

УДК 616.61

Н.В. Макарова,¹ И.Ю. Макаров²ГАУЗ АО «Амурская областная
клиническая больница»
г. БлаговещенскФГБОУ ВО Амурская ГМА
Минздрава России
г. Благовещенск**МОРФОЛОГИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ
ПОЧЕК ПАЦИЕНТОВ, УМЕРШИХ ОТ
МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМЫ**

Поражения почек при парапротеинемиях с позиции морфологии и патофизиологии довольно разнообразно и включает следующие варианты: миеломная тубулярная нефропатия («миеломная почка»), AL-амилоидоз почек, болезнь отложения легких/тяжелых цепей с поражением почек, нефропатия при криоглобулинемии 1 и 2 типов, синдром Фанкони взрослых, плазмоклеточная инфильтрация почек и др. [6, 7].

При множественной миеломе (ММ) патологические изменения могут затрагивать практически все отделы нефрона - тубулоинтерстициальные поражения различной степени выраженности и AL-амилоидоз [1, 2].

Наиболее характерным вариантом поражения почек при ММ является цилиндровая нефропатия («каст-нефропатия» или «миеломная почка»), развивающаяся в результате поражения канальцев свободными легкими цепями (СЛЦ) иммуноглобулинов, которая является причиной хронической болезни почек при ММ в 63-87% случаев

Резюме Изучен аутопсийный материал 22 больных, умерших от множественной миеломы (ММ). Во всех случаях смерть наступила вследствие прогрессирования основного заболевания и развития его осложнений – миеломной нефропатии (МН) и почечной недостаточности. Для гистологического исследования забирался материал, представленный различными участками почечной ткани. Установлено, что морфологическая картина в терминальной стадии ММ характеризуется: 1) повреждением сосудистой стенки - васкулиты, склероз, эластоз, гиалиноз; 2) патологией клубочкового аппарата - дистрофические изменения с переходом в склероз; 3) массивным склерозом - интерстиция с разрастанием соединительной ткани в результате множественного некроза канальцев и гибели клубочков; 4) белковыми стазами в сосудах почек.

Ключевые слова: миеломная нефропатия, гистология почек.

- изд. перераб. и доп. М., 2003. Т.2. С.151 – 184.
3. Бессмельцев С.С., Абдулкадыров К.М., Множественная миелома: СПб., 2004. 446 с.
4. Войцеховский В.В., Ландышев Ю.С., Григоренко А.А. и др. Анализ заболеваемости множественной миеломой в Амурской области // Дальневосточный медицинский журнал. 2004. № 2. С. 34-38.
5. Войцеховский В.В., Заболотских Т.В., Григоренко А.А., Филатова Е.А. Бронхолегочные осложнения хронических лейкозов // Благовещенск. Изд. ДальГАУ. 2019. 168 с.
6. Войно-Ясенецкая О.В. Легочно-альвеолярный парапротеиноз у больных миеломной болезнью // Проблемы гематологии. 1975. №10. С. 32-35.
7. Вотякова О.М., Демина Е.А. Множественная миелома // Клиническая онкогематология / под ред. М.А. Волковой. М.: Медицина, 2001. С. 423-448.
8. Durie B.G.M. Salmon S.E. A clinical staging system for multiple myeloma. Correlation of measured mueloma cell mass with presenting clinical features, response to treatment, and survival // Cancer. 1975. Vol. 36. №3. P. 842-854.
9. Besznyad J., Balogh. A., Hindy J. Solitaires plasmozytom der Thoraxwand // Prax. Pnouv. 1975. Bd.29, №10. P. 575-579.

Статья поступила в редакцию 20.04.2019

Координаты для связи

Григоренко Алексей Александрович, д.м.н., профессор, заведующий морфологической лабораторией ГАУЗ АО «Амурский областной онкологический диспансер»

Заболотских Татьяна Владимировна, д. м. н., профессор, заведующая кафедрой детских болезней ФПДО ФГБОУ ВО Амурская ГМА Минздрава России, ректор ФГБОУ ВО Амурская ГМА Минздрава России.

Войцеховский Валерий Владимирович, д.м.н., доцент, заведующий кафедрой госпитальной терапии с курсом фармакологии ФГБОУ ВО Амурская ГМА Минздрава России. E-mail: voitsehovsckij@yandex.ru

Почтовый адрес ГАУЗ АО «Амурский областной онкологический диспансер»: 675005 г. Благовещенск, ул. Шимановского, 63

Почтовый адрес ФГБОУ ВО Амурская ГМА Минздрава России: 675000, Амурская область, г. Благовещенск, ул. Горького, 95. E-mail: AmurSMA@AmurSMA.su, science.dep@AmurSMA.su

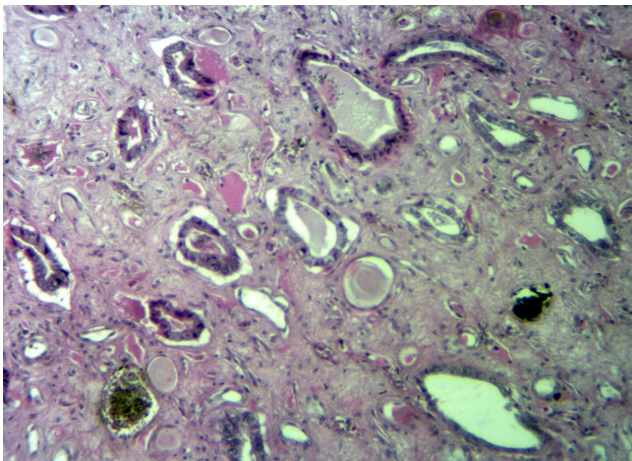


Рисунок 1. В просвете канальцев определяются крупные восковидные, фрагментированные белковые цилиндры. Большинство канальцев сдавлены и атрофированы. Диффузный тубулоинтерстициальный склероз и отек интерстиция. Окр. гематоксилином и эозином. Ув. х 300.

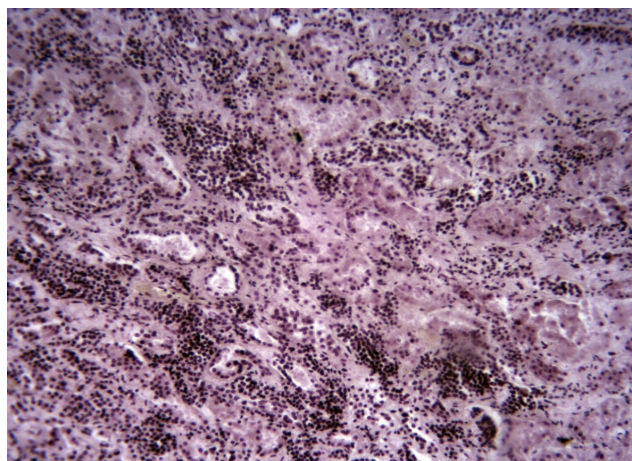


Рисунок 2. Отек интерстиция, диффузная инфильтрация интерстиция лимфоцитами. Канальцы сдавлены за счет отека и лимфоцитарной инфильтрации. Окр. гематоксилином и эозином. Ув. х 150.

[8, 12]. При аутопсии пациентов с ММ, цилиндрнефропатия может составлять до 50%, а при биопсии почек, выполненной по поводу ММ, – 63-87% [9]. Тубулярная нефропатия чаще возникает у пациентов с высоким уровнем продукции и экскреции белка Бенс-Джонса (BJ), чем при секреции цельного парапротеина [11]. Белок BJ фильтруется через клубочек и активно реадсорбируется из первичной мочи клетками проксимальных канальцев, повреждает канальцевый эпителий и вызывает постепенный склероз стромы (восходящий нефросклероз). Характерным признаком миеломной нефропатии (МН) является отложение внутрипочечных канальцевых депозитов, состоящих из белка BJ, альбумина, мукопротеида, который синтезируется клетками восходящего отдела петли Генле (белок Тамма-Хорсфолла). Данный комплекс является токсичным для нефроцитов, приводящим к обструкции дистальных почечных канальцев и собирательных трубочек, тем самым вызывая внутрипочечный нефрогидроз, а в

последующем и гибель всего нефрона [10]. Белок BJ оказывает свое повреждающее действие задолго до развития клинических проявлений тубулярной нефропатии. Для тубулярной нефропатии характерна быстро прогрессирующая хроническая болезнь почек.

В качестве критериев клинической диагностики МН используют следующие данные: 1) креатинин более 177 мкм/л, 2) скорость клубочковой фильтрации (СКФ) менее 40 мл/мин., 3) высокий уровень секреции моноклональных ЛЦ, выявляемый в крови или моче, 4) канальцевый характер протеинурии [5]. При установлении диагноза МН необходимо исключить другие причины, которые могут привести к хронической болезни почек - дегидратация, гиперкальциемия, введение рентгеноконтрастных веществ, применение нефротоксических препаратов (нестероидные противовоспалительные средства (НПВС), ингибиторов АПФ, аминогликозидов, сульфаниламидов и др.) [3, 4].

MORPHOLOGICAL STUDY OF THE KIDNEYS OF PATIENTS WHO DIED OF MULTIPLE MYELOMA

N.V. Makarova,¹ I.Yu. Makarov²

SAHI AR "Amur Regional Clinical Hospital",¹ Blagoveshchensk; FSBEI HE the Amur state medical Academy of the Ministry of Public Health of Russia,² Blagoveshchensk

Abstract The autopsy material of 22 patients who died from MM was studied. In all cases, death occurred due to the progression of the underlying disease and the development of its complications - MN and renal failure. For histological examination the material presented by different parts of the renal tissue was collected. It was established that the morphological picture in the terminal stage of MM is characterized by: 1) damage to the vascular wall - vasculitis, sclerosis, elastosis, hyalinosis; 2) glomerular apparatus pathology - dystrophic changes with the transition to sclerosis; 3) massive interstitium sclerosis with proliferation of connective tissue as a result of multiple tubular necrosis and glomerular death; 4) protein stasis in the vessels of the kidneys.

Key words: myeloma nephropathy, kidney histology
DOI 10.22448/AMJ.2019.2.29-33

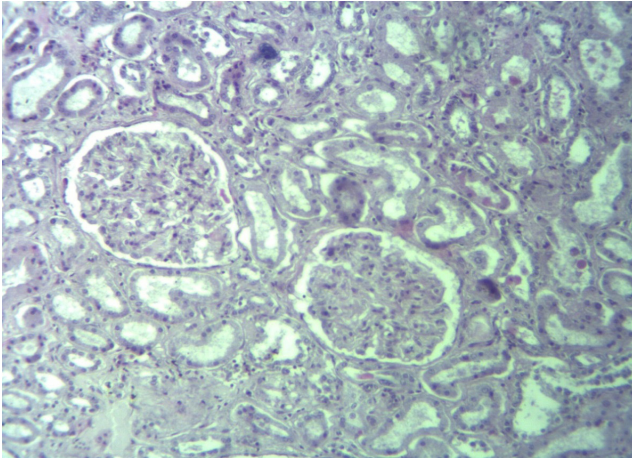


Рисунок 3. В клубочках имеются небольшие очаги фибриноидного некроза. В строме диффузно-очаговый склероз интерстиция и атрофия канальцев, инфильтрация мононуклеарами, сегментоядерными лейкоцитами и плазматическими клетками. Окр. гематоксилином и эозином. Ув. х 300.

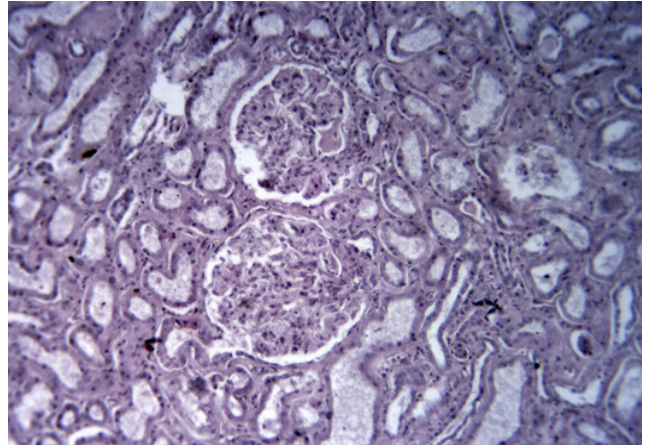


Рисунок 4. Стенки капилляров резко утолщены. Просвет отдельных капиллярных петель закрыт крупными субэндотелиальными депозитами по типу «гиалиновых тромбов». Окр. гематоксилином и эозином. Ув. х 300.

Материал и методы исследования

Изучен аутопсийный материал 22 больных, умерших от ММ. Во всех случаях смерть наступила вследствие прогрессирования основного заболевания и развития его осложнений – МН, и почечной недостаточности.

Для гистологического исследования забирался материал, представленный различными участками почечной ткани.

Результаты исследования и их обсуждение

При морфологическом исследовании в просвете дистальных канальцев и собирательных трубочек определялись крупные восковидные, фрагментированные белковые цилиндры (рис. 1). Цилиндры окружены мононуклеарами и гигантскими многоядерными клетками. Повреждение канальцев включало в себя дегенерацию, некроз, атрофию и обнажение тубулярной мембраны, развитие тубулитов, а также интерстициальные повреждения в виде отека, интерстициального фиброза и плазматической инфильтрации (рис. 2). Выявлялись кристаллические (игольчатой формы) фибриллоподобные включения в эпителии проксимальных канальцев и тубулярная атрофия.

Клубочки преимущественно были увеличены в размерах, имели лобулярную структуру за счет выраженного расширения и склероза мезангия с образованием крупных бесклеточных узлов. В отдельных клубочках имелась выраженная пролиферация мезангиоцитов. Капиллярные петли не утолщены, двойных контуров нет (рис. 3).

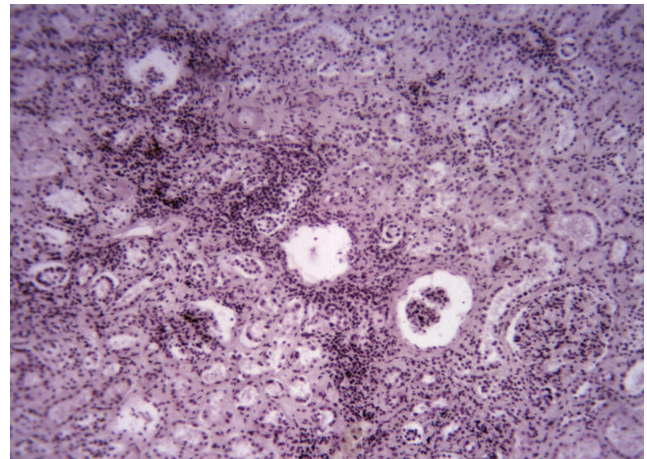


Рисунок 5. Склероз капсулы, атрофия капиллярных петель клубочка. Фиброз стромы и атрофия канальцев, инфильтрация интерстиция лимфоцитами. Окр. гематоксилином и эозином. Ув. х 150.

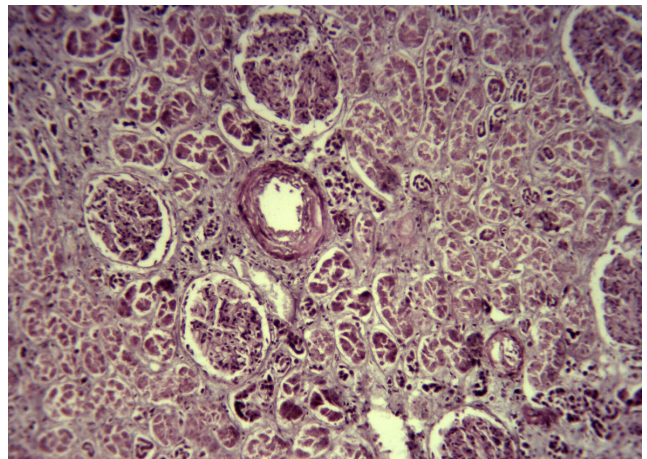


Рисунок 6. Склероз и эластоз на уровне дуговых артерий, склеротические изменения капсулы клубочков, явления острого тубуло-некроза. Окр. гематоксилином и эозином. Ув. х 150.

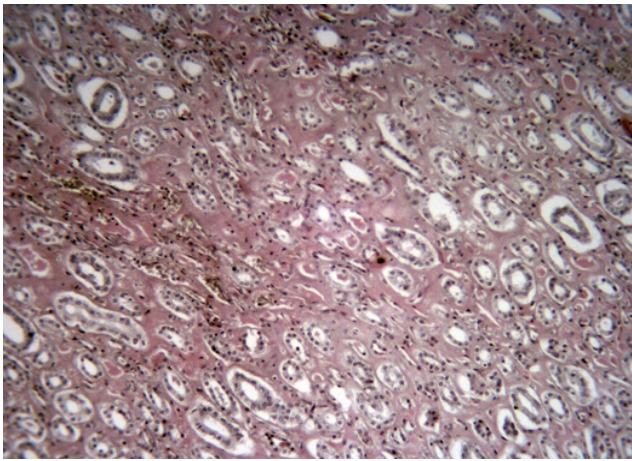


Рисунок 7. Диффузный выраженный интерстициальный склероз, атрофия дистальных канальцев. Окр. гематоксилином и эозином. Ув. х 150.

Отдельные клубочки полностью склерозированы. Остальные клубочки увеличены в размерах, имеют дольчатую структуру, гиперклеточные за счет мезангиальной и эндокапиллярной пролиферации. Стенки капилляров резко утолщены. Просвет отдельных капиллярных петель закрыт крупными субэндотелиальными депозитами по типу «гиалиновых тромбов» (рис. 4). Грубые сращения с капсулой Боумена в отдельных клубочках, определяют фиброзные полулуния (рис. 5).

В строме почек определялся диффузно-очаговый склероз интерстиция с редкой инфильтрацией мононуклеарными клетками, атрофия канальцев. Артерии и артериолы с умеренно выраженными явлениями склероза, гиалиноза, эластофиброза (рис. 6). Очагово определялся диффузный склероз интерстиция и атрофия канальцев (рис. 7). Во многих канальцах - тубулиты.

В просвете канальцев много слущенных эпителиальных клеток и их фрагментов, многие профили канальцев заполнены белковым содержимым, другие канальцы содержат PAS-негативные цилиндры.

При морфологическом исследовании почечной ткани трех пациентов, при первичной диагностике ММ, с быстрой опухолевой прогрессией и дальнейшим развитием ХБП, амилоид обнаруживался преимущественно в мезангии и в стенках капилляров и представлял собой аморфные, бесклеточные, слабо-эозинофильные массы, при окраске Конго красным приобретающие розово-оранжевый цвет. Данная ситуация была расценена как AL-амилоидоз.

Заключение

Таким образом, морфологическая картина в терминальной стадии ММ при развитии миеломной нефропатии

характеризуется:

1. повреждением сосудистой стенки (васкулиты, склероз, эластоз, гиалиноз);
2. патологией клубочкового аппарата - дистрофические изменения с переходом в склероз;
3. массивным склерозом интерстиция с разрастанием соединительной ткани в результате множественного некроза канальцев и гибели клубочков;
4. белковыми стазами в сосудах почек.

Литература

1. Бессмельцев С.С., Абдулкадыров К.М. Поражение почек при множественной миеломе // Врачебное дело. 1990. №11. С. 66 – 70.
2. Бессмельцев С.С. Множественная миелома: рук. для врачей/ С.С. Бессмельцев, К.М. Абдулкадыров. М.: МК, 2016. 504 с.
3. Войцеховский В.В., Ландышев Ю.С., Григоренко А.А. и др. Анализ заболеваемости множественной миеломой в Амурской области // Дальневосточный медицинский журнал. 2004. № 2. С. 34-38.
4. Войцеховский В.В., Ландышев Ю.С. Современные аспекты диагностики и лечения множественной миеломы// Новые Санкт-Петербургские врачебные ведомости. 2006. № 4. С. 18 – 22.
5. Рехтина И.Г., Менделеева Л.П., Бирюкова Л.С. Клинические рекомендации. Диагностика и лечение миеломной нефропатии. М. 2014. 17 с.
6. Салогуб Г. Н., Степанова Н.В., Подгаецкая О.Ю. Поражение почек при множественной миеломе //Гематология и трансфузиология. 2010. Т. 55. № 3. С. 25-33.
7. Салогуб Г.Н. Осложнения множественной миеломы и методы их коррекции //Вестник гематологии. 2014. Т.10. №3. С. 39-51.
8. Herrera G.A. et al. Renal pathologic spectrum in an autopsy series of patients with plasma cell dyscrasia// Arch. Pathol. Lab. Med. 2004. Vol. 128, №8. P. 875 - 879.
9. Kanno Y. et al. Criyal nephropathy: a variant from of kidney-a case report and review of the literature // Clin. Neph. 2001. Vol. 56. №5- P. 398-401.
10. Kanno Y., Okada H., Nemotto H., Sugahara S. et al. Cristal nephropathy: a variant from a kidney - a case report and review of the literature. Clin. Neph. 2005. Vol. 56, No. 5, P. 398 – 401.

11. Knudsen L.M., Hjorth M., Hippe E. Renal failure in multiple myeloma: reversibility and impact on the prognosis. Nordic Myeloma Study Group // Eur. J. Haematol. - 2000. - №65 (3). - P.175-181.

12. Santostefano M. et al. The ultrastructural basis of renal pathology in monoclonal gammopathies // Nephrol. J. 2005. Vol. 18. P. 659-675.

Статья поступила в редакцию 27.04.2019

Координаты для связи

Макарова Наталья Владимировна, к. м. н., заведующая отделением ультразвуковой диагностики перинатального центра ГАУЗ АО «Амурская областная клиническая больница». E-mail: makarovoynv@yandex.ru

Макаров Игорь Юрьевич, д. м. н., профессор, проректор по последипломному образованию и лечебной работе ФГБОУ ВО Амурская ГМА Минздрава РФ, заведующий кафедрой патологической анатомии с курсом судебной медицины ФГБОУ ВО Амурская ГМА Минздрава РФ.

Почтовый адрес ГАУЗ АО «Амурская областная клиническая больница»: 675027, Амурская область, г. Благовещенск, ул. Воронкова, 26.

Почтовый адрес ФГБОУ ВО Амурская ГМА Минздрава России: 675000, Амурская область, г. Благовещенск, ул. Горького, 95. E-mail: AmurSMA@AmurSMA.su, science.dep@AmurSMA.su

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ
Неврология

УДК 616.8-07:616.831-005.4;
616.8-08:616.831-005.4

Е.Е. Молчанова

ФГБОУ ВО Амурская ГМА
Минздрава России
г. Благовещенск

ВОЗМОЖНОСТИ НЕМЕДИКАМЕНТОЗНОЙ КОРРЕКЦИИ ВОЗРАСТ-АССОЦИИРОВАННЫХ ИЗМЕНЕНИЙ СОСУДОВ В ОСТРОМ ПЕРИОДЕ ИШЕМИЧЕСКОГО ИНСУЛЬТА

Введение. Основными причинами заболеваемости, инвалидности и смертности в развитых странах являются сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ), обусловленные атеросклерозом и гипертонической болезнью, поскольку их следствием является развитие инфарктов и инсультов. Неуклонное старение человека сопровождается процессами старения сосудов. Связанные с возрастом структурные и функциональные изменения сосудистой системы являются важными факторами риска развития ССЗ. Исследования последних десятилетий позволили прийти к заключению, что основные возраст-ассоциированные изменения сосудов на органном уровне – это, в первую очередь, повышение жесткости артерий [9], а на тканевом уровне – эндотелиальная дисфункция (ЭД). К настоящему времени получено еще больше подтверждений тому, что связанные со старением ЭД и повышением ригидности сосудистой стенки создают метаболически и ферментативно активную среду, которая способствует началу или прогрессированию заболевания сосудов [4].

Золотым стандартом оценки артериальной жесткости (АЖ) и биологического возраста (БВ) сосудов является неинвазивный метод объемной сфигмографии на приборе Vasera VS -1000 (Fukuda Denshi, Япония), который используется для комплексной оценки состояния сосудов с регистрацией таких показателей, как ЭКГ, ФКГ, пульсовая волна, артериальное давление (АД) в четырех конечностях. На основании этих данных рассчитываются индексы сердечно-сосудистого риска: CAVI (сердечно-лодыжечный сосудистый индекс) - индекс жесткости сосуда, ABI (лодыжечно-плечевой индекс) - индекс стеноза/окклюзии, возраст сосудов. CAVI не зависит от уровня АД, что делает его более точным и удобным для динамической оценки состояния больных. Хотя CAVI чаще применяется в скрининговых целях и для оценки сердечно-сосудистого риска, возможно его использование и у больных с уже имеющимися ССЗ. Однако имеются только единичные работы относительно значения эластических свойств артерий у пациентов с манифестировавшими ССЗ [3, 5], показавшие,