

10. Estimates of the Risk of Endemic Transmission of Hepatitis B Virus to Patients by the Percutaneous Route During Invasive Surgical and Dental Procedures. // Draft Report. Atlanta, GA., Centers for Disease Control. – 1991. – January 30, – P. 1-18.
11. *Ippolito G., Puro V., De Carli G.* Italian Study Group on Occupational Risk of HIV Infection. The risk of occupational human immunodeficiency virus in health care workers. // Arch. Int. Méd. - 1993. – Vol. 153. – P.1451-8.
12. Seroconversion professionnelles par le VIH et le VHC chez le personnel de santé en France, le point au 30 juin 2001// Document pour le Médecin du Travail. – 2002. – № 90. – P.157-166.

СЛУЧАИ ИЗ ПРАКТИКИ

© КУЧУМОВА Л.П., ТАРАБРИН А.Л., СЕНДЕРОВА О.М. –

МЕТОД ИММУНОФИКСАЦИИ В ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКЕ МИЕЛОМНОЙ НЕФРОПАТИИ

Л.П. Кучумова, А.Л. Тарабрин, О.М. Сендерова

(Иркутский областной клинический консультативно-диагностический центр, гл. врач - к.м.н. И.В. Ушаков, Иркутская областная клиническая больница, гл. врач – П.Е. Дудин)

Резюме: Приводятся два наблюдения миеломной нефропатии, в которых рассматривается действие VJ-моноклональных легких цепей на почки и формирования миеломной нефропатии.

Ключевые слова. Миеломная нефропатия, белок Бенс-Джонса, метод иммунофиксации.

Для постановки диагноза множественной миеломы необходимо получить морфологическое подтверждение опухолевого процесса плазмоклеточной природы и выявить продукт синтеза опухолевых клеток – моноклональный иммуноглобулин (М-градиент). Только сочетание этих двух признаков делает диагноз неоспоримым. Рентгенологический метод обнаружения остеодеструкций играет дополнительную роль, так как не существует специфических изменений скелета характерных для множественной миеломы.

Миеломная нефропатия (миеломная почка) часто наблюдается у больных с множественной миеломой. Она была признана как один из наиболее прогностических факторов этого заболевания [1]. В клинику миеломной нефропатии входят упорная протеинурия, нарушение концентрационной способности и азотвыделительной функций почек, повышение рН мочи. При этом классические признаки нефротического синдрома (отеки, гипопротейнемия, гиперхолестеринемия) часто отсутствуют, как и сосудистые почечные поражения (гипертония, ретинопатия) [1,2,3].

Патогенез поражения почек при миеломной болезни сложен. Главную роль играет белок Бенс-Джонса (VJ), т.е. моноклональные легкие цепи иммуноглобулинов, получившие названия по впервые описавшему их автору Бенс-Джонса. В основе их действия лежит протеинурия перегрузки. Так как опухолевые клетки при миеломной болезни синтезируют эти легкие цепи иммуноглобулинов в большом количестве, то это приводит к повышению их концентрации в крови. При этом легкие цепи в случае их небольшой концентрации проникают через гломерулярный фильтр и реабсорбируются в проксимальных отделах канальцев. При миеломной болезни нагрузка белком возрастает до такой степени, что она превышает способность к обратному

всасыванию белка в этом отделе нефрона, поэтому в просвете канальцев происходит преципитация легких цепей иммуноглобулинов [5]. По данным иммунофлуоресцентного исследования было установлено, что иммуноглобулины, легкие цепи связываются с белком гликопротеина Тамма-Хорстфала, синтезируемого клетками восходящего отдела петли Генле, с альбумином и другими белками сыворотки. При этом увеличивается давление в проксимальном канальце почки и падает скорость клубочковой фильтрации в нефроне. В результате в канальцах почек образуются множественные цилиндры, последние обтурируют просвет канальцев и приводят к гибели нефрон [4,11,14].

Есть иное мнение о блокаде канальцев - в результате отложений парапротеина Бенс-Джонса. У некоторых больных с очень высоким уровнем экскреции легких цепей функции почек остаются длительно сохраненными [3]. Сопоставление функциональных тестов с гистологическими исследованиями почечных биоптатов показали, что выраженные нарушения функций почек могут встречаться и при отсутствии канальцевых цилиндров [10,16].

Также доказано, что повреждающее действие белка VJ не зависит от выраженности протеинурии, а больше связано с его физико-химическими свойствами. В этом случае важная роль отводится лабораторной диагностике белка VJ, позволяющей определить не только присутствие этих белков, но их количество и структурные характеристики, связанные с нефропатогенным потенциалом. В зависимости от физико-химических свойств повреждающее действие белка VJ может зависеть от их поверхностного заряда, аутоагрегации, копреципитации с гликопротеинами канальцев и других механизмов [7,8].

Ряд авторов, описывая наблюдения, считают, что белок Бенс-Джонса особенно при синтезе моноклональных легких цепей лямбда типа при их токсическом воздействии на клетки проксимальных канальцев ведут к образованию гексагональных кристаллов в них, что клинически проявляется острым канальцевым некрозом, интерстициальным нефритом и сочетанием множественной миеломы с гломерулонефритом [15]. В ряде случаев (в среднем 15% больных множественной миеломой) поражение почек морфологически имеет характер вторичного амилоидоза (параамилоидоза). При множественной миеломе - это типично упорядоченные белково-кристаллоидные структуры – амилоидные фибриллы, главным компонентом которых являются моноклональные легкие цепи лямбда типа. Амилоидоз при миеломе поражает ткани, органы, богатые коллагеном: адвентицию сосудов, мышцы, суставы, дерму, нервы, сухожилия и реже печень и селезенку. По данным исследований Н.Е. Андреевой [1] поражение почек амилоидозом не всегда приводит к нарушению функции почек, в связи с чем его диагностика весьма сложна [1,6].

Морфологические исследования «миеломной почки» показали, что причиной развития ХПН могут быть неселективная протеинурия с или без белка VJ как результат повреждения нефрона и стромы отложениями моноклональных иммуноглобулинов неамилоидной природы – NAMIDD (nonamyloiditic monoclonal Ig deposition disease).

Симптомы же синдрома NAMIDD трудно отличимы от амилоидоза. При NAMIDD синдроме отложения легких цепей в почках имеют нефбриллярный состав и не выявляются гистологическими методами, принятыми для диагностики амилоидоза. В их составе выявляются в основном каппа-легкие цепи. При этом поражаются главным образом почки (нефротический синдром), сердце, мышцы, ЖКТ, кожа, суставы, слюнные железы [2,9].

Дополнительными факторами риска почечной недостаточности являются инфекционные поражения мочевыводящих путей и стромы почек. Хроническое поражение почек у миеломных больных в 25-30% случаев сопровождается развитием некронефроза, анурии и быстрым нарастанием азотемии [2,3].

По нашим наблюдениям наиболее ранним и постоянным признаком «миеломной почки» явилась протеинурия, которая обнаруживалась в 65% случаев у больных с миеломной болезнью. Содержание общего белка в моче колебалось от 0,1 до 25 г/л. Наши наблюдения показали, что с упорной, стойкой протеинурией больные с D-миеломой и с миеломой VJ наблюдались у нефрологов до верификации диагноза 3-4 года. Протеинурия у этих больных задолго предшествовала появлению других симптомов парапротеинемического гемобластоза, что описано в литературе [13]. В этих случаях заболевание протекало под маской нефрита, поэтому больные были направлены сначала в нефрологическое отделение с предполагаемыми диагнозами: гломерулонефрит, пиелонефрит, амилоидоз почек.

С помощью электрофоретического разделения белков концентрированной мочи на агарозном геле с последующей иммунофиксацией, нам удалось установить изолированные моноклональные цепи Бенс-Джонса у больных миеломой в 54,7%.

Поэтому электрофорез и иммунохимический анализ белков в сыворотке крови и моче необходимо включить в обязательный минимум обследования для всех больных с неясной протеинурией. Выявление же в моче моноклональных легких цепей (белка Бенс-Джонса), является диагностически важным критерием опухолевого процесса в лимфоидной ткани, который позволяет уточнить природу моноклональной гаммапатии и определить степень ее злокачественности [1].

Приводим клинический пример. Больная В. 46 лет, амбулаторная карта № 142499, в январе 2003 г. была госпитализирована по поводу протеинурии неясной этиологии в сочетании с высокой СОЭ - до 67 мм/час. Был диагностирован нефрит. После стационарного лечения больная наблюдалась по месту жительства у терапевта, которая для уточнения диагноза с синдромом ускоренного СОЭ и гиперурикемии, направила ее на дообследование в Иркутский областной диагностический центр (ИОДЦ). Врач-терапевт запросила выполнить исследования мочевой кислоты, LE-клеток, полный гематологический анализ, анализ мочи, сывороточного железа, содержание трансферина, ферритина, а также белковые фракции, но только в сыворотке крови. Обследованием было установлено высокое СОЭ - 67 мм/час, анемия средней степени тяжести (Hb = 87 г/л), протеинурия – до 1,41 г/л, СРБ - до 2,61 мг/дл (у здорового человека до 0,22 мг/дл).

В результате же электрофоретического разделения белков сыворотки крови было обнаружено резкое увеличение содержания острофазных белков - альфа₂, бета-глобулинов при наличии гипогаммаглобулинемии (рис 1, трек 8). Предполагая миелому Бенс-Джонса на основании лабораторных данных (ускоренная СОЭ, увеличение альфа₂, бета-глобулинов, гипогаммаглобулинемия, выраженная протеинурия), мы провели электрофорез с последующей иммунофиксацией не только белков сыворотки крови, но и мочи.

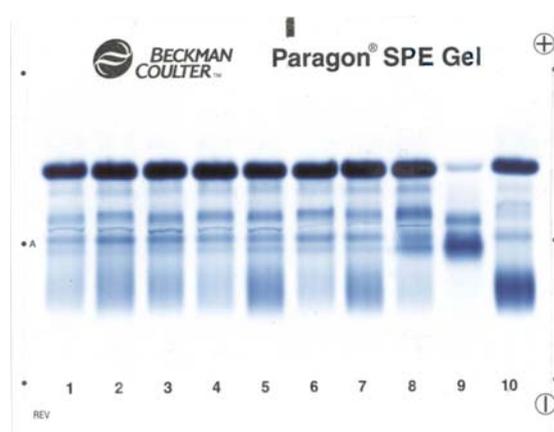


Рис. 1. Электрофореграмма белков сыворотки крови и мочи

В результате иммунофиксации белков у больной в сыворотке крови парапротеин не был выявлен, значит усиление окраски альфа₂, бета-глобулинов дали острофазные белки этих зон (рис. 2). В то время как иммунофиксация белков мочи обнаружила наличие белка Бенс-Джонса каппа типа (рис. 3).

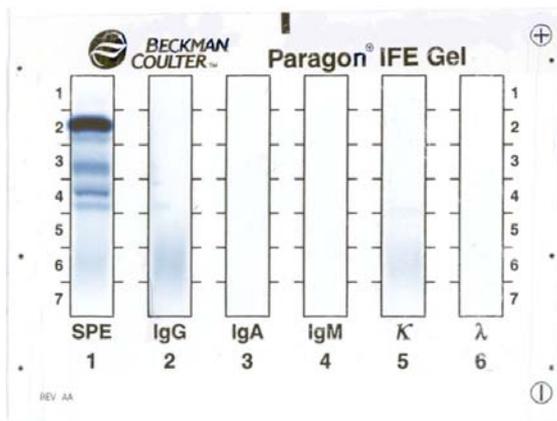


Рис. 2. Иммунофиксация белков сыворотки крови больной В. 46 лет.

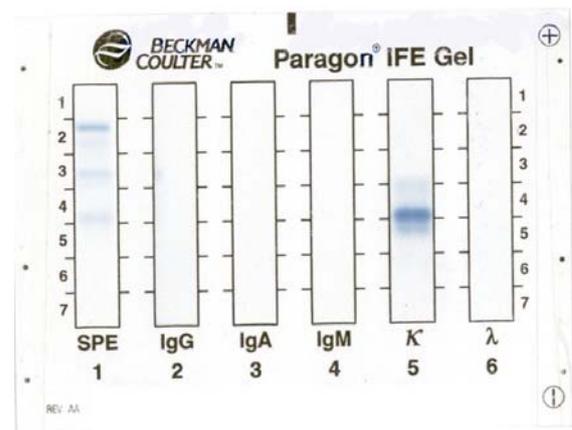


Рис. 3. Иммунофиксация белков мочи

Больная была отправлена по рекомендации лаборатории ИОДЦ на консультацию в гематологическое отделение Иркутской областной клинической больницы (ИОКБ), где при стеральной пункции нашли высокий процент плазматических клеток, что позволило верифицировать диагноз миелома Бенс-Джонса. Таким образом, в течение года больная не получала должного лечения, в гематологическое отделение поступила уже при наличии почечной недостаточности. В области имеются все условия для современной диагностики миеломной болезни. Необходимо при высокой протеинурии особенно в сочетании с ускоренной СОЭ обязательно назначать проведение электрофореза белков с последующим проведением иммунофиксации, исследования на наличие М-градиента (парапротеина), при этом не только в сыворотке крови, но и в моче. Это позволит своевременно провести дифференциальную диагностику нефрита с нефротическим синдромом миеломной болезни и начать до развития тяжелых осложнений (ХПН) патогенетическую терапию, эффективность которой будет выше, нежели у больных уже с присоединившейся хронической почечной недостаточностью.

Приводим 2 клинический пример: Больная Л. 71год, амбулаторная карта № 58789, была направлена одной из поликлиник города Иркутска в лабораторное отделение

ИОДЦ с диагнозом - синдром ускоренного СОЭ (до 72 мм/час). Повышенное СОЭ наблюдалось на протяжении двух лет. В назначении врача было указано определить иммуноглобулины в сыворотке крови, белковые фракции в сыворотке крови. В биохимической лаборатории ИОДЦ при определении содержания иммуноглобулинов методом нефелометрии, отклонения от нормы не было отмечено.

При электрофорезе белков в сыворотке крови патологии также не было выявлено. В моче же была массивная протеинурия – содержание белка составило 5 г/л. В связи с этим была проведена иммунофиксация белков сыворотки крови и мочи. В результате нашли парапротеин в сыворотке и в моче, идентифицированный как белок Бенс-Джонса - лямбда типа. Причем в сыворотке обнаружен скрытый М-градиент (белки из-за низкой молекулярной массы легко мигрируют в зоны альфа_{1,2}бета-глобулинов укрываются на электрофоретической дорожке под белками этих фракций. Явление это хорошо известно в литературе и называется термином – скрытый М-градиент [1] в зоне альфа 2 – глобулинов (рис. 4), а в моче - массивная протеинурия перегрузки легкими цепями, что бывает при моноклональных гаммапатиях с секрецией гомогенных изолированных легких цепей Бенс-Джонса (ВJ) (рис. 5). Больной была рекомендована консультация гематолога.

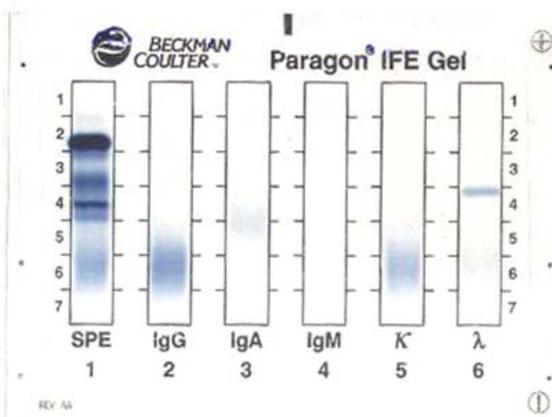


Рис. 4. Иммунофиксация белков сыворотки крови больной Л.,71г.

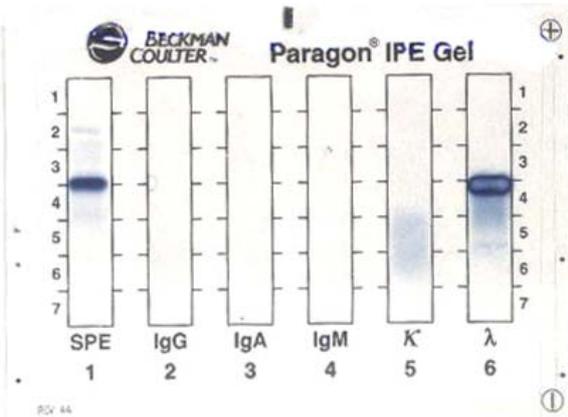


Рис. 5. Иммунофиксация белков мочи больной Л.71г.

В последующем в гематологическом отделении ИОКБ № 1 больной была проведена стеральная пункция костного мозга. В пунктате содержание плазматических клеток составило 20,3%. Выполнение R-графии обнаружило остеодеструкцию правой ключицы.

Итак, повышенное содержание плазматических клеток в стеральном пунктате, наличие парапротеина в сыворотке крови и моче, наличие остеодеструкций позволило диагностировать клиницистам – миеломную болезнь.

На данном клиническом примере мы видим, что электрофорез белков сыворотки крови не дал должных изменений. Исследование же мочи этим методом позволило выделить M-градиент в моче.

Врачи часто совершают ошибку, назначая только электрофорез сыворотки, исключая мочу. Если бы в этом

случае, как и в первом наблюдении, было проведено электрофоретическое разделение белков только сыворотки крови, в которой был скрытый M-градиент, то диагноз миеломной больной был бы пропущен.

Поражения почек при миеломной болезни является прогностическим фактором для оценки тяжести процесса, эффективности проводимой терапии и для определения исхода заболевания. Поэтому своевременная, правильная иммунохимическая лабораторная диагностика поможет клиницисту вовремя верифицировать заболевание и провести квалифицированную терапию

В этом случае иммунофиксация как иммунохимическое типирование моноклонального иммуноглобулина является одним из главных критериев в постановке диагноза парапротеинемического гемобластоza [1,2].

THE METHOD OF IMMUNOFIXATION IN DIFFERENTIAL DIAGNOSIS OF MYELIMIC NEPHROPATHY

L.P. Kuchumova, O.M. Senderova
Irkutsk Regional Scientific Consultative Clinical Diagnostic Center

Two cases of myelomic nephropathy are presented. The action of BJ – monoclonal light chains upon kidneys and forming myelomic nephropathy is considered.

ЛИТЕРАТУРА

1. Андреева Н.Е., Чернохвостова Е.В. Иммуноглобулинопатии. - М.: Медицина, 1985. - 360с.
2. Андреева Н.Е., Балакиреева Т.В. Парапротеинемические гемобластоzy. Рук-во по гематологии. / Под ред. Г.Г. Воробьева. М.: Диамед, 2003. – Т. 2. – С.151-154.
3. Денхел М.Дж., Чакарин И. Болезни крови у пожилых людей. - М.: Медицина, 1989. - С.255-285.
4. Камаева О.И. Миеломная болезнь и почки. // Терапевт. архив. - 1997. - №6. - С.73-75.
5. Луговская С.А., Морозова В.Т., Почтарь М.Е. Лабораторная диагностика лейкозов. Пособие для врачей. – Тверь.: Изд-во ООО «Губернская медицина», 1999. – 84 с.
6. Adle-Biasette H., Vallat A.V., Nochy D. L'amiloydose, les amiloydoses: Definition et classification. // Arch. Anat. et cytol pathol. - 1996. - № 2-3. - P.101-105.
7. Basic-Jukic N., Kes P., Labar B. Myeloma kidney: pathogenesis and treatment. // Acta. Med. Croatica. – 2001. - Vol. 55, № 4-5. - P.169-244.
8. Boege F. Bence Jones –Proteine. // Laboratoriumsmedizin. - 1999. - № 9. - P.477-482.
9. Buxbaum J., Gallo G. Nonamyloidotic monoclonal Ig deposition disease. Light – chain, heavy-chain, light and heavy-chain deposition diseases. // Hematol Oncol Clin North Am. - 1999. - Vol. 13, № 6. – P.1235-1283.
10. Magee C., Vella J.P., Tormey W.P., Walshe I.I. Multiple myeloma and renal failure: One center's experience. // Renal Failure. - 1998. - № 4. – P.597-606.
11. Morita Takashi. Renal lesions in multiple myeloma and related disorders. // Acta med. et. boil. – 1995. - № 4. - P.173-196.
12. Kyle R.A. Clinical aspects of multiple myeloma and related disorders including amiloydoses. // Pathol Biol (Paris). - 1999. - Vol. 47, № 2. - P.148-205.
13. Ig D plasmocytoma-observations in 5 patients. Mateja Fff, Tichy M, Jarova M., Bucek I. // Hematologicko – transfusiologie oddeleni Orlicke nemocnice. - 1997. – Vol. 43, № 5. - P.312-318.
14. Ying W.Z., Sandres P.W. Mapping the binding domain of immunoglobulin light-chain for Tamm-Horsfall protein. // Am J.Pathol. -2001. – Vol. 158, № 5. – P.1859-1925.
15. Kanno Y., Onada H., Nemato H., Sugahara S., Nakamoto, Suzuki H. Crystal nephropathy: a variant form of myeloma kidney a case report and review of the literature. // Clin Nephrol. - 2001. – Vol. 56, № 5. - P.398-401.
16. Montseny I.I., Kleinknecht D., Meyrier A., Vanhille P., Simon P., Pruna A., Eladori D., France. Long – term outcome according to renal histological lesions in 118 patients with monoclonal gammopathies. // Nephrol Dial Transplant. – 1998. - Vol. 13, № 6. - P.1438-1493.

СЛУЧАЙ АКТГ-ЭКТОПИРОВАННОГО СИНДРОМА, ТРУДНОСТИ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ

Т.Т. Коновалова, Ю.А.Терещенко, С.А. Догадин, К.К. Гайдук, О.В. Боровик, М.И.Новых, И.Н.Коваленко

(Красноярская государственная медицинская академия, ректор – д.м.н., проф. И.П. Артюхов, кафедра терапии № 1, зав. – д.м.н., проф. Ю.А.Терещенко, Краевая клиническая больница, эндокринологическое отделение, Красноярск, гл. врач – Б.П.Маштаков)

Резюме: В данной статье разбирается случай синдрома гиперкортизолизма, вызванный опухолью внегипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой локализации (АКТГ – эктопированный синдром). Показаны трудности диагностики и эффективность радикального хирургического лечения с полным обратным развитием клинических симптомов гиперкортизолизма.

АКТГ-эктопированный синдром (АКТГ-ЭС) – синдром гиперкортизолизма, вызванный эктопической продукцией аденокортикотропного гормона (АКТГ), который обнаруживается при опухолях как неэндокринных органов, так и эндокринных желез [1,2,3]. В 12-32% случаев не удается обнаружить опухоли [3]. Считается довольно редким заболеванием, на его долю приходится 1-2% случаев, у мужчин и женщин старше 40-50 лет [1,3]. Впервые W.Y. Brown в 1928г. описал больную с овсяноклеточным раком легких, у которой имелась клиника гиперкортизолизма (ожирение, стрии, гирсутизм, глюкозурия) [5]. Позднее в 1960 г. были выделены пептиды из опухоли легкого, обладающие аденокортикотропной активностью. G. Liddle и соавт. [6] в 1969 г. была доказана патогенетическая связь между аденокортизолизмом и функциональной активностью некоторых типов опухолей, что послужило причиной определения нового заболевания под названием «АКТГ-эктопированный синдром».

В основе АКТГ-ЭС лежит автономная от гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы секреция клетками опухоли АКТГ, реже кортикотропин-рилизинг-гормона (КРГ) или одновременное их сочетание. В случае повышенной продукции АКТГ опухолью происходит увеличение функциональной активности и гиперплазия коры надпочечников (клеток пучковой зоны), которая в свою очередь по механизму отрицательной обратной связи подавляет функцию кортикотрофов аденогипофиза и нейронов гипоталамических центров, секретирующих КРГ. При секреции опухолью КРГ первично развивается гиперфункция и гиперплазия кортикотрофов аденогипофиза и нейронов гипоталамических центров. При одновременной продукции АКТГ и КРГ опухолью стимулируется и гипоталамо-гипофизарный нейросекреторный аппарат и кора надпочечников [1,3].

Эктопическая продукция АКТГ обнаруживается чаще в опухолях легких (рак бронхов) и средостения, реже – злокачественные тимомы, карциноиды тимуса, рак околоушных и слюнных желез, мочевого и желчного пузыря, пищевода, желудка, толстого кишечника, шейки матки, яичников, яичек и предстательной железы; опухоли эндокринных желез – медулярный рак щитовидной железы, опухоли поджелудочной железы, феохромоцитомы, нейробластома [1,2,3]. Большинство опухолей АКТГ-ЭС являются злокачественными и характеризуются быстрым прогрессирующим течением.

К ведущим клиническим признакам АКТГ-ЭС относятся:

ожирение с преимущественным отложением подкожно-жировой клетчатки в области шеи, плечевого пояса, при этом имеется гипотрофия мышц с истончением верхних и нижних конечностей;

лунообразное лицо багрово-синюшного цвета;

сухие кожные покровы, ярко-розовые стрии в области живота, подмышечных впадинах, внутренней поверхности бедер, гиперпигментация кожи и слизистых оболочек иногда изолированно в складках и местах трения кожи – шея, локти, живот;

мышечная слабость, обусловленная гипокалиемическим алкалозом на фоне гиперкортизолизма;

артериальная гипертензия, рефрактерная к антигипертензивным препаратам;

периферические отеки, за счет гипокалиемии;

снижение толерантности к глюкозе (стероидный диабет);

системный остеопороз;

нарушение половой функции (у женщин – олиго- или аменорея, у мужчин – снижение либидо и потенция);

синдром иммунодефицита (грибковое поражение кожи, слизистых полости рта и влагалища);

эмоциональная лабильность.

Диагностика АКТГ-ЭС основывается на клинической картине, результатах исследования функционального состояния гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы (уровни гормонов) и топической диагностики опухоли. Способствуют верификации диагноза вспомогательные методы: селективная ангиография с определением АКТГ крови, в пробах полученных при катетеризации сосудов бассейна нижней и верхней полых вен для определения локализации опухоли, функциональные диагностические тесты, сцинтиграфия соматостатиновых рецепторов [1,2,3,4]. Вместе с тем постановка диагноза АКТГ-ЭС представляет немалые трудности.

Тактика лечения АКТГ-ЭС определяется локализацией опухоли, распространенностью процесса и степенью тяжести больного [1,3]. Основной метод – хирургический. Дополнительно симптоматическая терапия, направленная на нормализацию артериального давления, компенсация углеводного, белкового, электролитного обменов. При генерализованном процессе применяются блокаторы стероидогенеза или тотальная двухсторонняя адреналэктомия с целью подавления функции коры надпочечников.

Ярким примером трудности диагностики и определения тактики лечения может служить приводимый нами клинический случай.