

23. *Krapf R, Hulter H.N.* Arterial hypertension induced by erythropoietin and erythropoiesis-stimulating agents (ESA) // *Clin J Am Soc Nephrol.* 2009. Vol. 4 (2). P. 470–480.
24. *Levin A, Singer J, Thompson C.R, Ross H, Lewis M.* Prevalent left ventricular hypertrophy in the predialysis population: identifying opportunities for intervention // *Am J Kidney Dis.* 1996. Vol. 27 (3). P. 347–354.
25. *Liu JH, Chen C.C, Wang SM, Chou CY, Liu YL, Kuo HL, Lin HH, Wang IK, Yang YF, Huang C.C.* Association between pulse pressure and 30-month all-cause mortality in peritoneal dialysis patients // *Am J Hypertens.* 2008. Vol. 21 (12). P. 1318–1323.
26. *Nasri H, Baradaran A, Naderi A.S.* Close association between parathyroid hormone and left ventricular function and structure in end-stage renal failure patients under maintenance hemodialysis // *Acta Med Austriaca.* 2004. Vol. 31 (3). P. 67–72.
27. *Sipabioglu M.H, Aybal A, Unal A, Tokgoz B, Oymak O, Utas C.* Patient and technique survival and factors affecting mortality on peritoneal dialysis in Turkey: 12 years' experience in a single center // *Perit Dial Int.* 2008. Vol. 28 (3). P. 238–245.
28. *Stanković-Popović V, Maksić D, Vucinić Z, Lepić T, Popović D, Milčić B.* Correlation between dialysis solution type and cardiovascular morbidity rate in patients undergoing continuous ambulatory peritoneal dialysis // *Vojnosanit Pregl.* 2008. Vol. 65 (3). P. 221–228.
29. *Takeda K, Nakamoto M, Baba M.* et al. Echocardiographic evaluation in long-term continuous ambulatory peritoneal dialysis compared with the hemodialysis patients // *Clin. Nephrol.* 1998. Vol. 49 (5). P. 308–312.
30. *Takeda A, Toda T, Iwamoto H, Watanabe K, Matsui N.* Long-term evolution and changing associations of left ventricular hypertrophy after starting hemodialysis // *Nephron Clin Pract.* 2008. Vol. 110 (2). P. 126–132.
31. *Tattersall J.* Bioimpedance analysis in dialysis: state of the art and what we can expect // *Blood Purif.* 2009. Vol. 27 (1). P. 70–74.
32. *Tian J.P, Wang T, Wang H, Cheng L.T, Tian X.K, Lindholm B, Axelsson J, Du F.H.* The prevalence of left ventricular hypertrophy in Chinese hemodialysis patients is higher than that in peritoneal dialysis patients // *Ren Fail.* 2008. Vol. 30 (4). P. 391–400.

Обратимость тяжелой почечной недостаточности при миеломной болезни

**И.Г. Рехтина¹, Е.П. Голицина², В.А. Варшавский²,
С.В. Горчакова¹, Л.С. Бирюкова¹**

¹ Гематологический научный центр РАМН,

² ГОУ ВПО «Московская медицинская академия им. И.М. Сеченова»,
г. Москва

Recovery of severe renal failure in multiple myeloma

I.G. Rekhtina, E.P. Golitsina, V.A. Varshavsky, S.V. Gorchakova, L.S. Biryukova

Ключевые слова: множественная миелома, миеломная нефропатия, почечная недостаточность.

В 10% случаев множественная миелома (ММ) дебютирует с тяжелой уремии, требующей заместительной почечной терапии. Обследовано 14 больных с впервые выявленной ММ, у которых заболевание дебютировало с тяжелой стадии почечной недостаточности (ПН). До начала химиотерапии (ХТ) выполнена пункционная биопсия почки с последующей световой, иммунофлюоресцентной и электронной микроскопией. В результате проведенного лечения функция почек улучшилась у 4 (28%) больных, что позволило отказаться от проведения гемодиализа (ГД). У остальных больных улучшения функции почек после ХТ не произошло, продолжается лечение программным ГД. При исследовании биоптатов почки у больных ММ с тяжелой ПН в 50% случаев выявлен сочетанный характер поражения почек в виде цилиндровой нефропатии и отложения моноклональных легких цепей, а также фибриллярной нефропатии. Миеломная нефропатия (МН), как изолированный вариант поражения, диагностирована в 43% случаев. Морфологическим критерием обратимости ПН является отсутствие распространенного интерстициального фиброза. Выраженный интерстициальный фиброз при МН и тяжелой ПН развивается в течение двух-трех месяцев.

In 10% of cases Multiple myeloma (MM) begins with severe uremia, thus these patients require renal replacement therapy. We studied 14 patients with newly diagnosed MM. In all these patients the disease debuted with severe stage renal failure. Renal biopsy was performed before chemotherapy with the subsequent light, immunofluorescent and electron microscopy. As a result of the treatment renal function has improved in 4 (28%) patients that allowed us to stop haemodialysis. In other patients after chemotherapy the improvement of renal function has not occurred and haemodialysis has been continued. Study of kidneys biopsies of the patients with MM and severe renal failure in 50% of cases has revealed combined character of renal injury: cast nephropathy and monoclonal light chains deposits, and fibrillar nephropathy. Isolated myeloma nephropathy was diagnosed in 43% of cases. The absence of interstitial fibrosis is the morphological criterion of reversibility of renal failure. Significant interstitial fibrosis in MM patients and severe renal failure develop within two-three months.

Адрес для переписки: sgorchakova@mail.ru. Горчакова Светлана Владимировна

В 10% случаев множественная миелома (ММ) дебютирует с тяжелой уремии, требующей заместительной почечной терапии (гемодиализа или перитонеального диализа). Эта категория больных характеризуется тяжелым общим состоянием, частыми осложнениями при проведении химиотерапии (ХТ), наиболее неблагоприятным прогнозом. Наблюдается высокая ранняя летальность, достигающая 23–33% в первые два месяца от начала гемодиализа (ГД) [4, 9, 11, 20, 28]. В зависимости от учета ранней летальности медиана выживаемости больных ММ, получающих лечение ГД, варьирует, по различным данным, от 3,5 до 20 мес. [4, 7, 11, 16, 20, 23, 24, 28]. По нашим данным [1, 2], ранняя летальность составила 28%, медиана выживаемости у выживших больных – 16 мес.

Почечная недостаточность (ПН) при ММ может быть как острой (ОПН) и обратимой, так и хронической (ХПН), т. е. необратимой. Нередко функция почек после ХТ улучшается, но не восстанавливается полностью. В этих случаях имеет место сочетание ОПН и ХПН. Вопрос обратимости ПН при ММ является чрезвычайно важным. По мнению большинства исследователей, купирование ПН является главным фактором, увеличивающим выживаемость. Медиана выживаемости больных ММ с восстановленной функцией почек была достоверно выше, чем с хронической ПН (ХПН), и не отличалась от выживаемости больных ММ без ПН [4, 7, 9, 18].

В ряде случаев ОПН при ММ обусловлена экстраренальными факторами: гиперкальциемией, высокой вязкостью плазмы. Гиперкальциемия (вследствие остеолитического синдрома) может вызвать вазоконстрикцию приносящей артериолы, что также приводит к уменьшению скорости клубочковой фильтрации (СКФ), ишемии нефрона. Гипервязкость плазмы, обусловленная секрецией моноклональных иммуноглобулинов, – причина нарушения микроциркуляции в клубочках, снижения СКФ, концентрационной функции. Нередко причиной развития ОПН при ММ является дегидратация. Дегидратация при ММ развивается вследствие проксимальной тубулопатии (нефротоксического действия легких цепей), сопровождающейся снижением реабсорбции натрия и воды. Усугубляется неадекватным приемом жидкости, рвотой, назначением диуретиков и т. д. Снижение объема циркулирующей крови приводит к уменьшению СКФ, в последующем к ишемии и некрозу канальцев. Кроме того, развитию ОПН при ММ может способствовать ряд лекарственных препаратов: нестероидные противовоспалительные средства (НПВС), ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента, рентгеноконтрастные вещества, аминогликозиды, амфотерицин В. НПВС (часто применяемые при оссалгическом синдроме) уменьшают почечный кровоток, приводят к острому тубулоинтерстициальному нефриту. Нефротоксичные препараты (рентгеноконтрастные, амфотерицин В, аминогликозиды и др.) оказывают прямое токсическое действие на эпителий почечных канальцев, вызывая тубулонекроз. Существуют единичные описания развития острого некроза канальцев и ОПН после применения бифосфонатов, в частности памидроната и золедроната [15, 19].

ОПН составляет 26–58% в структуре ПН при ММ [5, 7, 14, 27, 30]. Как правило, функцию почек при ОПН

удается улучшить в течение 1,5–3 мес. [1, 7, 14]. Установлено, что обратимость ПН зависит от степени ее тяжести. Восстановление функции почек чаще наблюдается при умеренно выраженной ПН (креатинин менее 400 мкмоль/л), невысоком (менее 1 г/сут) количестве экскретируемого белка Бенс-Джонса [3–5, 7, 25, 29]. При тяжелой стадии ПН, требующей лечения ГД, улучшение функции наблюдалось реже, в 20–29% случаев [1, 2, 23].

Признавая участие многих факторов в развитии ПН при ММ, тем не менее основное значение в патогенезе как ОПН, так и ХПН имеет повреждение различных структур нефрона секретиромым моноклональным иммуноглобулином и/или его фрагментами. Наиболее часто, в 52% случаев, нефропатия развивается при секреции моноклональных легких цепей (ЛЦ) [17, 26]. В большинстве случаев поражаются канальцы почки: проксимальный отдел (синдром Фанкони) и дистальный отдел (цилиндрическая нефропатия). Моноклональные ЛЦ могут образовывать также депозиты как фибриллярной (AL-амилоидоз, иммунотактоидная и фибриллярная нефропатии), так и нефибриллярной структуры (болезнь депозитов легких цепей).

Типичным вариантом поражения почек при ММ является цилиндрическая нефропатия или (более распространенный термин) «миеломная нефропатия» (МН). Для МН характерна быстро прогрессирующая ПН.

Главным звеном в патогенезе МН является секреция плазматическими клетками моноклональных ЛЦ (белка Бенс-Джонса), которые вследствие низкой молекулярной массы легко проходят сквозь гломерулярный фильтр в канальцы. При превышении реабсорбционной способности проксимального отдела канальцев ЛЦ достигают дистальных канальцев, где связываются с белком Тамма–Хорсфолла, агрегируют и образуют белковые цилиндры. Образование цилиндров приводит к внутриканальцевой обструкции и утечке содержимого канальцев в интерстиций. Этот процесс сопровождается миграцией макрофагов и Т-лимфоцитов с последующей выработкой цитокинов (TGF- β , IL-4, TNF- α), индуцирующих тубулоинтерстициальное воспаление и фиброз.

Диагноз МН подтверждают на основании световой и иммунофлюоресцентной микроскопии биоптата почки. При окраске гематоксилин-эозином выявляют большие, плотные, окрашиваемые в розовый цвет слепки канальцев с характерной многослойной структурой. Цилиндры окружены эпителиальными клетками, лимфоцитами, нейтрофилами, гигантскими клетками моноцитарной или макрофагальной природы, часто с включениями белковых фрагментов. При иммуногистохимическом исследовании в цилиндрах обнаруживают, в зависимости от типа секреции, фиксацию каппа или лямбда легких цепей. Характерна атрофия канальцев, фиброз интерстиция. Клубочки и базальная мембрана канальцев, как правило, не поражаются.

ПН при МН может быть как острой, так и хронической. В ряде случаев имеет место сочетание ОПН и ХПН. Вопрос о патогенезе обратимости ПН при МН является малоизученным. По-видимому, это обусловлено редкостью выполнения биопсии почки при этом заболевании. В единичных исследованиях, посвящен-

ных данному вопросу, установлено, что выраженность ПН и вероятность улучшения функции почек зависит от степени интерстициального фиброза и атрофии канальцев. Количество белковых цилиндров не имеет значения [23].

Цели настоящего исследования:

1. Исследование биоптата почки при ММ, осложненной тяжелой ПН, методом световой, иммунофлюоресцентной и электронной микроскопии.

2. Установить клинические и морфологические предикторы обратимости тяжелой ПН при ММ.

Материалы и методы

Обследовано 14 больных с впервые выявленной ММ, у которых заболевание дебютировало с тяжелой стадией ПН (СКФ менее 10 мл/мин, креатинин более 800 мкмоль/л). Одному пациенту была вначале выполнена аллогенная трансплантация почки в связи с ХПН неясного генеза, после чего была диагностирована миеломная болезнь. В группе обследованных было 6 мужчин и 8 женщин в возрасте от 45 до 74 лет (медиана 65 лет). Наряду с общепринятым клиническим и инструментальным обследованием всем больным до начала химиотерапии (ХТ) была выполнена пункционная биопсия почки. ХТ проводили по программе VAD (9 больных) и M-2 (5 больных). В результате проведенного лечения функция почек улучшилась у 4 (28%) больных, что позволило отказаться от проведения ГД (1-я группа). Во вторую группу вошли 10 больных без улучшения функций почек после ХТ, которым продолжается лечение программным ГД.

Результаты

При поступлении в стационар в клинической картине у всех пациентов преобладали симптомы уремии: тошнота, рвота, отвращение к пище, резкая общая слабость, быстро прогрессирующая потеря массы тела. В биохимическом анализе крови наблюдалась выраженная азотемия: содержание креатинина составило $1,36 \pm 0,9$ ммоль/л, мочевины – $34,8 \pm 5,8$ ммоль/л. СКФ у всех больных была менее 10 мл/мин.

По анамнестическим данным, отмечалось быстрое прогрессирование ПН. Однако у больных 1-й группы время от появления умеренно выраженной азотемии до необходимости лечения ГД было значительно больше и составило в среднем 6 мес. У всех этих больных имелись дополнительные факторы, вызывающие ОПН на фоне МН: у 2 больных – дегидратация, у 2 – длительный прием НПВС в связи с оссалгическим синдромом. Во второй группе больных время от умеренного повышения креатинина сыворотки до развития ПН, требующей лечения ГД, не превышало 1 мес. Как правило, оссалгический синдром у этих пациентов отсутствовал.

Водовыделительная функция почек в процессе программного гемодиализа была сохранена у всех больных 1-й группы. Из них у двух больных после устранения дегидратации вначале развилась полиурия, после чего восстановился адекватный диурез. Наряду с этим ни у одного пациента с гипергидратацией при поступлении, а также олиго- и анурией, развившейся

во время ГД, улучшения функции почек не наблюдалось.

При иммунохимическом исследовании крови и мочи у всех больных была выявлена секреция белка Бенс-Джонса (BJ), в том числе в сочетании с моноклональными иммуноглобулинами, чаще IgG. Существенных различий между группами в зависимости от варианта и количества секретируемого парапротеина не найдено. Гипервискозный синдром наблюдался в одном случае. Обращало внимание небольшое содержание белка BJ в моче (в среднем $1,9 \pm 0,4$ г/л). Высокая протеинурия BJ (более 3 г/л) с дополнительным градиентом при электрофорезе сыворотки выявлена у 3 (27%) больных. Из них функция почек улучшилась у 1 больного.

Размеры почек, по результатам УЗИ, в большинстве случаев (у 6 больных – 55%) были несколько увеличены. Уменьшение размеров почек было выявлено у 3 (27%) больных, у 2 из первой группы и у 1 из второй группы. У 2 (18%) пациентов размеры почек были в норме.

После нормализации водного и электролитного состояния всем больным была начата ХТ. Выбор программы лечения (VAD или M-2) зависел от возраста, тяжести общего состояния пациента, сопутствующих заболеваний. Курс VAD был проведен 9 больным, 5 пациентам был проведен курс лечения по программе M-2. У всех больных был получен частичный гематологический ответ. При использовании программы VAD удавалось добиться большей степени редукции парапротеина.

В результате лечения функция почек улучшилась у 4 больных (28%), уровень креатинина снизился до $0,27-0,35$ ммоль/л, что соответствовало СКФ 24–15 мл/мин.

Улучшение ренальной функции наблюдалось в процессе проведения первого курса ХТ еще до того, как была достигнута редукция парапротеина. У одной больной уменьшение азотемии наблюдалось до начала ХТ, после устранения дегидратации. В течение последующего года наблюдения отмечалось дальнейшее снижение креатинина до 0,2 ммоль/л. Таким образом, у этих больных наблюдалось сочетание ОПН и ХПН. Выбор ХТ не оказал существенного влияния на обратимость ПН. Из 4 больных, которые стали независимы от ГД, 3 пациентам проводили терапию по программе M-2 и 1 больной – по программе VAD. Не получено также зависимости между степенью редукции парапротеина и улучшением функции почек.

На основании результатов световой, иммунофлюоресцентной и электронной микроскопии биоптата почки миеломная (цилиндрическая) нефропатия была диагностирована у 6 (43%) больных. У 1 (7%) пациента была выявлена болезнь депозитов тяжелых цепей. В 5 (36%) случаях наблюдалось сочетание миеломной нефропатии и болезни отложения легких цепей иммуноглобулинов (БДЛЦ). У 2 (14%) больных было выявлено сочетание миеломной и фибриллярной нефропатии (рис. 1). Окраска на амилоид была отрицательна, что подтверждает неамилоидное происхождение фибрилл.

При изолированной МН изменения клубочков и мезангия отсутствовали. Эпителий канальцев нахо-

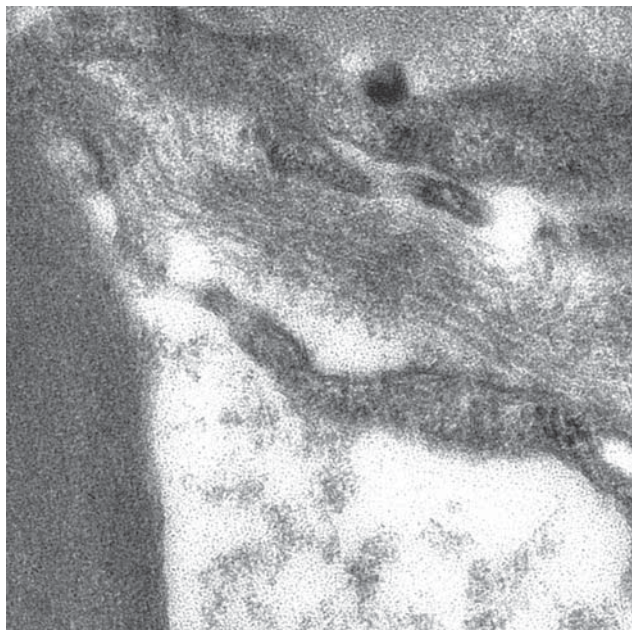


Рис. 1. Электронная микроскопия биоптата почки. Полутонкий срез. $\times 30\,000$. На фотографии видны фибриллярные структуры, расположенные в базальной мембране клубочка

дился в состоянии белковой дистрофии и атрофии, в просвете определялись белковые цилиндры. Выявлялся очаговый или распространенный склероз стромы, в строме определялись очаговые лимфоцитарные инфильтраты. При иммунофлюоресцентном исследовании в цилиндрах обнаружили фиксацию легких цепей в соответствии с типом моноклональной секретиции (рис. 2).

При сочетании МН и БДЛЦ при световой микроскопии было выявлено очаговое расширение мезангиума, часто утолщение базальной мембраны клубочков. Наличие депозитов подтверждено с помощью электронной микроскопии. Отложения легких цепей имели гранулярную структуру и были расположены в различных слоях базальной мембраны, а также в мезангиуме и в капсуле клубочка (рис. 3). При этом типичной линейной фиксации моноклональных ЛЦ вдоль базальных мембран клубочков и канальцев при иммунофлюоресценции выявлено не было.

У одного больного диагностирована болезнь депозитов тяжелых цепей. При иммунохимическом исследовании сыворотки была выявлена моноклональная секреция Gк (9,5 г/л). В моче также определялся Gк (3,5 г/л) и белок Бенс-Джонса к (в следовом количестве). При световой микроскопии биоптата почки определялись белковые цилиндры (гиалиновые и зернистые) в просвете отдельных канальцев, диффузный склероз стромы. Эпителий извитых канальцев был в состоянии атрофии, белковой дистрофии, просвет отдельных канальцев резко расширен. В клубочках отмечалось выраженное расширение мезангия, образование долек с синехиями, утолщение базальной мембраны. Четыре клубочка полностью склерозированы. Амилоида найдено не было. При иммуногистохимическом исследовании фиксации ЛЦ, а также целых иммуноглобулинов выявлено не было. На основании

полученных данных было сделано заключение о наличии хронического мезангиопролиферативного гломерулонефрита с формированием нефросклероза. Однако последующее электронно-микроскопическое исследование биоптата почки привело к изменению диагноза. В клубочке были выявлены в большом количестве электронно-плотные депозиты мелкозернистой структуры. Эти депозиты располагались лентовидно в виде комлекса глыбок с субэндотелиальной стороны базальной мембраны клубочка, не имели четких границ и образовывали округлые утолщения базальной мембраны. Аналогичные депозиты в большом количестве были обнаружены также в мезангии и в толще капсулы Шумлянско-Боумана. Эндотелий местами был отслоен от базальной мембраны, многие клетки выглядели атрофичными. Имелись небольшие участки редукции малых отростков подоци-

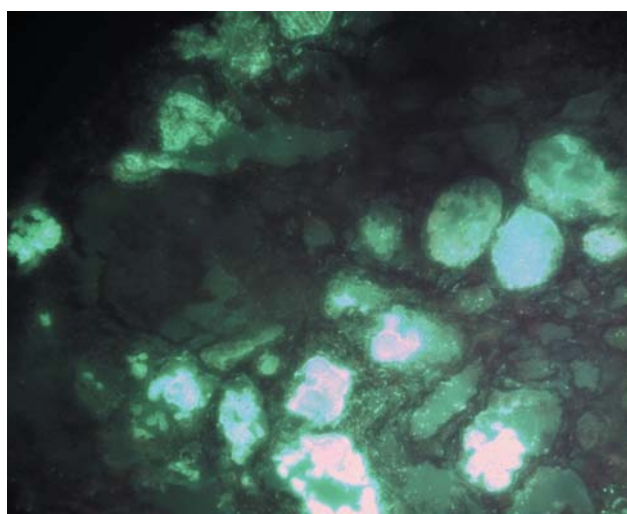


Рис. 2. Иммунофлюоресцентное исследование биоптата почки с антителами к легким цепям лямбда. $\times 400$. В просвете дистального канальца определяется цилиндр, на котором фиксируются антитела к лямбда легкой цепи

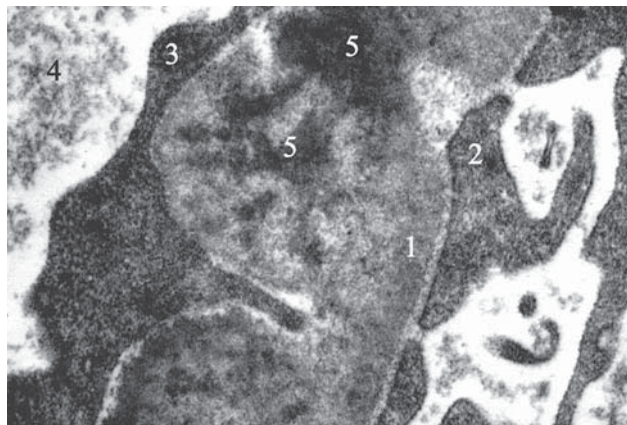


Рис. 3. Электронная микроскопия биоптата почки. Полутонкий срез. $\times 30\,000$: 1 – базальная мембрана клубочков; 2 – малые отростки подоцитов; 3 – часть эндотелиальной клетки; 4 – просвет капилляра; 5 – субэндотелиально расположенные депозиты моноклональных иммуноглобулинов

тов. На основании полученных данных была диагностирована болезнь депозитов моноклональных иммуноглобулинов. Аналогичного вида депозиты были обнаружены также в биоптате печени. Учитывая результаты иммунохимического исследования биоптата почки (отсутствие фиксации как легких цепей, так и иммуноглобулинов), можно предположить, что депозиты состоят из тяжелых цепей. Для подтверждения этого диагноза следует провести иммуногистохимическое исследование с антителами к тяжелым цепям, что по техническим причинам выполнить не удалось.

Среди больных с улучшением функции почек у двух была диагностирована цилиндрическая нефропатия, у двух – цилиндрическая нефропатия в сочетании с болезнью отложения легких цепей.

При анализе морфологических изменений в биоптате у больных с ОПН и ХПН главное отличие заключалось в выраженности интерстициального фиброза. В группе больных с улучшением ренальной функции фиброз интерстиция либо отсутствовал, либо был минимально выражен. У пациентов с терминальной стадией ХПН был выявлен распространенный фиброз интерстиция почек.

Важно отметить чрезвычайно быстрое прогрессирование интерстициального фиброза почек у этой категории больных. В группе больных ХПН время от дебюта заболевания и начала лечения ГД до момента биопсии почки не превышало 2 мес., и у всех больных был выявлен распространенный фиброз интерстиция. Этот факт подтверждает следующее клиническое наблюдение.

У **больного Т.**, 44 лет, в марте 2007 г. была диагностирована тяжелая стадия ПН неясного генеза, начато лечение программным ГД. В конце августа 2008 г. выполнена аллогенная трансплантация почки. Функция трансплантата отсутствовала, в связи с чем выполнена его биопсия. В биоптате трансплантата определялись белковые цилиндры с фиксацией в них легких цепей λ -типа при отсутствии фиксации κ -цепей, на основании чего была диагностирована цилиндрическая нефропатия. В костном мозге – 44% плазматических клеток. При иммунохимическом исследовании крови и мочи выявлена секреция белка ВJ λ (в сыворотке 2,9 г/л, в моче 1,86 г/л). Диагностирована ММ. В середине ноября больной поступил для проведения ХТ. Была выполнена повторная биопсия трансплантата, где обнаружен диффузный фиброз стромы. Проведенная ХТ не привела к улучшению функции трансплантата, после чего была выполнена трансплантатэктомия. Таким образом, от момента развития МН в интактной донорской почке до ее необратимого повреждения прошло два с половиной месяца.

Обсуждение

В данном исследовании в половине случаев выявлено поражение почек в виде сочетания МН и отложения моноклональных иммуноглобулинов или фибриллярной нефропатии. На высокую частоту сочетанных поражений почек при ММ указывают и другие исследователи [12, 13, 22]. При этом нодулярный гломерулосклероз выявляется достаточно редко в отличие от изолированной БДЛЦ [10]. Хорошо известен также тот факт, что при сочетании МН и БДЛЦ чаще

наблюдается несоответствие результатов иммуногистохимического исследования и электронной микроскопии [21]. В частности, в данном исследовании депозиты были выявлены лишь методом электронной микроскопии. Одним из возможных объяснений данного феномена могут служить изменения переменного региона легких цепей, образующих депозиты, и утрата ими антигенной детерминанты. В подобных случаях диагноз БДЛЦ устанавливается на основании секретиции белка ВJ в сыворотке и/или моче в сочетании с обнаружением электронно-плотных депозитов гранулярной структуры в базальной мембране клубочка.

Фибриллярная нефропатия относится к редким вариантам поражения почек и встречается с частотой 1% [6]. Фибриллярная нефропатия чаще наблюдается при системных заболеваниях соединительной ткани, и в составе депозитов выявляют поликлональные иммуноглобулины. Однако описаны случаи фибриллярного гломерулонефрита и при секреции моноклональных иммуноглобулинов, чаще IgG4 [6, 10]. Клиническая и прогностическая значимость таких нефропатий пока не ясна. Возможно, что сочетанный характер поражения, а также вовлечение в патологический процесс других структур нефрона способствуют развитию тяжелой ПН.

Улучшение функции почек в анализируемой группе пациентов наблюдалось в 28% случаев, что соответствует данным других исследователей [23]. У всех больных, которые стали независимы от ГД, имелось сочетание МН с другими факторами, в частности дегидратацией, приемом НПВП. По-видимому, у этих больных имел место сочетание двух патологических процессов: МН и острого тубулоинтерстициального нефрита или ишемии канальцев вследствие дегидратации. МН привела к развитию ПН умеренной степени выраженности, а присоединение дополнительных повреждающих факторов способствовало прогрессированию ПН до тяжелой уремии. Вполне вероятно, что быстрое улучшение функции почек в течение одного месяца от начала лечения могло быть связано с восстановлением эпителия канальцев после прекращения действия повреждающих факторов, уменьшения отека интерстиция под влиянием глюкокортикоидов, входящих в схемы ХТ. В последующем, по мере увеличения противоопухолевого эффекта после проводимых курсов ХТ, наблюдалось дальнейшее улучшение функции почек. Тот факт, что цилиндрическая нефропатия является обратимым поражением, доказан повторными исследованиями биоптатов почек (до и после терапии) [8]. Образование и распад цилиндров в почечных канальцах являются динамическими процессами и зависят от концентрации свободных легких цепей в сыворотке крови.

Главным предиктором обратимости тяжелой ПН при МН у больных, находящихся на программном ГД, является степень выраженности интерстициального фиброза. Фиброз интерстиция почек при МН развивается чрезвычайно быстро. Промежуток времени от момента развития тяжелой степени ОПН до перехода в ХПН составляет не более 2–3 мес. Это время уходит, как правило, на выяснение причины внезапно развившейся ОПН, на введение в программный ГД, перевод больного в гематологический стационар. Помимо

этого, определенное время (в среднем 3 мес.) необходимо для получения эффекта ХТ.

Безусловно, во всех случаях имела место поздняя диагностика ММ, что обусловлено трудностями диагностики заболевания в целом, а также отсутствие или незначительная выраженность оссалгического синдрома. Все больные были переведены в гематологическую клинику из отделений гемодиализа, и основным клиническим проявлением ММ была уремия.

Таким образом, у больных ММ с быстро развившейся тяжелой уремией в 75% случаев к началу цитостатической терапии наблюдалось необратимое повреждение почек вследствие распространенного интерстициального фиброза. Одним из путей предотвращения развития терминальной стадии ХПН при МН является более ранняя диагностика. Во всех случаях впервые выявленной ПН целесообразно выполнение иммунохимического исследования крови и мочи.

Выводы

1. При исследовании биоптатов почки у больных ММ с тяжелой ПН в 50% случаев выявлен сочетанный характер поражения почек в виде цилиндровой нефропатии и отложения моноклональных легких цепей, а также фибриллярной нефропатии. МН как изолированный вариант поражения диагностирована в 43% случаев.

2. Морфологическим критерием обратимости ПН является отсутствие распространенного интерстициального фиброза.

3. Выраженный интерстициальный фиброз при МН и тяжелой ПН развивается в течение двух-трех месяцев.

Литература

1. Бирюкова Л.С., Володяева Е.В., Фетисова Е.В. и др. Острая и хроническая почечная недостаточность у больных миеломной болезнью // *Терапевт. арх.* 1999. Т. 71. № 7. С. 58–64.
2. Рехтина И.Г., Рыжко В.В., Чавынчак Р.Б., Бирюкова Л.С. Проблемы лечения и выживаемость больных с множественной миеломой на программном гемодиализе // *Терапевтический архив.* 2007. № 8. С. 9–13.
3. Alexanian R, Barlogie B, Dixon D. Renal failure in multiple myeloma. Pathogenesis and prognostic implications // *Arch Intern Med.* 1990. Vol. 150. P. 1693–1695.
4. Blade J, Fernandez-Llama P, Bosch F. et al. Renal failure in multiple myeloma: presenting features and predictors of outcome in 94 patients from a single institution // *Arch Intern Med.* 1998. Vol. 158 (17). P. 1889–1893.
5. Goldschmidt H, Lannert H, Bommer J, Ho A. Multiple myeloma and renal failure // *Nephrol Dial Transplant.* 2000. Vol. 15. P. 301–304.
6. Job K. Pathology of glomerular deposition diseases // *Pathology International.* 2007. Vol. 57. P. 551–565.
7. Knudsen L.M., Hjorth M., Hippe E. Renal failure in multiple myeloma: reversibility and impact on the prognosis // *Eur J Haematol.* 2000. Vol. 65. P. 175.
8. Basnayake K, Hutchison C., Kamel D. et al. Resolution of cast nephropathy following free light chain removal by haemodialysis in

a patient with multiple myeloma: a case report // *J Med Case Reports.* 2008. Vol. 2. P. 380.

9. Komatsuda A, Wakui H, Obtani H. et al. Disappearance of nodular mesangial lesions in a patient with light chain nephropathy after long-term chemotherapy // *Am J Kidney Dis.* 2000. Vol. 35 (3). E9.

10. Korbet SM, Schwartz MM, Lewis EJ. Immunotactoid Glomerulopathy (Fibrillary glomerulonephritis) // *Clin J Am Soc Nephrol.* 2006. Vol. 1. P. 1351–1356.

11. Lee C.-K., Zangari M, Barlogie B. et al. Dialysis-dependent renal failure in patients with myeloma can be reversed by high-dose myeloablative therapy and autotransplant // *Bone Marrow Transplant.* 2004. Vol. 33 (8). P. 823–828.

12. Lin J, Markowitz G.S., Valeri A.M. et al. Renal monoclonal immunoglobulin deposition disease: The disease spectrum // *J Am Soc Nephrol.* 2001. Vol. 12. P. 1482–1492.

13. Lome C, Beauvils H, Mougenot B. et al. Non-amyloid monoclonal immunoglobulin light-chain (LC) deposits in renal extracellular matrix // *J Am Soc Nephrol.* 1997. Vol. 8. 539 A.

14. Magee C, Vella J.P., Tormey W.P., Walsbe J.J. Multiple myeloma and renal failure: one centers experience // *Ren Fail.* 1998. Vol. 20 (4). P. 597–606.

15. Markowitz G.S., Fine P.L., Stack I. et al. Toxic acute tubular necrosis following treatment with zoledronate // *Kidney Int.* 2003. Vol. 64 (1). P. 281–289.

16. Martin R.G., Valera A, Frutos M.A., Ramos B. et al. Survival of myeloma patients treated with dialysis // *Nefrologia.* 2003. Vol. 23 (2). P. 131–136.

17. Nicasri A.L., Prado M.J., Dominguez W.V., Prado E.B. Nephrotoxicity of Bence-Jones proteins: interference in renal epithelial cell acidification // *Braz J Med Biol Res.* 2002. Vol. 3. P. 357–360.

18. Pandit S.R., Vesole D.H. Management of renal dysfunction in multiple myeloma // *Curr Treat Options Oncol.* 2003. Vol. 4. P. 239–246.

19. Perazella M.A., Markowitz G.S. Bisphosphonate nephrotoxicity // *Kidney Int.* 2008. Vol. 74. P. 1385–1393.

20. Pichette V, Querin S, Desmeules M. et al. Renal function recovery in end-stage renal disease // *Am J Kidney Dis.* 1993. Vol. 22. P. 398–402.

21. Pozzi C, D'Amico M, Fogazzi 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.

22. Ronco P.M., Alyanakian M.A., Mougenot B., Aucouturier P. Light chain deposition disease: a model of glomerulosclerosis defined at the molecular level // *Am Soc Nephrol.* 2001. Vol. 12. P. 1558–1565.

23. Rota S, Mougenot B, Baudouin B. et al. Multiple myeloma and severe renal failure: a clinicopathologic study of outcome and prognosis in 34 patients // *Medicine.* 1987. Vol. 66. P. 126–137.

24. Sakhuja V, Jha V, Varma S. et al. Renal involvement in multiple myeloma: a 10-year study // *Ren Fail.* 2000. Vol. 22 (4). P. 465–477.

25. San Miguel J.F., Labueta J.J., Garcia-Sanz R. et al. Are Myeloma patients with renal failure candidates for autologous stem cell transplantation? // *Hematol J.* 2000. Vol. 1 (1). P. 28–36.

26. Santostefano M, Zancbelli F, Zaccaria A. et al. The ultrastructural basis of renal pathology in monoclonal gammopathies // *J Nephrol.* 2005. Vol. 18. P. 659–675.

27. Spasov E, Goranova V. Prognostic assessment of the Durie and Salmon staging system in patients with multiple myeloma // *Folia Med.* 1998. Vol. 40. P. 121–123.

28. Tauro S, Clark F.J., Duncan N. et al. Recovery of function after autologous stem cell transplantation in myeloma patients with end-stage renal failure // *Bone Marrow Transplant.* 2002. Vol. 30 (7). P. 471–473.

29. Torra R, Blade J, Cases A. et al. Patients with multiple myeloma requiring long-term dialysis: presenting features, response to therapy, and outcome in a series of 20 cases // *Br J Haematol.* 1995. Vol. 91. P. 854–859.

30. Viertel A, Weidmann E, Ditting T, Geiger H. Management of renal complications in patients with advanced multiple myeloma // *Leuk Lymphoma.* 2000. Vol. 38 (5–6). P. 513–519.