© Коллектив авторов, 1998
УДК 616.61-003.821-07-037

А.Н.Шишкин, Д.Е.Янченко, Т.Н.Варясина

РАННЯЯ ДИАГНОСТИКА И ПРОГНОЗ У БОЛЬНЫХ АМИЛОИДОЗОМ ПОЧЕК

A.N.Shishkin, D.E.Yanchenko, T.N.Varyasina

EARLY DIAGNOSIS AND PROGNOSIS IN PATIENTS WITH RENAL AMYLOIDOSIS

Кафедра терапии медицинского факультета Санкт-Петербургского государственного университета им. акад. И.П.Павлова; кафедры внутренних болезней № 2, нормальной анатомии и морфологический отдел ЦНИЛ Санкт-Петербургской государственной медицинской академии им. И.И.Мечникова, Россия

РЕФЕРАТ

Выполнено комплексное клинико-морфологическое обследование 67 больных (40 мужчин и 27 женщин) с морфологически подтверждённым диагнозом амилоидоза (средний возраст 47,1 года). Всем больным проводилось комплексное клинико-функциональное обследование, включая исследование β2-микроглобулина в крови и моче. Артериальная гипертензия наблюдалась в 32,8% случаев. Нефротический синдром носил полный, развёрнутый характер и определялся у 74,7% больных. Хроническая почечная недостаточность выявлена у 26 пациентов (38,6%). Гиперхолестеринемия была у 80% больных. Поражение амилоидом почечных клубочков сочеталось с его отложением в канальцах в 46% наблюдений. При клинико-морфологическом сопоставлении выявлена корреляция между протеинурией нефротического уровня и степенью атрофии канальцев, а также тяжестью интерстициального склероза. Было выявлено повышение уровня β2-микроглобулина в моче до 1,92±0,40 мг/л по сравнению с контролем (0,12±0,03 мг/л), что коррелировало с величиной суточной протеинурии. Прогноз был связан с состоянием функций почек, особенностями течения заболеваний, лежащих в основе амилоидоза, наличием сопутствующих заболеваний, сосудистых и инфекционных осложнений. Приведены наблюдения.

Ключевые слова: амилоидоз, нефротический синдром, β2-микроглобулин, прогноз.

ABSTRACT

The authors investigated 67 patients (mean age 47.1 years) with biopsy-proved renal amyloidosis. The arterial hypertension was marked in 32.8% of cases, renal insufficiency — in 38.6%. A correlation between proteinuria of nephrotic level and urinary β2-microglobuline, tubular atrophy and interstitial fibrosis was revealed. No marked dependencies between a degree of amyloid deposits at glomeruli and signs of nephrotic syndrome were noted. The five-year survival from a nephrotic syndrome development was at 42% level.

Key words: amyloidosis, nephrotic syndrome, β2-microglobuline, prognosis.

ВВЕДЕНИЕ

Амилоидоз (А) представляет собой системный патологический процесс, связанный с накоплением и отложением в тканях эозинофильных аморфных масс, названных амилоидом — сложным веществом — гликопротеидом, в котором фибриллярные и глобулярные белки тесно связаны с полисахаридами. А — это не только осложнение многих болезней инфекционной, воспалительной или опухолевой природы, а также самостоятельная нозологическая единица генетической (наследственный, семейный А) или неизвестной (идиопатический, первичный) природы. Кроме того, выделяют старческий, локальный опухолевидный и в последние годы описан диализный А [5, 13, 17, 20].

Наиболее часто амилоидоз осложнял туберкулёз, хронические неспецифические заболевания лёгких, хронические нагноения, ревматоидный артрит [19].

Начальные отложения амилоида наблюдаются в зоне пирамид на фоне интерстициального отёка и очагового склероза. Выделяют 5 стадий отложения амилоида в клубочках [14]: отложение амилоида в мезангии или субэндоте-

лиальной зоне отдельных петель; обнаружение амилоида в 50% петель во всех клубочках; диффузное отложение в 70% петель; диффузное глобальное отложение; превращение клубочков в гиалиноподобные сферы, потеря ими ядер. Были выявлены амилоидные отложения на эпителиальной стороне гломерулярной базальной мембраны (ГБМ), которые выглядели в виде шипов. Кроме того, депозиты амилоида могут откладываться в самой ГБМ , а также в базальной мембране канальцев. Изменения интерстиция заключаются в отложении амилоида, обычно перитубулярном и периваскулярном, сопровождающегося интерстициальным фиброзом [18]. При электронно-микроскопическом исследовании наиболее ранние отложения амилоидных фибрилл наблюдаются в мезангии. В дальнейшем возможны точечные отложения амилоида на эпителиальной стороне базальной мембраны и постепенное распространение на все слои капилляра клубочка. Нефротический синдром (НС) развивается у 52—93% больных амилоидозом, причём частота его при вторичном А мало зависит от характера основного заболевания. НС при наследственном А не отличается какими-либо особенностями, длится от 2 мес до 6 лет, может протекать волнообразно с ремиссиями и рецидивами, но чаще всего заканчивается развитием ХПН [1]. Для НС при А характерны постепенное его развитие, смена нефротической стадией длительного периода протеинурии. Возможно, правда, развитие НС и без предшествующих изменений мочи. Такое раннее и нередко внезапное появление НС, иногда даже в виде нефротического криза, может быть спровоцировано не только обострением основного заболевания, но и различным воздействием (инфекцией, травмой, лекарством или оперативным вмешательством) [7]. Вызывает определённые дискуссии соответствие между распространённостью амилоидных отложений в почке и развитием экстраренальных проявлений заболевания [10]. НС при А характеризуется тяжестью. Отёки большей частью значительно выражены, отличаются упорством и рефрактерностью к диуретикам [2]. В то же время в ряде работ не отмечено достоверной связи между характером исходного заболевания, вызвавшего А, и особенностями клинического течения [7, 10, 19]. По мнению большинства авторов, появление НС значительно ухудшает прогноз, не только ускоряя развитие ХПН, но и способствуя целому ряду инфекционных осложнений и развитию сердечной недостаточности. 5-летняя выживаемость больных с А составляет не более 70%, а 10-летняя — 34—22% [8, 15]. При наличии НС у больных с А 5-летняя выживаемость не превышает 50%, а через 10 лет в живых остаются единицы [9, 13]. Правда, существуют отдельные описания спонтанных ремиссий НС при А, а также указания на возможность регрессии этого синдрома на фоне устранения инфекционного очага, удаления опухоли или отдельных медикаментозных воздействий, что не меняет общей серьёзной картины прогноза [4]. По данным Л.Н.Кочубей и соавт. [1], прогноз вторичного А не зависит от пола больных, наличия или отсутствия НС и АГ, но резко ухудшается при появлении первых клинических симптомов А в возрасте старше 30 лет. Отдалённый прогноз, по данным этих авторов, определяется прежде всего характером подлежащего заболевания, существенно улучшаясь при возможности его активной терапии и особенно излечения.

Прогрессирование почечного поражения при А, уровень протеинурии, развитие НС в последние годы связывают не только с клубочковым отложением амилоидных масс, но и с изменениями интерстиция [11]. Подчёркивается значительное утяжеление прогноза при сочетании нефропатии с диареей и/или гипотонией, когда выживаемость от момента выявления постоянной протеинурии составила 4,6 года [1]. В целом, следует отметить единичность работ по изучению клинико-морфологических соотношений и прогноза у больных амилоидозом, а также противоречивость этих сведений по данным разных авторов.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Нами наблюдались 67 больных (40 мужчин и 27 женщин) с морфологически подтверждённым диагнозом амилоидоза. Больных в возрасте до 20 лет было 2 (2,9%), в возрасте 21—40 лет — 19 (28,4%), в интервале от 41 до 60 — 29 (43,3%), свыше 60 лет — 17 (25,4%). Средний возраст составил 47,1 года. Контрольную группу составили 15 практически здоровых лиц в возрасте 21,4±1,2 года.

Кроме общепринятого клинико-функционального обследования для нефрологических больных у всех пациентов, исследовали уровень общего холестерина, триглицеридов (набор фирмы «Лахема»), перекисного окисления — ПОЛ (диеновые коньюгаты спектрофотометрическим методом), а также β2-микроглобулин (β2-МГ) в крови и моче (радиоиммунологическим методом с помощью коммерческих КИТ-наборов фирмы «Pharmacia Diagnostics»). Всем пациентам проводили прижизненное морфологическое исследование почек с использованием световой и у 18 пациентов — электронной микроскопии. Для гистологической диагностики амилоидоза использовали окраску кон-

го красным с одновременным просмотром препарата в поляризованном свете для выявления двояколучевого преломления. Для электронной микроскопии кусочки почек фиксировали в 2,5% растворе глутаральдегида на 0,1М фосфатном буфере с pH 7,4 и последующей дофиксацией в 1% растворе четырёхокиси осмия на том же буфере, дальнейшую обработку проводили по общепринятой методике с заливкой в араддит. Ультратонкие срезы получали на ультрамикротоме LKB-III, контрастировали цитратом свинца и уранилацетатом. Использовали электронный микроскоп JEM-7A.

Анализ выживаемости был выполнен согласно методу S.J.Cutler, F.Ederer [12].

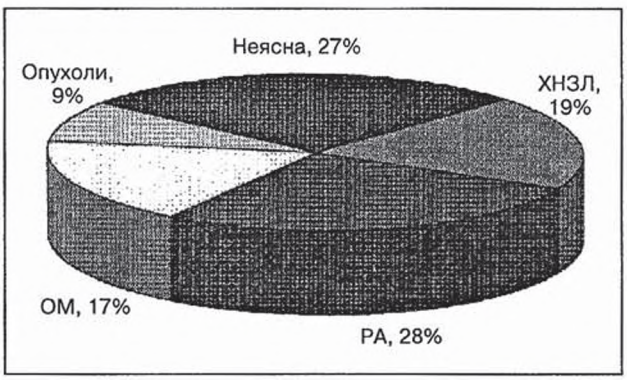
РЕЗУЛЬТАТЫ

Чаще всего амилоидоз развивался на фоне хронических неспецифических заболеваний лёгких — ХНЗЛ (20%), ревматоидного артрита — РА (28%), остеомиелита — ОМ (15%), опухолевых поражений (9%). У значительного числа больных (28%), причина амилоидоза не была установлена (рисунок).

Период развития амилоидного поражения почек до возникновения НС составил 3,4±0,5 года. Давность НС до 1 года была у 27 (40,3%) больных, от 1 до 3 лет — у 18 (26,9%), от 3 до 5 лет — у 9 (13,4%) и более 5 лет — у 13 (19,4%). У большинства больных НС при амилоидозе развивался довольно быстро на фоне респираторной вирусной инфекции, рецидива основной болезни, после переохлаждения. У 27% больных каких-либо причин быстрого развития НС мы не установили. У большинства больных (74,7%) отмечен полный, развёрнутый НС. У 45,5% больных суточная протеинурия носила селективный характер, у 18,2% — средней степени селективности, у 36,3% — неселективная. Артериальная гипертензия наблюдалась у 22 больных (32,8%). Хроническая почечная недостаточность выявлена у 26 пациентов (38,6%). Обращало на себя внимание сохранение и даже усугубление всех признаков НС при развитии функциональной недостаточности почек.

При исследовании липидного обмена отмечено наиболее значительное и стабильное повышение уровня триглицеридов — 2,89±0,63 ммоль/л по сравнению с контролем (1,66±0,04). Гиперхолестеринемия наблюдалась у 80 % больных. Наличие нормального или даже пониженного уровня общего холестерина свидетельствовало о тяжелом и распространённом амилоидозе, как правило, с признаками вовлечения в процесс печени. В целом, уровень холестерина и липидных фракций не отличался от уровня этих показателей при НС другой этиологии (гломерулонефрит, диабетическая нефропатия). У 24 пациентов был изучен уровень диеновых конъюгат, который составил 3,5±0,36 мкмоль/л против 1,3±0,5 мкмоль/л в контрольной группе. Наиболее высокий их уровень отмечался при сочетании НС с артериальной гипертензией и при развитии азотемической стадии почечной недостаточности — соответственно 4,6±0,54 мкмоль/л и 5,9±0,75 мкмоль/л. Клинико-лабораторная характеристика больных представлена в табл. 1. Морфологическая картина ткани почки характеризовалась отложением амилоидных масс и воспалительными изменениями интерстициальной ткани. Характер гистологических изменений у больных амилоидозом представлен в табл. 2.

Поражение амилоидом клубочков сочеталось с его отложением в канальцах в 46,0% наблюдений. Дистрофические поражения канальцев различной степени выраженности выявлялись у всех пациентов. Значительная атрофия



Этиология больных амилоидозом почек.

Таблица 1

Клинико-лабораторная характеристика больных амилоидозом почек (АП)

Показатели	АП (n=67)
Средний возраст	47,1
Средняя продолжительность болезни	3,4
Острое начало:	
абс.	6
%	8,9
Отеки:	
абс.	50
%	74,7
Селективность протеинурии, %:	
селективная	45,5
средней селективности	18,2
неселективная	36,3
Гематурия:	
абс.	19
%	28,3
Средний уровень альбуминов	28±6,0
Артериальная гипертензия:	
абс.	22
%	32,8
Клубочковая фильтрация, <60 мл/мин:	
абс.	26
%	38,6

Таблица 2

Гистологические изменения при амилоидозе

Гистологические изменения	Амилоидоз	
	Абс.	%
Распространенность поражения:		
диффузное	61	91,1
очаговое	6	8,9
Отложение амилоида:		
в клубочках	36	54,0
в клубочках и канальцах	31	36,0
Характер поражения клубочков:		
глобальный	25	37,3
сегментарный	42	62,7
Сморщивание клубочков, %:		
менее 15	14	20,9
от 16 до 45	4	6,0
более 45	7	10,4
Характер поражения канальцев:		
дистрофия	67	100,0
атрофия	46	68,6
Корковый склероз	42	62,7
Мозговой склероз	32	47,7
Отек интерстиция	14	20,9
Сосудистые изменения:		
начальные	26	38,8
умеренные	20	29,8
выраженные	5	7,5

эпителия канальцев определялась у 68,6% больных; в 86,0% — отмечались различной величины лимфогистиоцитарные инфильтраты, в 20,9% — отёк интерстиция, в 62,7% случаев наблюдался корковый и 47,7% — мозговой интерстициальный склероз. Явления гиалиноза или фиброэластоза артериол отмечены у 68,0 % пациентов; периваскулярный склероз — у 36,5%.

При клинико-морфологическом сопоставлении выявлена корреляция между протеинурией нефротического уровня и степенью атрофии канальцев, а также тяжестью интерстициального склероза. Тубулоинтерстициальные изменения различной степени выраженности определялись в 97,0% случаев. Большую частоту тубулоинтерстициального компонента у больных амилоидозом подтверждали данные исследования β2-МГ. Было выявлено повышение уровня β2-МГ в моче до 1,92±0,40 мг/л по сравнению с контролем (0,12±0,03 мг/л), что коррелировало с величиной суточной протеинурии (табл. 3).

Таблица 3

β2-микроглобулин у больных амилоидозом почек ($\bar{X}$±m)

Нозологические формы	Количество наблюдений	β2-микроглобулин, мг/л	
		крови	мочи
АП	58	9,8±1,2**	1,9±0,4*
Контроль	15	2,3±0,6**	0,12±0,03**

* Достоверность различий по сравнению с контролем на уровне p< 0,01.

** Достоверность различий по сравнению с контролем на уровне p< 0,001.

На возможное нарушение перитубулярного кровотока, приводящее к ишемии клубочков, указывали данные электронно-микроскопического исследования, свидетельствовавшие о сдавлении коллагеновыми волокнами канальцев, расширении цистерн зернистой эндоплазматической сети с потерей рибосом, появлении вакуолей с содержанием вещества средней электронной плотности, по-видимому, белковой природы. Базальные мембраны клубочков в большинстве случаев были неизменёнными, но иногда отмечалось их некоторое утолщение. Во всех случаях мы наблюдали различной степени деструкцию малых отростков подоцитов: от их повышенной функциональной активности до сегментарного или тотального слипания педикул. Выявлялись отложения амилоида и в мезангиальной области. О достаточно выраженных и стойких нарушениях микроциркуляции свидетельствовали изменения лимфатических капилляров. При электронной микроскопии биоптатов почек у 10 пациентов с амилоидозом и НС во всех случаях в эндотелиоцитах лимфатических капилляров было резкое расширение цистерн эндоплазматической сети, заполненных фибриллами амилоида. Встречались разрушающиеся эндотелиоциты. Отдельные лимфатические капилляры были коллабированы и сдавлены прорастающими коллагеновыми волокнами.

Не было отмечено корреляций между степенью отложения амилоида в клубочке и полнотой развития НС. По-видимому, в ряде случаев имел место преимущественно подоцитарный механизм развития массивной протеинурии, о чём свидетельствует и достаточно высокий процент селективной протеинурии — 40%.

В 9 случаях оценка морфологических изменений проводилась в динамике. Повышение уровня креатинина коррелировало с увеличением амилоидно-сморщенных клубочков и выраженностью интерстициального фиброза. У 2 больных не отмечалось прогрессирования амилоидных отложений. Клинически у них наблюдалась ремиссия НС. Пятилетняя выживаемость от момента морфологической верификации диагноза составила 42%, 10-летняя — 0%. Прогноз был связан с состоянием функций почек, особенностями течения заболеваний, лежащих в основе амилоидоза (при вторичном амилоидозе), наличием сопутствующих заболеваний, сосудистых и инфекционных осложнений. Классически течение амилоидоза почек предполагает постепенное нарастание протеинурии и развитие НС через несколько лет после появления мочевого синдрома. Вместе с тем, у значительной части больных (22 человека) НС

развился в дебюте болезни, что значительно затрудняло диагностику.

Приводим следующее наблюдение.

Больная Н., 35 лет, поступила в клинику с жалобами на общую слабость, тошноту, одышку при ходьбе, снижение аппетита. С 30-летнего возраста болеет хроническим обструктивным бронхитом с частыми обострениями. В течение последних двух лет отмечала периодическое повышение уровня АД до 260/100 мм рт. ст. После ангины в связи с ухудшением состояния находилась на лечении в поселковой, затем в областной больнице с диагнозом: «хронический пиелонефрит, вторичная артериальная гипертензия». При обследовании в клинике отмечено повышение СОЭ до 64 мм/ч, снижение содержания общего белка в крови до 55 г/л, альбуминов — до 37%, уменьшение уровня клубочковой фильтрации — до 48 мл/мин. Уровень холестерина составил 6,8 ммоль/л, β-липопротеидов — 85 ед., суточная потеря белка — 7,9 г. Функциональные пробы печени не изменены. При экскреторной урографии патологии не выявлено. Биопсия печени: структура органа не нарушена, реакция на амилоид — отрицательная. Биопсия почки: амилоидоз с глобальным и диффузным поражением клубочков, умеренной атрофией канальцев, одиночными крупными лимфогистиоцитарными инфильтратами в интерстициальной ткани.

Особенностями данного наблюдения были достаточно молодой возраст больной, развитие заболевания после ангины, сочетание с АГ, что создавало диагностические трудности при дифференциальном диагнозе с гломерулонефритом. Следует отметить, что у половины наблюдаемых нами больных клинический диагноз был изменён после получения данных нефробиопсии. Определённые трудности в верификации амилоидного поражения почек возникали при развитии поражений других органов.

Приводим ещё одно наблюдение.

Больная Б., 41 года, поступила в клинику с жалобами на общую слабость, одышку, сердцебиение, отёк лица и нижних конечностей. Из анамнеза известно, что 12 лет назад при лечении по поводу хронического холецистита впервые была выявлена протеинурия — 0,66—1,0 г/л. Лечения не проводилось. В дальнейшем анализы мочи не контролировались. После респираторного заболевания появились выраженные отёки лица, ног, туловища, а также протеинурия до 6,6 г/л. При обследовании определялось наличие у больной анасарки, пониженного артериального давления, пальпировалась плотная, значительно увеличенная печень. Было выявлено повышение уровня креатинина до 0,18 ммоль/л и мочевины до 15 ммоль/л, снижение содержания общего белка в крови до 40 г/л, альбуминов до 22%, увеличение уровня α2-глобулинов до 28 %, β-глобулинов до 30%. Отмечалось нарушение функциональных проб печени: АлАТ — 2,8 ммоль/(л · ч), АсАТ — 3,5 ммоль/(л · ч). Общий холестерин был повышен до 17,5 ммоль/л ; β-липопротеиды — до 180 ммоль/л; СОЭ — до 65 мм/ч. Суточная потеря белка составила 22 г/л. При сканировании печени получены данные, указывающие на значительные диффузные изменения. Результаты исследования биоптата печени: отложение амилоида по ходу синусоидов, лимфогистиоцитарная инфильтрация портальных трактов, атрофия гепатоцитов. Биопсия почки: реакция на амилоид — отрицательная, клубочки не изменены, дистрофические и атрофические изменения канальцев. Через 5 мес, несмотря на проводимую терапию, больная умерла при развитии нефротического криза на фоне сердечно-сосудистой и почечной недостаточности. Данные гистологического исследования: надпочечников — амилоидные массы в жировой клетчатке, сосудах, перинервальном пространстве; языка — амилоидные массы в стенках кровеносных, лимфатических сосудов, перинервальном пространстве; щитовидной железы — амилоидные массы; селезёнки — амилоидные массы по всей пульпе; почек — амилоидные массы в единичных сохранившихся клубочках, строме, стенках сосудов, под эпителием канальцев (размер 13×7×6 см, масса — 350 г); сердца — амилоидные массы в стенках мелких артерий и межмышечных прослойках, септический миокардит; поджелудочной железы — амилоидные массы; печени — диффузное отложение амилоидных масс. Патогистологический диагноз: идиопатический (первичный) амилоидоз с поражением щитовидной железы, сердца, печени, селезёнки, поджелудочной железы, почек, осложнённый хронической почечной недостаточностью.

Особенностью данного случая было отсутствие амилоида в биоптате почки, что может быть связано с недостаточным количеством почечной ткани, полученной при биопсии. Следует также отметить сложность прижизненной верификации амилоидоза, и прежде всего его первичного варианта.

ОБСУЖДЕНИЕ

Полученные результаты показали определённые трудности ранней клинической диагностики амилоидоза. Традиционное представление о амилоидозе, как о заболевании со стадийным течением, не всегда подтверждалось нашими исследованиями. Важным являлась возможность триггерного действия респираторно-вирусных и бактериальных (в том числе стрептококковой) инфекций, что указывает на необходимость углублённого исследования противоинфекционного иммунитета при амилоидозе.

Как правило, клинико-функциональная характеристика дополняет морфологическую. При этом, с нашей точки зрения, достаточно информативными при амилоидозе являются исследования β2-микроглобулина в крови и моче. Эти исследования при сопоставлении с морфологическими данными показывают важную роль тубулоинтерстициальных изменений при амилоидном поражении. Прогрессирование интерстициальных повреждений часто опережает клубочковые поражения и, возможно, при амилоидозе является главным фактором эволюции НС в почечную недостаточность, так как были выявлены корреляции между протеинурией и тяжестью тубулоинтерстициального компонента.

Более частый, чем при гломерулонефрите, полный, распространённый характер НС при амилоидозе, сохранение и даже нарастание его проявлений по мере развития почечной недостаточности может указывать не только на тотальный характер поражения почечных струк-

тур, но и частое поражение печени, сводящее к минимуму возможности компенсации обменных нарушений. Характер липидных нарушений практически не отличался от этих показателей при НС другой этиологии и больше зависел от функциональной способности почек и уровня альбуминов в крови [6]. Кроме того, полученные нами данные о микроциркуляторном нарушении лимфатического звена, отложении амилоида в лимфатических капиллярах указывают на дополнительные механизмы нарушений перитубулярного кровотока, что также, на наш взгляд, может усиливать склеротические процессы в нефроне. Не исключено, что перегрузка вакуольного аппарата эпителия канальцев белком и амилоидными массами, как и в случае гломерулонефрита [3], может вызвать дополнительное проникновение белков с антигенными свойствами в интерстиций, стимулируя там воспаление и последующий склероз [16].

Проведённые исследования не подтверждают наличия корреляций между распространённостью амилоидных отложений в почке и выраженностью экстраренальных проявлений заболевания, а также каких-либо особенностей течения НС, связи с характером подлежащего заболевания, вызвавшего амилоидоз. Отмечена низкая 5-летняя выживаемость — 42,0%, несколько ниже, чем в других исследованиях [8, 11, 15], что, вероятно, было связано с наличием в группе обследованных достаточно большого числа пациентов с нефротическим синдромом и почечной недостаточностью.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, полученные нами данные указывают на определённые сложности прижизненной верификации амилоидоза. Наиболее информативным и достоверным методом диагностики амилоидоза следует считать результаты нефробиопсии.

При амилоидозе достаточно часто выявлялось наличие отягощённого по некоторым хроническим заболеваниям анамнеза, развитие и обострение заболевания после респираторных инфекций; возраст — в основном старше 40 лет; частое наличие распространённого, полного НС с селективным характером протеинурии почти у половины обследуемых; сохранение и даже нарастание проявлений НС по мере развития почечной недостаточности; высокий уровень перекисного окисления липидов; отсутствие корреляции между степенью отложения амилоида и полнотой развития НС ; значительная выраженность тубулоинтерстициальных изменений и нарушений микроциркуляции, выявленных на ультраструктурном уровне, коррелирующих с тяжестью протеинурии; а также низкая 5- и 10-летняя выживаемость.

ЛИТЕРАТУРА

1. Кочубей Л.Н. , Виноградова О.М., Серов В.В., Васильева Н.А. Прогноз и выживаемость больных вторичным амилоидозом (анализ 146 случаев) // Тер. арх.—1993.—№ 6.—С. 48—54.

2. Мухин Н. А. Клинические проблемы амилоидоза почек // Клин. мед.—1983.—№ 10.—С. 12—17.

3. Плоткин В. Я. Механизмы протеинурии при нефротическом синдроме // Нефротический синдром / Ред. С.И. Рябов.—СПб., 1992.—С. 268—296.

4. Полянцева Л.Р., Тареева И.Е. Протеинурия и нефротический синдром // Нефротический синдром / Ред. И.Е. Тареева.—М., 1995.—Т. 1.—С. 241—249.

5. Смирнов А.В. Амилоидоз у больных с хронической почечной недостаточностью, получающих лечение гемодиализом // Нефрология.—1997.—№ 2.—С. 32—36.

6. Сринивас К.В., Неверов Н.И. , Колоидзи Н.В. Липиды крови при амилоидозе почек // Урол. и нефрол.—1993.—№ 1.—С. 28—31.

7. Ставская В. В. Особенности вторичного нефротического синдрома при некоторых заболеваниях // Нефротический синдром / Ред. С.И. Рябов.—1992.—С. 165—181.

8. Цыкин Д. Б., Шулутко Б. И., Зусь Б. А. Морфогенез и течение амилоидоза // Тер. арх.—1985.— № 6.—С. 53—56.

9. Шишкин А.Н. Нефротический синдром (этиология, патогенез, клинико-морфологические особенности, течение, прогноз, лечение) // Автореф. дис. ... д-ра мед. наук.—СПб., 1995.—32 с.

10. Шулутко Б.И. Вторичные нефропатии. Клинико-морфологическое исследование.— Л.: Медицина, 1987.—208 с.

11. Browning M. J., Banks R.A., Tribe C.R. Ten years' experience of amyloid clinic. A clinicopathological survey // Quart. J. Med.—1985.—Vol. 54.—P. 213—227.

12. Cutler S. J., Ederer F. Maximum utilization of the life table in analizing survival //J. chron. Dis.—1958.—Vol. 30.—№ 5.—P. 239—247.

13. Gertz M.A., Kyle R.A. Familial amyloidosis // Mayo Clin. Proc.—1992.—Vol. 67.—P. 428.

14. Glenner G. G. Amyloid and Amyloidosis.—New York, Excerpta Medica, 1980.—P. 141—144.

15. Grimm H. R., Jr., Kenneth H. S., Kasiske B., Keane F. W. Proteinuria as a risk factor for mortality over 10 years of follow-up // Kidney Int., 1997.— Vol. 52, Suppl. 63.—P. S7—S10.

16. Gubler M. C. Renal amyloidosis in children: an ultrastructural study // Appl. Pathol.—1987.—Vol. 5.—P. 116—120.

17. Koch K.M. Dialysis-related amyloidosis // Kidney Int.—1992.—Vol. 41.—P. 1416—1429.

18. Kutkuhn B., Heering P., Grabensee B. Diagnostik der Amyloidosen // Dtsch. med. Wschr.—1988.—Bd. 113, № 23.—S. 948—950.

19. Sarkar B., Singh S., Suri M., Kumar L. Secondary amyloidosis following juvenile chronic arthritis // Indian-Pediatr.—1996.—Vol. 33, № 2.— P. 125—127.

20. Shwalbe S., Holzhauer M., Schaeffer J., Galanski M. β2-Microglobulin assosiated amyloidosis: A vanishing complication of long term hemodialisis? // Kidney Int.— 1997.—Vol.—52, № 4.—P. 1077—1084.