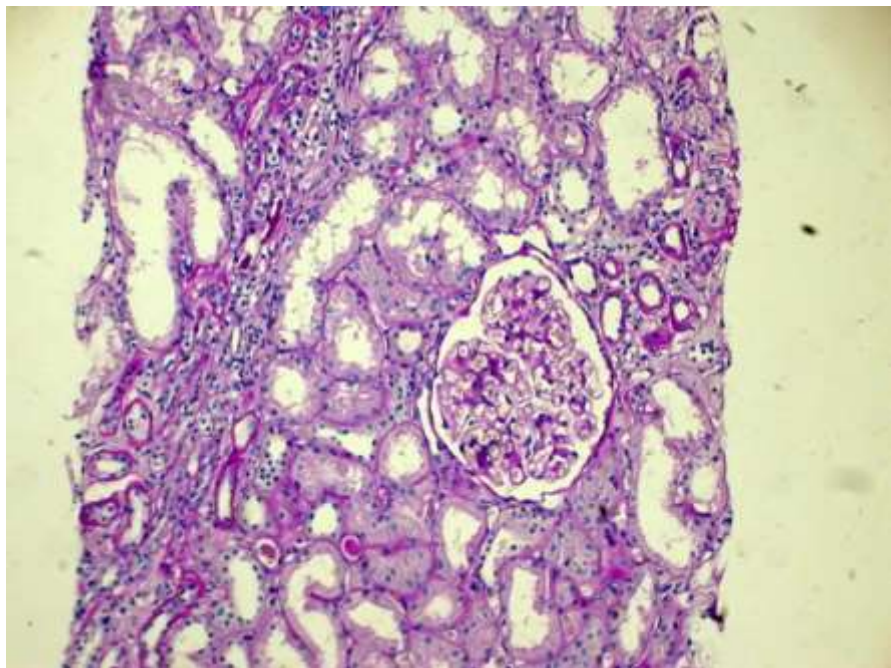
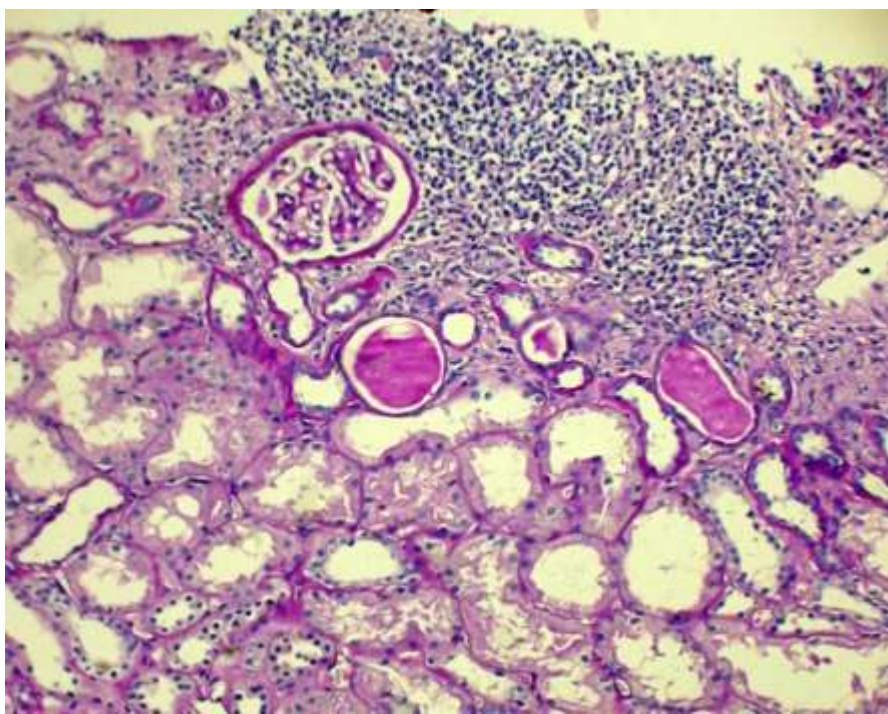
отсутствие в представленном материале фрагментов мозгового слоя ткани почки не позволяет высказаться о наличии или отсутствии патологических цилиндров, учитывая диагностированную парапротеинемию;  
участки подозрительные на формирование сегментарного склероза при окраске гематоксилином-эозином не могут служить достаточным основанием для соответствующего диагноза;  
целесообразно повторное исследование.

- **Биопсия почки №2**

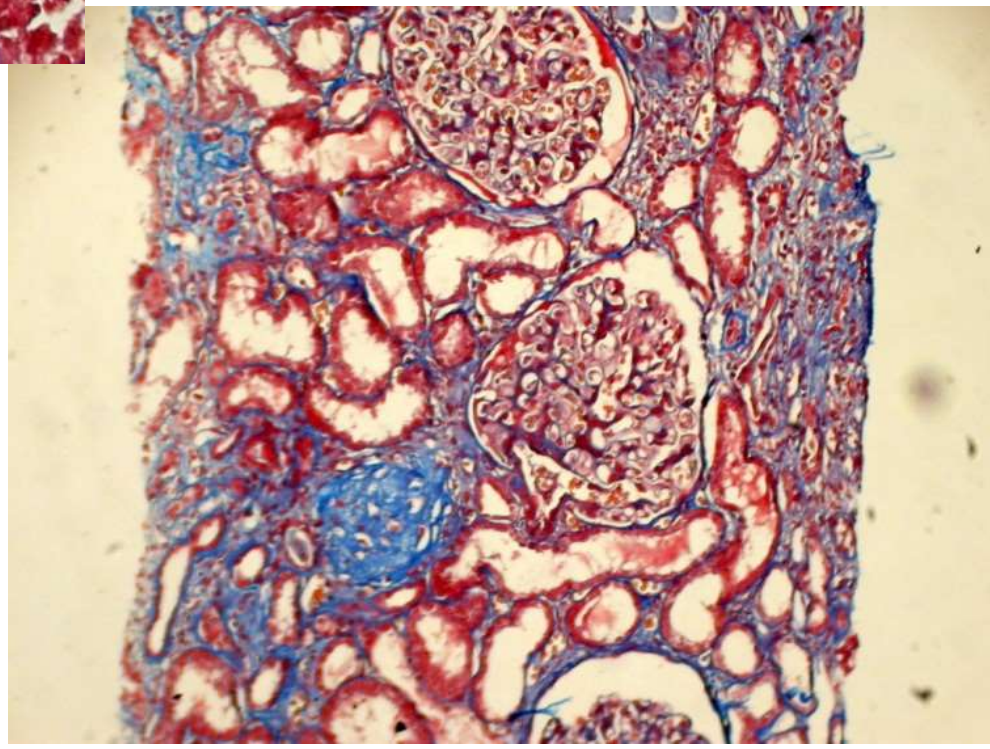
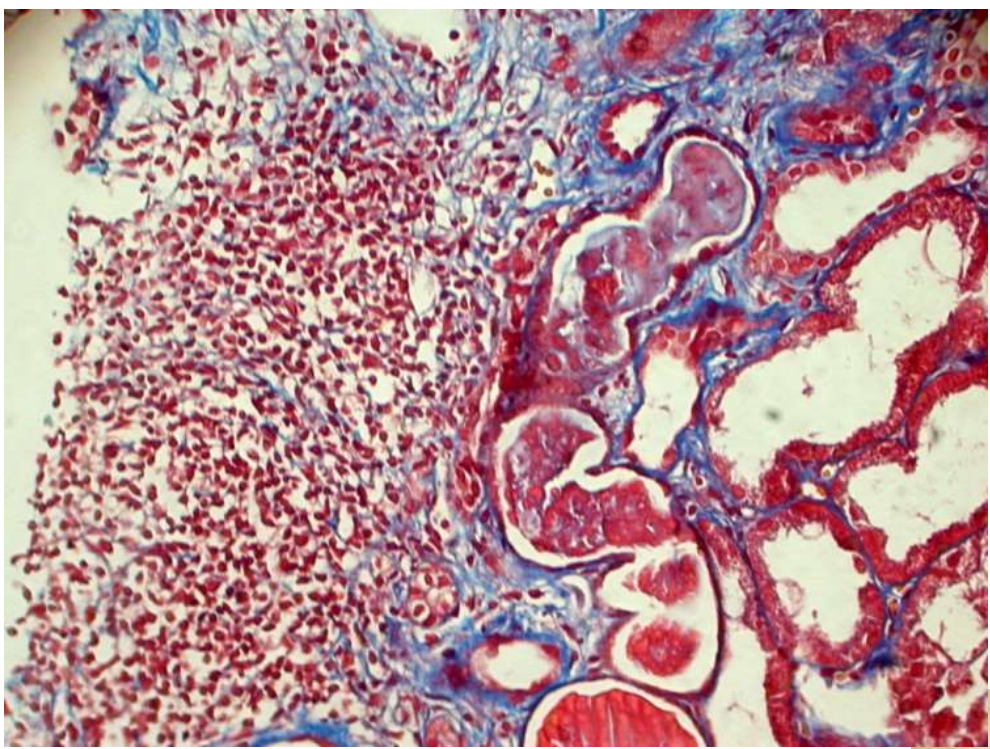
СМ: в препарате 12 клубочков, 1 из них полностью склерозирован. Оставшиеся клубочки увеличены в размерах, в остальном выглядят малоизмененными. Небольшой диффузно – очаговый склероз интерстиция и атрофия канальцев, занимающие около 20 % площади паренхимы. Отдельные атрофичные канальцы содержат преимущественно PAS – позитивные цилиндры без сопутствующей клеточной реакции. Некоторые из них фрагментированы. На периферии препарата имеется участок диффузной, достаточно плотной мономорфной инфильтрации интерстиция лимфоцитами. Канальцы в этой области отсутствуют. Артерии – нет в препарате. Артериолы без особенностей.

Иммунофлюоресценция: Ig G, Ig A, Ig M, C3, Clq, Каппа, Lambda, фибриноген – негативно

Заключение: хронический интерстициальный нефрит. Учитывая характер интерстициальной инфильтрации, необходимо исключить лимфопролиферативное заболевание







- **Пересмотр БП №2 в лаборатории ГНЦ:**  
СМ: в готовом препарате фрагмент ткани почки с несколькими клубочками, склерозом одного из них, признаками белковой дистрофии эпителия канальцев, и одним интерстициальным достаточно четко очерченным лимфоидным очажком реактивного характера из мелких лимфоидных клеток с примесью плазмацитов, гистиоцитов  
Заключение: картина интерстициального нефрита
- **Иммунохимическое исследование сыворотки крови и мочи №3:**  
моноклональная секреция G-каппа. Уровень поликлональных иммуноглобулинов не снижен. Секреция белка Бенс-Джонса не выявлена. Следовая клубочковая протеинурия. По сравнению с исследованием от 25.04.11 отмечается тенденция к некоторому увеличению секреции парапротеина G-каппа - с 5,3 до 7,7 г/л, при этом нормализовался уровень поликлонального IgG

- **Клиническое суждение:**

По лабораторным данным мочевого синдром минимальный, анемии нет, количество тромбоцитов, лейкоцитов и лейкоцитарная формула в норме, незначительное повышение уровня мочевины, креатинина и мочевой кислоты

По данным повторной биопсии почки выявлены признаки хронического интерстициального нефрита без специфической лимфоидной инфильтрации, обращает на себя внимание наличие фрагментированных цилиндров в отдельных канальцах. Гломерулярной патологии не найдено

Вместе с тем отмечается увеличение секреции Ig G-каппа до 7,7 г/л

Таким образом, в настоящее время у больной имеется моноклональная секреция G-каппа неопределенного значения и хронический интерстициальный нефрит, ХБП 3а

Учитывая 2 эпизода ОПП в анамнезе, гиперурикемию, нельзя исключить уратную нефропатию, а также, с учетом наличия фрагментированных цилиндров в канальцах – цилиндр-нефропатию (последнее менее вероятно)

В проведении химиотерапии пациентка в настоящее время не нуждается, продолжена терапия аллопуринолом, назначены БРА

Выписана под наблюдение нефролога, гематолога

- ❑ После выписки состояние было удовлетворительным до апреля 2012г.
- ❑ **Иммунохимическое исследование сыворотки крови и мочи №4:**  
моноклональная секреция Gk (11 г/л). Уровень поликлональных иммуноглобулинов не снижен. Секреция белка Бенс-Джонса не выявлена. По сравнению с исследованием от 13.10.11-сохраняется тенденция к увеличению уровня парапротеина Gk (7,7-11,0 г/л)
- ❑ Май 2012г. – экстренная госпитализация в хирургическую клинику в связи с ущемлением пупочной грыжи
  - Выполнена резекция участка кишки, герниопластика
  - В п/о периоде на 4-е сутки развилась олигурия, креатинин крови 621 мкмоль/л, мочева кислота 502 мкмоль/л
  - Проведено 2 сеанса гемодиализа, диурез увеличился до 3 л/сутки, креатинин 485 мкмоль/л, в моче белок 1,1 г/л, Л 25-30, Эр до 25 в п/зрения
- ❑ **Повторная госпитализация в нефрологическое отд. ГKB имени С.П. Боткина май-июнь 2012г**
  - Нв 86-102 г/л, креатинин 585-160 мкмоль/л, общий белок 69 г/л, сыв. железо 7,4мкмоль/л, мочева к-та 386 мкмоль/л, в моче белок 0,15г/л-0,8 г/сутки, Л 8-12, Эр 10-15 в п/зр, посев мочи – нет роста флоры
  - **Стернальная пункция №2:** ПК 1,5%, Лимфоциты 7,5%
  - Rö ГОП: деформирующий спондилез, распространенный остеохондроз
  - УЗИ ОБП и почек: гепатомегалия, жировой гепатоз, хронический калькулезный холецистит, водянка желчного пузыря. Хронический панкреатит. Диффузные изменения почек, ЧЛС не расширена
  - Онколог: РМЭ+6 курсов ПХТ в 1999г. Данных за прогрессию нет

- **Биопсия почки № 3**

Световая микроскопия. В препарате 36 клубочков, 3 из них полностью склерозированы. Оставшиеся клубочки увеличены в размерах, в части из них отмечается небольшое расширение мезангиального матрикса с сопутствующей мезангиальной пролиферацией до 4-6 клеток на зону мезангия. Стенки капиллярных петель не утолщены, одноконтурные. В отдельных канальцах отмечается снижение высоты канальцевого эпителия с тотальной, либо частичной утратой «щеточной каймы», некрозы отдельных тубулоцитов. Диффузно-очаговый склероз интерстиция и атрофия канальцев, занимающие около 30% площади паренхимы. Диффузно-очаговая интерстициальная инфильтрация лимфоцитами в зонах склероза с небольшой тенденцией к инвазии в канальцы (тубулит 1-2 лимфоцита на срез в атрофичных канальцах). Отдельные атрофичный канальцы кистозно расширены, заполнены белковым содержимым (PAS-позитивные цилиндры без сопутствующей клеточной реакции).

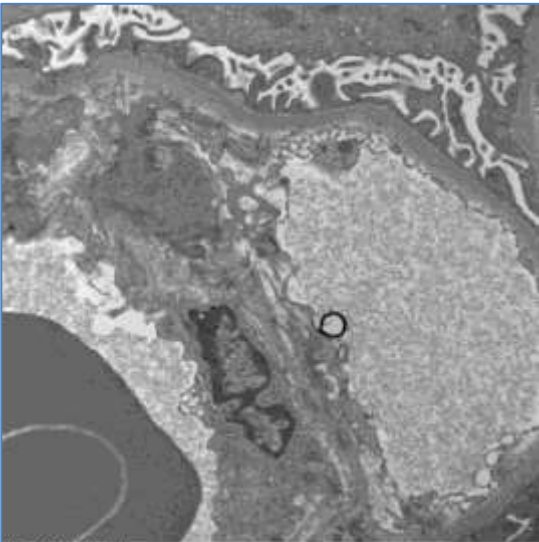
Артерии – артериолосклероз. Артериолы без особенностей.

Иммунофлюоресценция: IgG, IgA, IgM, C3, C1q, Каппа, Лямбда, фибриноген – негативно

Электронная микроскопия: хронический интерстициальный нефрит

Заключение: Острый канальцевый некроз. Хронический интерстициальный нефрит.





E12-2324.004.tif

Nikonova

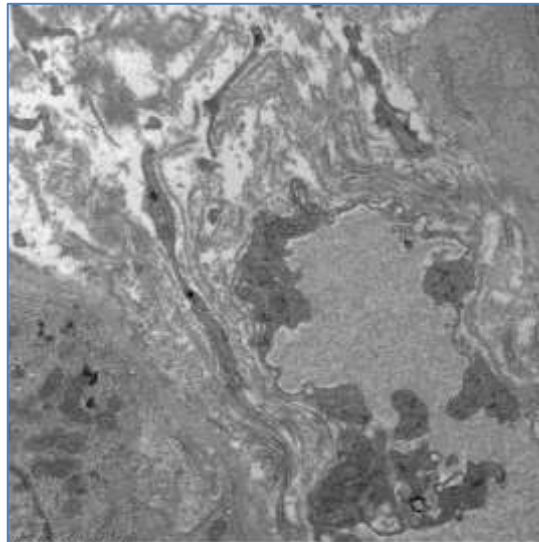
Print Mag: 17900x # 7.0 in

10:36 10/18/12

2 microns

HV=80.0kV

Direct Mag: 12000x



E12-2324.006.tif

Nikonova

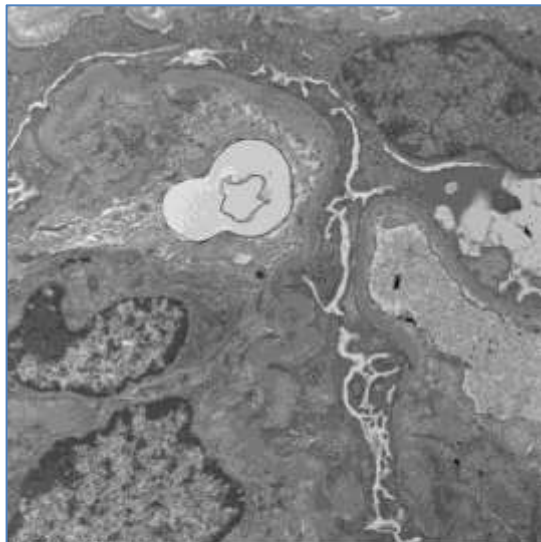
Print Mag: 17900x # 7.0 in

10:38 10/18/12

2 microns

HV=80.0kV

Direct Mag: 12000x



E12-2324.007.tif

Nikonova

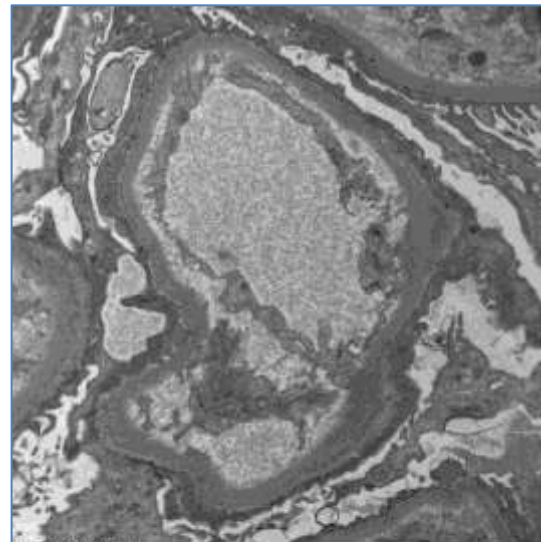
Print Mag: 14900x # 7.0 in

10:39 10/18/12

2 microns

HV=80.0kV

Direct Mag: 10000x



E12-2324.009.tif

Nikonova

Print Mag: 14900x # 7.0 in

10:41 10/18/12

2 microns

HV=80.0kV

Direct Mag: 10000x

- **Клиническое суждение:**

У пациентки с парапротеинемией, перенесшей 3 эпизода ОПП, при очередном обследовании данным за миелому, лимфому не получено, по прежнему диагностируется моноклональная гаммапатия неопределенного значения

При повторной биопсии почки признаков, характерных для цилиндр-нефропатии, лимфоидной инфильтрации, амилоидоза, болезни отложения моноклональных иммуноглобулинов не найдено, по прежнему имеются проявления хронического интерстициального нефрита и явления острого канальцевого некроза

Несмотря на отсутствие прямых морфологических доказательств, взаимосвязь между гаммапатией и поражением почек представляется очевидной, в связи с чем после восстановления функции почек проведен курс химиотерапию по схеме циклофосфан в дозе 400 мг в/в 5 дней подряд + преднизолон 60 мг/сутки 5 дней

- ❑ В течение года (июль 2012-август 2013) проведено всего 4 курса ХТ комбинацией циклофосфана и преднизолона ежеквартально.
- ❑ **При динамическом обследовании:**
  - **Иммунохимическое исследование сыворотки крови и мочи №5:**  
Моноклональная секреция G-каппа 9,9 г/л. Снижен уровень поликлонального иммуноглобулина G. Секреция белка Бенс-Джонса не выявлена. По сравнению с исследованием от 9.04.12г. отрицательной динамики нет
  - **Иммунохимическое исследование сыворотки крови и мочи №6:**  
Моноклональная секреция Gk 12.5 г/л на фоне снижения уровня поликлонального IgG. Секреция белка Бенс-Джонса не выявлена. По сравнению с исследованием от 12.07.12г. отмечается тенденция к некоторому увеличению секреции парапротеина Gk (9,9-12,5г/л), при этом снизился уровень поликлонального IgG (107-80 ME/мл)
  - **Иммунохимическое исследование сыворотки крови и мочи № 7:**  
Моноклональная секреция Gk 13,3г\л. Секреция белка Бенс-Джонса каппа 181 мг/л. В моче белок Бенс-Джонса не выявлен. Уровень нормальных Ig не снижен
  - **Иммунохимическое исследование сыворотки крови и мочи №8:**  
моноклональная секреция Gk 14,1 г/л. Секреция белка Бенс-Джонса каппа составляет около 48 мг/л сыворотки (определено методом Freelite). В моче белок Бенс-Джонса не выявлен. Уровень нормальных иммуноглобулинов не снижен. Следовая клубочковая протеинурия



- **КТ ОГК №1:** Медиастинальная немногочисленная лимфоаденопатия
- **КТ ОГК №2:** без отрицательной динамики по сравнению с 03.2013г
- **Стернальная пункция №3:** усиление пролиферации гранулоцитов без нарушения созревания. Нарушение созревания эритрокариоцитов
- **Трепанобиопсия костного мозга №2:**
  - Световая микроскопия: Костные балки с признаками очаговой резорбции. Строма полнокровна, с очаговыми кровоизлияниями. В широких костно-мозговых полостях умеренно клеточный (относительно возрастной нормы) костный мозг. Мегакариоцитарный росток в достаточном количестве, мегакариоциты небольших размеров с гиполобулярными ядрами. Эритроидный росток в достаточном количестве, эритрокариоциты нормобластического типа. Гранулоцитарный росток в достаточном количестве, разной степени зрелости, преобладают зрелые генерации. Интерстициально расположены отдельные мелкие лимфоидные клетки, зрелые плазматические клетки расположены периваскулярно
  - Заключение: в трепанобиоптате картина вторичных изменений гемопоэза. Признаков лимфомного/лейкозного поражения не обнаружено.

- ***Rö черепа*** – костно-травматических изменений в костях свода черепа не отмечается. Гиперостоз внутренней костной пластинки. Сосудистый рисунок усилен, структура костной ткани сохранена. Турецкое седло расположено обычно. Спинка поротична, с участком обызвествления. Основная пазуха пневматизирована
- ***Rö ребер:*** костно-травматических, и деструктивных изменений не выявлено.
- ***Rö костей таза с захватом тазо-бедренных суставов:*** костно-травматических, деструктивных изменений не выявлено. Структура костной ткани сохранена. В проекции тазобедренных суставов определяются начальные проявления коксартроза 2 степени с обеих сторон

□ ***Клиническое суждение:***

Пациентка длительно наблюдается по поводу перенесенных в 2010-2012 гг. повторных эпизодов ОПП, морфологически диагностирован хронический интерстициальный нефрит (проведено 3 биопсии почки)

С учетом выявляемой в течение нескольких лет моноклональной гаммапатии, обсуждался диагноз парапротеинемического поражения почек

Повторная трепанобиопсия к/м - признаков лимфомного/лейкозного поражения не обнаружено. Рост количества плазматических клеток не достигает диагностически значимого

Мочевой синдром минимальный, функция почек остается стабильной (суточная протеинурия 0,2 г/л, креатинин 161 мкмоль/л)

Оптимальной тактикой является динамическое наблюдение

## □ **Динамическое наблюдение 2014-2016гг.**

- **Трепанобиопсия костного мозга №3, световая микроскопия:** вторичные изменения, признаков специфического поражения не обнаружено
- **Иммунохимическое исследование сыворотки крови и мочи №9:** моноклональная секрция Gк 12.7 г/л. Секрция белка Бенс-Джонса каппа – низкий уровень 49.1 мг/л сыворотки (определено методом Freelite). Уровень поликлональных иммуноглобулинов не снижен. По сравнению с предыдущим исследованием без существенной динамики
- **Иммунохимическое исследование сыворотки крови и мочи №10:** Моноклональная секрция Gк 14.2 г/л. Секрция белка Бенс-Джонса каппа (выявлен в сыворотке методом "Freelite", содержание к-СЛЦ 96 мг/л). Белок Бенс-Джонса в моче не выявлен. Уровень поликлональных иммуноглобулинов не снижен. При сравнении с исследованием от 18.08.14г. принципиальной динамики нет
- **Иммунохимическое исследование сыворотки крови и мочи №11:** Моноклональная секрция Gк 14.3 г/л. Секрция белка Бенс-Джонса каппа (выявлен в сыворотке методом "Freelite", содержание к-СЛЦ 69,8 мг/л). Белок Бенс-Джонса в моче не выявлен. Уровень поликлональных иммуноглобулинов не снижен
- **Иммунохимическое исследование сыворотки крови и мочи №12:** моноклональная секрция Gкаппа 15,6г/л на фоне снижения уровня поликлонального IgG. Низкий уровень секрции белка Бенс-Джонса каппа (содержание каппа-СЛЦ в сыворотке, по данным метода Freelite составляет 225мг/л, с мочой выделяется следовое кол-во парапротеина). По сравнению с исследованием от 15.09.2015г секрция парапротеина Gкаппа без существенной динамики, при этом увеличилось кол-во каппа СЛЦ в сыворотке с 69,8мг/л до 225мг/л появился белок Vкаппа в моче, несколько снизился уровень поликлонального IgG

□ Повторная госпитализация в отделение нефрологии ГКБ имени С.П. Боткина, сентябрь 2016г.

- Состояние средней тяжести. Повышенного питания. Кожа умеренно бледная, отеков нет. Трофические нарушения кожи голеней. АД 150/90 мм.рт.ст. Диурез 1,3 л/сутки
- Нв 123 г/л, Л 7,4 тыс/мкл, СОЭ 60 мм/час, креатинин 158 мкмоль/л, мочева к-та 484 мкмоль/л, общий белок 74 г/л, в моче белок 0,2 г/л, Л 20-30, Эр 8-10 в п/зрения
- **Трепанобиопсия костного мозга №4, световая микроскопия:** в костном мозге морфологическая картина характеризует вторичные изменения. Данных за миелому не обнаружено.

- **Клиническое суждение:**

- ✓ Длительность почечного анамнеза - 6 лет, заболевание дебютировало двумя эпизодами ОПП, разрешившимся на фоне процедур гемодиализа и ХТ (2-й эпизод)
- ✓ Первоначально подозревалась множественная миелома, но в ходе детального дальнейшего обследования диагноз не подтвержден, повторные морфологические исследования почечной ткани выявили признаки интерстициального нефрита, убедительных признаков специфической лимфоидной инфильтрации почечной ткани обнаружено не было
- ✓ Вместе с тем после завершения 1-го курса ХТ сохранялась моноклональная секреция Гкаппа, имел место повторный эпизод ОПП, что послужило основанием для проведения еще 4 курсов ХТ комбинацией преднизолона и циклофосфана, ХТ завершена в августе 2013г.
- ✓ Неоднократные повторные исследования костного мозга в динамике не выявили признаков лимфопролиферативного заболевания. В течение последующих 2-х лет сохранялся низкий, но постепенно нарастающий, уровень моноклональной секреции, признаков прогрессирования почечного повреждения не отмечалось
- ✓ При очередном обследовании в сентябре 2016г выявлено нарастание парапротеинемии с выходом белка Бенс-Джонса каппа в мочу
- ✓ При настоящем обследовании протеинурия минимальная, гематурии нет, выявляется лейкоцитурия, в клиническом анализе крови привлекает внимание значительно ускорение СОЭ при нормальных показателях гемограммы, выявляется массивный М-градиент на электрофореграмме белков крови, умеренная гиперурикемия, креатинин крови 158мкмоль/л, что существенно не отличается от показателей за предшествующие 3 года
- ✓ Выполнена повторная трепанобиопсия костного мозга, при светооптическом исследовании данных за лимфопролиферативное заболевание не получено.
- ✓ Таким образом, секретирующий клон не идентифицирован. Для определения необходимости и тактики возобновления ХТ требуется иммуногистохимическое исследование трепанобиоптата и иммунофенотипирование

- **Выполнено иммуногистохимическое исследование трепанобиоптата костного мозга №4:** панель антител к CD3, CD19, CD20, CD56, CD138, IgA, IgG, LCк, LCλ, CyclinD. Визуализируются в увеличенном количестве зрелые плазматические клетки (CD138+), расположенные разрозненно и в виде скоплений по 3-5 клеток и периваскулярно, и расположены меж- и паратрабекулярно, которые экспрессируют CD56 (мембранная реакция), IgG (цитоплазматическая реакция). Отмечается выраженная тенденция к рестрикции каппа-цепи (лямбда-позитивные клетки единичные). При реакции с антителом CD19 позитивны мелкие В-клетки (CD20+) и часть плазматических клеток, расположенных межтрабекулярно разрозненно. Интерстициально рассеяны мелкие В-клетки (CD20+) и мелкие Т-клетки (CD3+). При реакции с антителом CyclinD позитивны гистиоциты
- **Заключение:** с учетом иммуногистохимического исследования морфологическая картина в костном мозге характеризует нерезко выраженную инфильтрацию плазматическими клетками с aberrantным иммунофенотипом, IgGк+, которую следует отнести к минимальным признакам множественной миеломы

	12/2010-01/2011	04/2011	11/2011	04/2012	07/2012	01/2013	06/2013	10/2013	08/2014	01/2015	09/2015	07/2016
ОПП	2 эпизода	-	-	3-й эпизод		-	-	-	-	-	-	-
ПХТ	+	-	-	-	+	+	+	+	-	-	-	-
ИХ	№1	№2	№3	№4	№5	№6	№7	№8	№9	№10	№11	№12
Сыворотка Гк г/л	8,4	5,3	7,7	11,0	9,9	12,5	13,3	14,1	12,7	14,2	14,3	15,6
Сыворотка ВЖк мг/л	-	-	-	-	-	-	181	48	49,1	96	69,8	225
Моча ВЖк	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+
Моча Гк	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

- 6 лет, 3 биопсии почки, 4 трепанобиопсии костного мозга, 12 иммунохимических исследований сыворотки крови и мочи
- Пациентка консультирована в Московском Городском Гематологическом Центре
- Установлен диагноз «тлеющей» миеломы IgGк+РВЖк с вторичной нефропатией (ХТИН, ХБП 3б) и вторичным иммунодефицитом
- Планируется терапия бортезомибом