

© Л.И.Аниконова, В.Ю.Ряснянский, Е.Ю.Макарьева, О.А.Воробьева, 2016
УДК 616.611 – 002 – 004 + 616.1 – 036.12

Л.И. Аниконова¹, В.Ю. Ряснянский¹, Е.Ю. Макарьева¹, О.А. Воробьева²

ФОКАЛЬНО-СЕГМЕНТАРНЫЙ ГЛОМЕРУЛОСКЛЕРОЗ, АССОЦИИРОВАННЫЙ С ХРОНИЧЕСКИМ ЛИМФОЛЕЙКОЗОМ: КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ И ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР

¹Кафедра внутренних болезней и нефрологии, Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И.Мечникова, Россия; ²Национальный центр клинической морфологической диагностики, Санкт-Петербург, Россия

L.I. Anikonova¹, V.U. Ryasnyanskiy¹, E.U. Makarjeva¹, O.A. Vorobjjeva²

FOCAL SEGMENTAL GLOMERULOSCLEROSIS ASSOCIATED WITH CHRONIC LYMPHOCYTIC LEUKAEMIA: CASE REPORT AND LITERATURE REVIEW

¹Department of internal diseases and nephrology Mechnikov North-West State Medical University, Russia; ² National centre of clinicomorphologic diagnostics, Saint-Petersburg, Russia

РЕФЕРАТ

Хронический лимфолейкоз (ХЛЛ) – самый частый вид лейкозов в Западной Европе. Несмотря на относительную частоту этого вида лейкоза, публикации о поражении почек при ХЛЛ встречаются редко. Нефробиопсии рутинно не выполняются этим больным при появлении нефротического синдрома или неясной почечной недостаточности, в результате о механизмах почечного поражения при ХЛЛ известно мало. К настоящему времени в литературе описано всего около 130 случаев гломерулярных и интерстициальных поражений почек при ХЛЛ, подтвержденных результатами нефробиопсий. Наиболее частой формой гломерулопатии, вызывающей нефротический синдром при ХЛЛ, является мембранно-пролиферативный гломерулонефрит, реже встречаются болезнь минимальных изменений, мембранозная нефропатия; фокально-сегментарный гломерулосклероз (ФСГС) является редкостью, и к настоящему времени опубликовано 6 случаев ФСГС, ассоциированного с ХЛЛ. Мы представляем клинический случай, описывающий пациента, страдавшего ХЛЛ, у которого развился нефротический синдром, вызванный ФСГС, успешно леченный ритуксимабом, а также литературный обзор по паранеопластическим гломерулопатиям, ассоциированным с ХЛЛ, проявляющимся нефротическим синдромом.

Ключевые слова: нефротический синдром, хронический лимфолейкоз, паранеопластические гломерулопатии, фокально-сегментарный гломерулосклероз, ритуксимаб.

ABSTRACT

Chronic lymphocytic leukemia (CLL) is the most frequent form of leukemia in Western Europe. Despite of high frequency of this type of leukemia, kidney involvement associated with CLL is rarely reported in the literature. Renal biopsies are not routinely performed in patients with CLL to evaluate unexplained renal insufficiency or nephrotic syndrome (NS). As a consequence, little is known about mechanisms causing renal abnormalities in CLL. Collectively, 130 cases of biopsy-proven glomerular or interstitial renal abnormalities due to CLL have been reported in the literature to date. The most common type of glomerulonephritis causing NS during CLL is membranoproliferative glomerulonephritis, less frequent causes include membranous nephropathy, minimal-change disease. Focal segmental glomerulosclerosis (FSGS) is a rarity; we met only 6 observations of FSGS associated with CLL that have been published to date. We present a rare case of CLL-associated FSGS with clinical resolution of the NS after successful treatment with rituximab and literature review on various nephrotic glomerulonephropathies associated with CLL manifestative with NS.

Key words: nephrotic syndrome, chronic lymphocytic leukemia, paraneoplastic glomerulopathies, focal segmental glomerulosclerosis, rituximab.

ВВЕДЕНИЕ

Хронический лимфолейкоз (ХЛЛ) – самый частый вид лейкозов в Западной Европе, диагноз которого устанавливается при выявлении более

5×10^9 /л лимфоцитов в периферической крови и результатов иммунофенотипического исследования (клетки ХЛЛ экспрессируют антиген CD5 и В-клеточные маркеры CD19, CD20 и CD23) [1]. Медиана возраста пациентов на момент установления диагноза 65 лет; мужчины болеют чаще. Течение ХЛЛ вариабельное, около 40% пациентов имеют медленно-прогрессирующее течение, про-

Аниконова Л.И. 195067, Санкт-Петербург, Пискаревский, д. 47. Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова, кафедра внутренних болезней и нефрологии. Тел.: +7(921) 963-99-22; e-mail: anikonovaspb@mail.ru

должительность их жизни близка к общепопуляционной. В этой связи при ХЛЛ принята тактика выжидательного наблюдения до появления показаний к терапии [1].

Несмотря на относительную частоту этого вида лейкозов, публикаций о почечных поражениях при ХЛЛ мало. В 1957 г. Scott первым сообщил о связи нефротического синдрома (НС) с ХЛЛ. С конца 1960-х годов стали появляться статьи, описывающие различные морфологические формы нефропатий в ассоциации с ХЛЛ, проявляющихся НС или почечной дисфункцией. Однако общее количество представленных в литературе больных остается небольшим.

ХЛЛ, как и множественная миелома, относятся к В-клеточным лимфопрлиферативным заболеваниям. При множественной миеломе злокачественный клон В-лимфоцитов характеризуется пролиферацией плазматических клеток, которые продуцируют в повышенном количестве моноклональный иммуноглобулин (Mg) в виде свободных легких/тяжелых цепей или интактного Mg. Почки являются органом-мишенью при множественной миеломе, и при этой опухоли формы их поражения изучены достаточно хорошо и связаны или с закупоркой канальцев свободными легкими цепями (цилиндрическая нефропатия), или депонированием Mg в гломерулах (AL-/AN-/ALH-амилоидоз, Randel- и не-Randel-тип отложения Mg, иммунотактоидный гломерулонефрит и др.) [2]. При ХЛЛ и лимфоме из малых лимфоцитов (аналог ХЛЛ, отличается от ХЛЛ отсутствием лимфоцитоза в периферической крови) субстратом опухоли являются В-лимфоциты, которые не дифференцируются до плазматических клеток, и соответственно Mg не продуцируется или секретируется в небольших количествах. Как следствие, гломерулярные поражения при ХЛЛ возникают значительно реже, чем при множественной миеломе, причем спектр поражений при ХЛЛ более разнообразный, а пути патогенеза не всегда понятны, имея гипотетический характер.

В результате того, что НС сравнительно нечасто развивается при ХЛЛ и редкости выполнения нефробиопсий у этих больных, в литературе накопилось всего около 130 случаев поражений почек при ХЛЛ, доказанных биопсией, из которых приблизительно у 80 пациентов выявили клубочковые поражения, у остальных – интерстициальные [3, 4].

Наиболее частой формой паранеопластических гломерулопатий, ассоциированных с ХЛЛ, на светооптическом уровне является мембранно-пролиферативный гломерулонефрит (МБПГН), за

которым следуют болезнь минимальных изменений (БМИ), мембранозная нефропатия (МН), AL-амилоидоз. В литературе нам встретилось всего 6 случаев фокально-сегментарного гломерулосклероза (ФСГС) как причины НС при ХЛЛ [4–9].

Представляемый нами клинический случай описывает пациента, у которого через 6 лет после установления диагноза ХЛЛ развился тяжелый НС с острым повреждением почек, а по результатам нефробиопсии были диагностированы ФСГС и острые канальцевые повреждения. НС регрессировал до полной ремиссии, почечная функция восстановилась вслед за нормализацией числа лимфоцитов при лечении ритуксимабом.

Описываемый пациент обследовался и получал лечение в нефрологическом и гематологическом отделениях СЗГМУ им. И.И. Мечникова. Проанализированы опубликованные клинические случаи и обзоры, индексированные в PubMed как «нефротический синдром, ассоциированный с хроническим лимфолейкозом».

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Мужчина, 51 год, поступил в нефрологическую клинику 22.09.2015 года с жалобами на появление и быстрое нарастание отеков с прибавкой массы тела в 15 кг в течение последних двух недель, одышку при незначительной физической нагрузке.

История заболевания. В марте 2009 г. при диспансеризации выявлен лейкоцитоз с абсолютным лимфоцитозом (лимфоцитов $77 \times 10^9/\text{л}$), увеличение шейных, подмышечных, паховых лимфатических узлов. В ноябре 2009 г. обследован в гематологическом отделении, где диагностирован хронический лимфолейкоз II стадии по Rai. Диагноз был подтвержден результатами проточной цитофлюориметрии – иммунологический фенотип: CD5⁺, CD19⁺, CD20⁺, CD23⁺, с коэкспрессией на части клеток CD22. Цитогенетическое исследование – 46XY, ПЦР-диагностика на 13q14, 17p13, 11q13, CEP12- патологии не выявила. В дальнейшем наблюдался гематологом по месту жительства. В период с марта 2009 г. по сентябрь 2015 г. в клинических анализах крови отмечались колебания лимфоцитов в диапазоне $37\text{--}70 \times 10^9/\text{л}$; год тому назад было рекомендовано начало специфической терапии, однако от лечения пациент уклонялся. Сопутствующая патология: ИБС, постинфарктный кардиосклероз (не-Q-ИМ в 2002 г.), гипертоническая болезнь III стадии, степень II (диагностирована в 2002 г.).

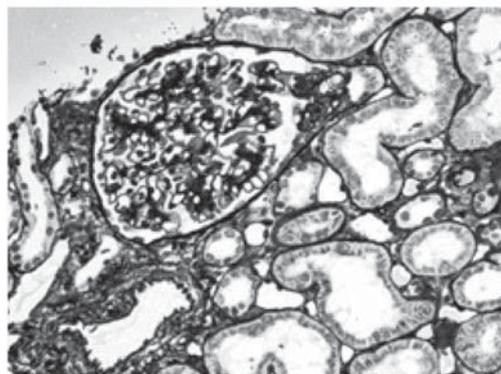
С 05.09.2015 г. отметил прогрессирующее нарастание описанных выше жалоб, выявлены изменения в анализах мочи, в связи с чем был госпитализирован. Постоянно принимает конкор 5 мг/сут, эналаприл 10 мг/сут, тромбo-ACC 100 мг/сут.

Объективные данные. Общее состояние средней тяжести. Рост – 185 см, масса тела – 101,7 кг. Периферические отеки степени анасарки. Множественные подчелюстные, шейные, подмышечные, паховые лимфатические узлы размером до 3–4 см. Пульс 84 уд/мин, АД

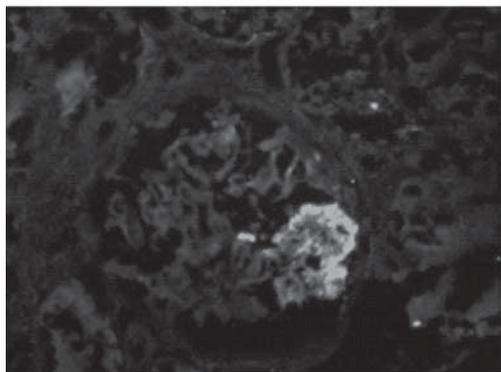
150/100 мм рт. ст. ЧД – 18 в 1 мин, при аускультации – жесткое дыхание. Ординаты печени по Курлову 16×12×10 см. В остальном без значительных отклонений от нормы.

Лабораторные и инструментальные исследования.

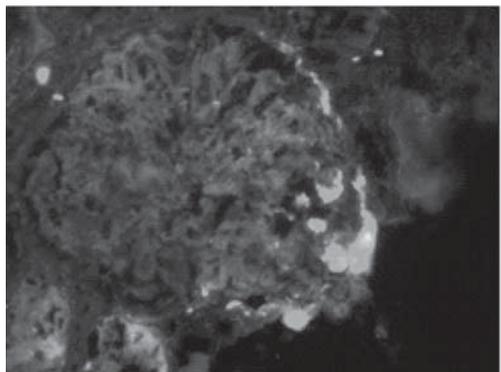
В клиническом анализе крови гемоглобин – 144 г/л, лейкоциты – $108,3 \times 10^9$ /л, лимфоциты – $84,4 \times 10^9$ /л, тромбоциты – 243×10^{12} /л, СОЭ – 20 мм/ч. Суточная потеря белка (СПБ) – 5,3 г; в осадке мочи – микрогематурия. В биохимическом анализе крови: общий белок – 47 г/л, альбумин – 22 г/л, креатинин – 108 мкмоль/л (рСКФ-ЕРІ – 69 мл/мин), общий холестерин – 9,8 ммоль/л, мочевая кислота – 525 мкмоль/л. УЗИ почек: размеры правой почки – 128×52 мм, левой – 130×54 мм; изменений экстраскелетальной структуры почек и деформации чашечно-лоханочной системы не отмечено.



а



б



в

Рис. 1. Пациент, 51 год, диагноз ХЛЛ. а – световая микроскопия. Клубочек с сегментарным склерозом в тубулярном полюсе – «пенистые» клетки, инсудативные изменения, формирование синехии. Гломерулярная базальная мембрана без патологических изменений (импрегнация солями серебра по Джонсу. Ув. 200). б – иммунофлуоресцентная микроскопия. б – экспрессия IgM в участке сегментарного гломерулосклероза (IgM. Ув. 200); в – экспрессия C3 в участке сегментарного гломерулосклероза (C3. Ув. 200).

В течение ближайших 2–3 нед отмечалось прогрессирующее нарастание числа лейкоцитов с абсолютным лимфоцитозом, их максимальные значения составили 162×10^9 /л и $144,1 \times 10^9$ /л соответственно. Параллельно прогрессировали НС и почечная дисфункция – СПБ возросла до 32,9 г/24 ч; уровень креатинина – до 0,247 ммоль/л, альбумин крови снизился до 20 г/л. Пациент был обследован на титр антинейтрофильных цитоплазматических антител (АНЦА), наличие антител к гломерулярной базальной мембране (анти-ГБМ), АНФ, уровень комплемента C3, C4, которые были в пределах референтных значений; криоглобулины также не выявлены. Концентрация свободных легких цепей в сыворотке крови к-типа – в пределах нормы, λ- типа – 14,4 мкг/мл (при норме 2–10 мкг/мл), в моче – превышение нормы в два раза: к-тип – 19 мкг/мл, λ- тип – 8,5 мкг/мл (при норме 3–8 и 0,3–4,2 мкг/мл соответственно). Серологические маркеры HCV-/HIV-инфекции не выявлены. МСКТ грудной клетки, брюшной полости: картина внутригрудной, забрюшинной и тазовой лимфоденопатии (лимфатические узлы размером до 6,8 см); двусторонний гидроторакс (слой жидкости 22 мм). Вертикальный размер правой доли печени 164 мм; селезенка – 63×109×146 мм. Нефробиопсия была отложена из-за тяжести состояния больного.

В связи с признаками прогрессирования гематологического заболевания пациент переведен в гематологическое отделение, где при стерильной пункции отмечена субтотальная лимфоидная инфильтрация костного мозга (78,8%), преимущественно за счет зрелых лимфоидных элементов и единичных переходных форм (1,4%), с присутствием лимфоидных элементов макрогенерации (0,8%) с неправильными ядрами, сглаженной структурой хроматина, серо-голубой цитоплазмой. Данные миелограммы и периферической крови указывали на возможную лейкомизацию зрелой лимфоидной опухоли, однако результаты проведенной далее проточной цитофлуориметрии соответствовали диагнозу В-клеточного ХЛЛ/лимфоме из малых лимфоцитов. Суммарный фенотип клеток периферической крови: CD19⁺ CD5⁺ sKappa⁺ CD23⁺ CD200⁺ CD22dim⁺ CD20dim^{-/+} CD79b⁻ FMC7^{-/+} CD38. 15.12.2015 г. пациенту сделана нефробиопсия (на фоне лечения).

Биопсия почки. Светооптическое исследование выполнено на парафиновых срезах с использованием следующих окрасок: гематоксилин-эозин, PAS-реакция, трихром по Массону, импрегнация солями серебра по Джонсу, конго красный. В материале нефробиопсии представлены корковый и мозговой слои ткани почки; 23 клубочка (СМ-10, ИФ-13), из них полностью склерозированы 3 (13%) клубочка (СМ-1, ИФ-2). Клубочки значительно увеличены; с одноконтурной капиллярной стенкой; с фокальным и сегментарным незначительным расширением мезангиального пространства за счет внеклеточного матрикса и его слабо выраженной гиперклеточности; без признаков эндокapиллярной гиперклеточности и формирования полулуний (рис. 1А).

Гломерулярные базальные мембраны визуально не утолщены; равномерно импрегнированы солями серебра. В тубулярном полюсе 5 (22%) клубочков (СМ-3, ИФ-2) – сегментарный склероз в промежуточной и поздней стадиях эволюции: умеренная гипертрофия подоцитов, «пенистые» клетки в просветах вовлеченных капилляров, инсудативные изменения и формирование сращений с капсулой клубочков (см. рис. 1). Цитоплазма эпителия канальцев крупнозернистая; мультифокальное острое повреждение эпителия канальцев в виде утраты щеточной каймы и частичного уплотнения клеток. В просветах канальцев мозгового слоя немногочисленные цилиндры, представленные патологическим белком. Диффузно-очаговая незначительная атрофия канальцев с утолщением и сморщиванием тубулярной базальной мембраны (20%). Диффузно-очаговый слабовыраженный интерстициальный фиброз (20%). Стенки артериол и артерий мелкого калибра значительно утолщены за счет выраженной гипертрофии мышечного слоя и неравномерных очаговых инсудативных изменений. Стенки артерий среднего калибра резко утолщены за счет тяжелого фиброза интимы.

Иммунофлюоресцентное исследование выполнено на криостатных срезах с использованием FITC-конъюгированных антител к человеческим IgA, IgG, IgM, C3, Clq, фибрину, легким цепям карра и lambda. В участках сегментарного гломерулосклероза — экспрессия IgM 3+ и C3 4+ (см. рис. 1б-в). В стенках артериол – диффузная субэндотелиальная экспрессия C3 3+.

Заключение. Гистологическая картина фокального сегментарного гломерулосклероза (22%), вариант «tip-lesion», с мультифокальным острым повреждением канальцев, незначительным тубулоинтерстициальным фиброзом (20%) и выраженным артериоло-артериосклерозом; полный склероз 13% клубочков. Признаков иммунокомплексного и парапротеинемического поражения в представленном материале нет.

Окончательный диагноз: паранеопластический фокально-сегментарный гломерулосклероз, вариант «tip-lesion». Нефротический синдром. Острый канальцевый некроз. ОПП С2 от 28.09.2015 г.

Терапия и проспективное наблюдение. Учитывая развитие тяжелого нефротического синдрома с нарастающим снижением почечной функции на фоне прогрессирования лимфопролиферативного заболевания, было принято решение о начале специфической терапии. С 15.10.2015 г. начата монотерапия ритуксимабом; всего в качестве ини-

циальной терапии пациент получил 5 введений ритуксимаба по 800 мг (375 мг/м^2): 4 из них с интервалами в неделю и последнее – 22.12.2015 г. С момента госпитализации назначены малосолевая диета, и-АПФ (принимает с 2002 г.), статины, петлевые диуретики (фуросемид). Сопутствующая терапия включала профилактический прием котримоксазола по 960 мг 2 раза в день через день, кардиотропные препараты.

На 2-й день после введения ритуксимаба лимфоцитоз упал в 3 раза (с 144,1 до $52,3 \times 10^9/\text{мл}$). Спустя 2 нед общий лейкоцитоз составил $10 \times 10^9/\text{мл}$, число лимфоцитов – $5,4 \times 10^9/\text{мл}$, значения оставались практически такими же через месяц и моменту окончания инициальной терапии (лейкоцитоз – $9,5 \times 10^9/\text{мл}$, лимфоциты – $5,2 \times 10^9/\text{мл}$). Динамика креатинина была более замедленной. На 2–3-й день после введения ритуксимаба отмечалось даже его нарастание с 0,247 до 0,332 ммоль/л, затем началось снижение, и спустя неделю уровень креатинина упал до 0,165 ммоль/л, а через месяц колебался в диапазоне 0,08 – 0,09 ммоль/л (рис. 2 а,б). Быстро наметился регресс отеочного синдрома. Спустя 2 нед масса тела снизилась на 10 кг, периферические отеки были минимальными. Тем не менее, у пациента сохранялась протеинурия нефротического уровня: через 2 нед СПБ была 25,6 г/сут, после окончания инициального курса лечения – 8,5 г/сут. В то же время, наметилась положительная динамика уровня альбумина, уровень которого после курса терапии был 26,8 г/л.

Пациент был выписан на амбулаторное лечение 28.12.2015 г. с рекомендациями продолжения поддерживающей терапии ритуксимабом 1 раз в 3 мес, соблюдения малосолевой диеты, приема и-АПФ, фуросемида (по потребности), сопутствующей терапии в прежнем объеме. В апреле 2016 г. выполнено плановое введение ритуксимаба (800 мг). Спустя 5 мес от начала лечения ритуксимабом отмечено снижение протеинурии до 1,8 г/24 ч с нормализацией концентрации альбумина сыворотки крови (38 г/л), общего холестерина (4,5 ммоль/л); лимфоциты периферической крови – $3,96 \times 10^9/\text{мм}^3$; креатинин сыворотки – 0,09 ммоль/л (см. рис. 2 а-д). Пациент соблюдал прежние рекомендации. Через 8 мес от начала курса ритуксимаба получены следующие результаты: СПБ – 0,046 г/л, альбумин крови – 41 г/л, холестерин – 5,1 ммоль/л, креатинин крови – 0,11 ммоль/л (рСКФ-ЕРІ – 67 мл/мин). Диагностирована полная ремиссия НС, ХБП 2 стадии.

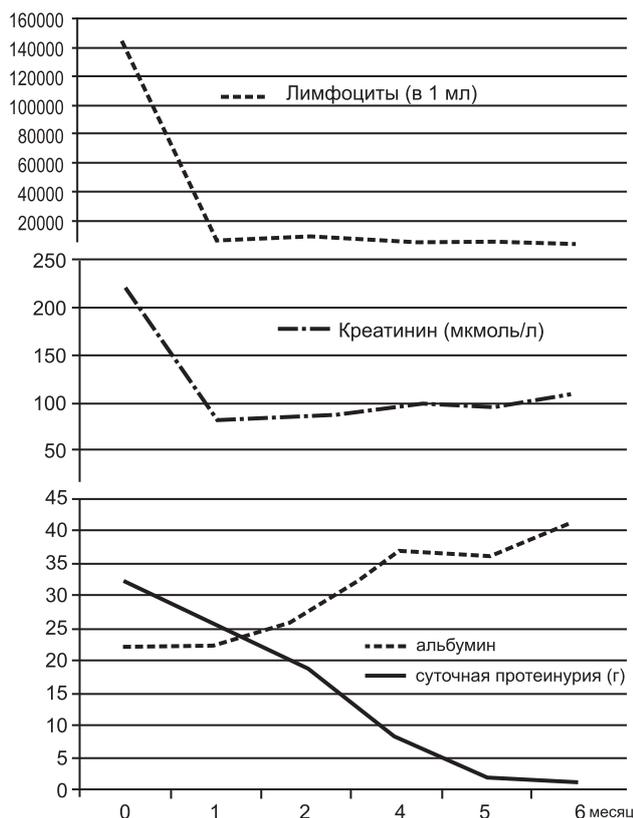


Рис. 2. Динамика показателей числа лимфоцитов (клеток/мл), креатинина (мкмоль/л), суточной потери белка (г/сут), альбумина (г/л) с начала курса ритуксимаба.

ОБСУЖДЕНИЕ

Понятие паранеопластической гломерулопатии было введено в 1922 г. J. Galloway, описавшим пациента с лимфомой Ходжкина, осложнившейся протеинурией. В современном понимании концепция паранеопластической гломерулопатии пришла от Р.М. Ronco, отметившего, что манифестация паранеопластического синдрома не связана непосредственно с бурным ростом опухоли, инвазией или метастазами ее в почку, а вызывается секрецией опухолевыми клетками гормонов, факторов роста, цитокинов, опухолевого антигена [6]. Классическими критериями паранеопластической гломерулопатии считаются: 1) существование хронологической связи между диагнозом гломерулярного синдрома и опухоли; 2) параллельная эволюция опухоли и синдрома достигнутой специфической цитотоксической терапией; 3) существование патогенетической связи между гломерулопатией и опухолью (например, продукция опухолью Mlg, криоглобулинов, «фактора проницаемости») [6, 10, 31]. На практике до 50% случаев паранеопластического НС опережает проявления опухоли, нередко способствуя ее выявлению; не всегда отмечается параллелизм между рецидивами опухоли и почечным синдромом, также

не всегда удается установить молекулярную связь между опухолью и почечным поражением.

Длительное время публикации по почечным осложнениям ХЛЛ были представлены описанием единичных случаев. Первая самая большая серия, включившая 13 пациентов, была представлена В. Moulin и соавт. в 1992 году [7]. В 2015 г. было опубликовано исследование А.Л. Poitou-Verkinder и соавт. из Франции и работа Р. Strati и соавт. из клиники Мэйо, представивших серии из 15 и 49 пациентов соответственно [3, 4].

К настоящему моменту суммарно в литературе имеется описание около 130 пациентов с почечными поражениями, ассоциированными с ХЛЛ, которым выполнялась нефробиопсия в связи НС или неясной почечной дисфункцией. Из этих пациентов у 104 диагностированы гломерулярные поражения, а у 26 – тубулоинтерстициальные (лимфоидная инфильтрация без гломерулопатии, тубулоинтерстициальный нефрит).

В таблице суммированы случаи гломерулярных поражений, описанных в литературе как клинические случаи, серии или упомянутые в обзорах [3–9, 12–30].

Как следует из таблицы, пациенты с ХЛЛ являются гетерогенными по характеру почечного поражения. Из гломерулопатий наиболее часто встречается МБПГН (36%), за которым следует БМИ (16%) и мембранозная нефропатия (14%). Остальные случаи представлены другими формами пролиферативных гломерулонефритов, ФСГС,

Таблица

Спектр гломерулярных поражений, ассоциированных с хроническим лимфолейкозом/лимфомой из малых лимфоцитов [3–9, 12–30]

Варианты гломерулопатий по результатам морфологического исследования	Количество пациентов, n (%)
Мембраннопролиферативный гломерулонефрит	37 (36)
Болезнь минимальных изменений	17 (16)
Мембранозная нефропатия	15 (14)
Фокально-сегментарный гломерулонефрит	7* (7)
Другие пролиферативные гломерулонефриты	12 (11)
Амилоидоз	11 (11)
Болезнь отложения моноклонального иммуноглобулина	3 (3)
Иммунотактоидный гломерулонефрит	8** (8)
Фибриллярный гломерулонефрит	4** (4)
Неклассифицируемые изменения	2 (2)
Всего	104 (100)

*Вместе с описываемым пациентом; **случаи, классифицированные до ультратрунструктурного исследования как другие морфологические формы гломерулонефритов.

AL-/АН-амилоидозом, болезнью отложения моноклонального иммуноглобулина (преимущественно легких цепей).

Связь гломерулопатии с ХЛЛ наиболее убедительно удается подтвердить, когда появляется В-клон, секретирующий криоглобулины (криоглобулинемия I или II типа) или некриопреципитирующий Mlg (интактный или фрагменты в виде свободных цепей). Повреждение клубочков может вызываться прямым депонированием Mlg (пролиферативный ГН с депозитами моноклонального IgG, иммунотактоидный ГН, AL-/АН-амилоидоз, болезнь депонирования Mlg), моноклонального криоглобулина (криоглобулинемический ГН) или другими, непрямыми путями (МБПГН без депозитов Mlg и криоглобулинов, опосредованный дисрегуляцией альтернативного пути комплемента).

Использование световой, иммунофлюоресцентной, электронной микроскопии и клинико-лабораторных показателей позволяет диагностировать следующие клинико-морфологические варианты МБПГН, ассоциированного с ХЛЛ: 1) криоглобулинемический ГН; 2) пролиферативный ГН с депозитами моноклонального иммуноглобулина IgG1; 3) иммунотактоидный ГН с моноклональными IgG-депозитами; 4) фибриллярный ГН, преимущественно с поликлональными IgG-депозитами; 5) С3-гломерулонефрит [3, 4, 6, 13, 15].

Следует отметить, что у пациентов с депозитами Mlg в клубочках (по результатам иммунофлюоресценции) Mlg в сыворотке (методом иммунофиксации) выявляется не у всех, но часто обнаруживается нарушенное соотношение свободных цепей к:λ.

Гломерулярные поражения, связанные с криоглобулинами, вызываются иммунными комплексами или присоединением моноклонального криоглобулина к местному или внешнему, осевшему ранее антигену *in situ*, с последующей активацией комплемента. Криоглобулинемический МБПГН имеет некоторые морфологические особенности: наличие внутрикапиллярных тромбов, состоящих из преципитатов криоглобулинов и имеющих вид микротрубочатых структур при электронной микроскопии; массивная инфильтрация клубочков макрофагами; васкулиты артерий мелкого и среднего калибра [29].

Иммунотактоидный ГН – редкая форма ГН, однако в ассоциация с ХЛЛ встречается значительно чаще (8%), более того – преимущественно при ХЛЛ [30]. Диагноз устанавливается при элек-

тронной микроскопии; ультраструктурным признаком являются организованные депозиты в виде микротрубочек (в отсутствие криоглобулинемии). Микротубулярные депозиты монотипные, их интенсивность связана с количеством Mlg, секретируемого В-клеточным клоном (Mlg при иммунофиксации выявляется в 63–86%). Аналогичные микротубулярные образования находят в аппарате Гольджи злокачественных лимфоцитов. В отличие от криоглобулинового МБПГН для иммунотактоидного ГН не характерны макрофагальная инфильтрация, тромбы и сосудистые повреждения [4, 30].

Дисфункцию Т-лимфоцитов рассматривают в качестве причины развития БМИ/ФСГС, которые находят у части больных с ХЛЛ в отсутствие криоглобулинов и Mlg. Патогенез БМИ и ФСГС часто обсуждается вместе, как вариантов подоцитопатии, и, как в случае первичной БМИ/ФСГС, до конца не понят. Основной является гипотеза, что НС при БМИ/ФСГС является результатом Т-клеточной дисфункции с последующей продукцией цитокинов, нарушающих проницаемость клубочкового фильтра, в первую очередь, поражающих подоциты. Множество молекул являются кандидатом на роль фактора проницаемости, вызывающих дисфункцию подоцитов, включая лимфокины.

БМИ/ФСГС ассоциируется преимущественно с опухолями, исходящими из В-клеток (94,4%), в 1-ю очередь, с лимфомой Ходжкина (встречается у 1% больных), поэтому внимание исследователей сфокусировалось на этой болезни. Было показано, что уровень интерлейкина-13 при лимфоме Ходжкина повышен в несколько раз [10, 32]. Также обнаружено, что C-maf – индуцирующий белок, препятствующий взаимодействию нефрина с тирозинкиназой *fun*, что приводит к дезорганизации цитоскелета и слиянию ножек подоцитов, избирательно повышается в подоцитах и в клетках Березовского–Рид–Штернберга (клетки В-клеточного происхождения, гистологический признак лимфомы Ходжкина) только тех больных лимфомой, у кого диагностирована БМИ/ФСГС [31, 32]. Отсутствие эффекта от стандартной терапии НС при лимфоме Ходжкина и быстрый результат после начала специфического лечения опухоли являются сильным аргументом в пользу того, что злокачественные клетки продуцируют токсический фактор. Нарушения в продукции цитокинов находят и при неходжкинских лимфомах, включая ХЛЛ, также осложняющихся БМИ/ФСГС. Может показаться странным, что БМИ и ФСГС встре-

чаются в основном при В-клеточных опухолях, хотя все больше данных в пользу дисфункции Т-клеток [23, 31]. Однако следует учитывать, что В-клетки играют важную роль как иммунорегуляторные клетки, тесно взаимодействуют с Т-клетками, антиген-представляющими клетками, сами участвуют в процессинге и презентации антигена, секретируют цитокины. Злокачественные В-клетки могут продуцировать свой профиль цитокинов, поэтому сочетанная дисфункция Т-клеток и В-клеток может рассматриваться как основной фактор в патогенезе БМИ/ФСГС при В-клеточных опухолях [23, 31].

В литературе описано 17 случаев БМИ и 7 случаев ФСГС (вместе с нашим пациентом) при ХЛЛ/лимфоме из малых лимфоцитов [3–9, 11–15, 23, 33]. Низкая встречаемость ФСГС, по сравнению с БМИ, может быть связана с гиподиагностикой ФСГС, особенно если биопсия выполняется на ранних стадиях болезни. НС может предшествовать (за 3 мес) диагностике опухоли, появляться одновременно (50%) или в течении ХЛЛ.

В нашем случае тяжелый НС (протеинурия до 32 г/сут, альбумин 20 г/л, холестерин 9,8 ммоль/л, резистентные отеки степени анасарки) развился через 6 лет после диагноза ХЛЛ, на фоне прогрессирования опухоли. Нефробиопсия выявила ФСГС со склерозом 13% клубочков на фоне сосудистых изменений. Электронная микроскопия не выполнялась, так как при иммунофлюоресценции не было обнаружено депозитов Ig.

У пациента была получена полная ремиссия НС на фоне лечения ритуксимабом. Ритуксимаб – химерное моноклональное антитело, специфически связывающееся с CD20 на В-лимфоцитах, с доказанной эффективностью при ХЛЛ. Связывание ритуксимаба с CD20 на В-лимфоцитах вызывает лизис В-клеток. В литературе имеется описание клинических случаев эффективности ритуксимаба при резистентном ФСГС. Однако столь быстрый эффект терапии, направленной на В-клетки, полученный у нашего пациента, дает основание считать, что произошло восстановление функции подоцитов, поскольку прекратилась продукция злокачественными клетками нефротоксического циркулирующего цитокина.

Мембранозная нефропатия встречается при ХЛЛ/лимфоме из малых лимфоцитов в 15–19% случаев среди других гломерулопатий [7–9, 15–22, 34]. Паранеопластическая МН типично ассоциируется с солидными опухолями [10]. Следующие механизмы могут участвовать в развитии МН: 1) образование иммунных комплексов (ИК) *in*

situ, когда антитела образуются против опухолевого антигена (например ПСА), локализованного в субэпителиальном пространстве, или против подоцитарного антигена, идентичного или схожего с опухолевым; 2) способность опухолевых антигенов формировать циркулирующие ИК, оседающие затем в клубочках; 3) воздействие внешних факторов или нарушение иммунной функции, вызывающие параллельно опухоль и ГН [10, 31].

Эти же механизмы могут учитываться при МН, ассоциированной с ХЛЛ. Кроме того, развитию МН в этом случае могут способствовать усиление аутоиммунитета вследствие Т-клеточной дисрегуляции, гиперглобулинемия, цитокин-обусловленное повышение клубочковой проницаемости [34].

У части пациентов светооптически находят атипичную форму мембранозной нефропатии, а при ультраструктурном анализе – субэпителиальные депозиты, организованные в микротрубочки, или в других случаях – фибриллярные депозиты, соответствующие критериям иммунотактоидного или фибриллярного ГН [6, 7].

AL-/AN--амилоидоз встречается при ХЛЛ реже, чем можно было бы ожидать, учитывая, что до 35% больных ХЛЛ имеют нарушенное соотношение свободных легких цепей. Теоретическим объяснением может быть то, что количество свободных цепей обычно умеренное, и клон В-клеток при ХЛЛ чаще продуцирует kappa-цепи, которые менее амилоидогенные, чем lambda [25, 26]. Реже почечная патология проявляется признаками, характерными для болезни отложения Mlg (MIDD) или Randell-типа отложения Mlg [4, 7].

Острое повреждение почек (ОПП) – нередкое осложнение при ХЛЛ, встречается в 7,5% на момент диагноза и еще в 16,2% в течение болезни [35]. Патогенез ОПП может быть различным. Причиной, непосредственно связанной с ХЛЛ, является инфильтрация паренхимы опухолевыми лимфоцитами, которая при обычном морфологическом исследовании имеет много общего с острым тубулоинтерстициальным нефритом (ОТИН) [4]. В пользу опухолевого инфильтрата свидетельствуют большие скопления малых, мономорфных лимфоцитов; диагноз подтверждается или исключается при иммуногистохимическом окрашивании на CD3, CD20, CD5 и CD23. Опухолевая инфильтрация в 44–90% случаев выявляется на аутопсии, однако при жизни чаще бессимптомна. Несмотря на то, что показаниями для нефробиопсии у описываемых больных с ХЛЛ, как уже отмечалось, были НС или неясная ОПП, в

литературе имеются менее двух десятков случаев, когда инфильтрация являлась главной причиной почечной патологии [3]. Другие потенциальные причины ОПП – контраст-индуцированная нефропатия (КИН); синдром лизиса опухоли, токсичность химиопрепаратов, обструкция мочеточников увеличенными лимфатическими узлами.

В нашем случае у пациента в период максимальной протеинурии (32 г/24 ч) отмечена ОПП II стадии (AKIN). Исследование нефробиоптата (биопсия, выполненная после восстановления почечной функции на фоне лечения ритуксимабом, но сохраняющимся НС), помимо ФСГС, показало наличие слабовыраженного диффузно-очагового интерстициального фиброза на фоне значительно утолщенных стенок артериол, артерий мелкого калибра и среднего калибра, что согласуется с диагнозом гипертонической болезни, а также признаки мультифокального острого повреждения канальцев в виде утраты эпителием щеточной каймы и частичного уплощения клеток, генез которого остался не вполне ясным. Предположительно острое повреждение эпителия канальцев могло быть вызвано массивной протеинурией в сочетании с редуцией кровотока (артериоло- и артериосклероз), что присутствовало у нашего пациента и с чем мы на практике нередко встречаемся. С другой стороны – повреждения могли быть спровоцированы ишемией почки, поскольку у пациента с предсуществующей редуцией кровотока нельзя исключить дополнительный фактор гиповолемии в период тяжелого и резистентного к диуретикам отека. Далее пациенту выполнялась МСКТ брюшной полости и грудной клетки с введением рентгеноконтрастного препарата (профилактика КИН проводилась в виде инфузии физраствора до и после исследования, приема ацетилцистеина), что, безусловно, могло быть причиной ОПП.

Стандартом терапии ХЛЛ у относительно молодых пациентов с хорошим соматическим статусом является режим FCR (флударабин, циклофосфан, ритуксимаб), который является наиболее эффективным, однако флударабин может оказывать выраженное иммуносупрессивное действие. Препарат на 40–60 % выводится почками, поэтому при снижении скорости клубочковой фильтрации противопоказан из-за усиления токсичности; оптимальным выбором терапии в таких случаях является схема BR (бендамустин + ритуксимаб). Для лиц преклонного возраста первой линией терапии является хлорамбуцил; используют также более эффективные без усиления токсичности

схемы Chl-R (хлорамбуцил + ритуксимаб) или FCR-Lite. По показаниям назначаются другие, основанные на ритуксимабе, режимы: R-HDMP (ритуксимаб + высокие дозы метиопреднизолона), R-CD (ритуксимаб, циклофосфан, дексаметазон/преднизолон), R-CD с добавлением винкристина и т.д.

По данным литературы, при МБПГН эффективными (с параллельной гематологической ремиссией и резолюцией НС) были режимы, содержащие алкилирующие препараты: R-CD (\pm винкристина), монотерапия хлорамбуцилом или хлорамбуцил + стероиды, Chl-R. Также отмечено, что при монотерапии ритуксимабом или сочетании ритуксимаба с кортикостероидами эффект наблюдался у меньшей части пациентов [3, 4, 7]. Всем пациентам назначались малосолевая диета, диуретики, и-АПФ.

У больных с ХЛЛ с БМИ использовались разные схемы лечения: ритуксимаб + преднизолон, монотерапия в виде обинтузумаба (гуманизированное моноклональное антитело к SD20) или хлорамбуцила, ритуксимаба, преднизолона [3, 4, 23]. Ремиссии НС были получены у всех больных, однако при монотерапии преднизолоном чаще, чем при специфической и комбинированной терапии, развивались рецидивы (77,8 и 25% соответственно) [23].

Полная ремиссия ФСГС, согласно предыдущим наблюдениям, отмечалась при комбинированной терапии по схеме FCR [5]. В нашем случае резолюция НС была получена при монотерапии ритуксимабом через 8 мес от начала лечения, на фоне нормализации числа лимфоцитов.

При лечении мембранозной нефропатии, ассоциированной с ХЛЛ, отмечено, что наиболее активным препаратом был флударабин, который в настоящее время рекомендован как препарат первой линии при этом заболевании [34].

В целом, единичные наблюдения и анализ всех опубликованных случаев свидетельствуют, что агрессивная химиотерапия является наиболее эффективной, чтобы индуцировать полную и продолжительную ремиссию НС, связанную с ХЛЛ [3–5, 7, 10, 21, 23, 34].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Для ХЛЛ характерен широкий спектр почечных поражений, и ФСГС – редкая форма гломерулопатии, ассоциируемая с этим видом опухоли. Развитие ФСГС при ХЛЛ не является случайностью, учитывая появление НС на фоне прогрессирования ХЛЛ. Параллельная регрессия опухоли

и НС на фоне терапии ритуксимабом, направленной на злокачественные клетки, является косвенным, но убедительным аргументом в пользу того, что секреция токсического фактора опухолевыми клетками может быть причиной дисфункции и повреждения подоцитов, а прекращение синтеза лимфокинов под действием препарата приводит к восстановлению функции подоцитов.

Нефробиопсия предоставляет важную информацию, особенно в случаях почечной патологии, протекающих с НС или ОПП, позволяющую исключить у больных с ХЛЛ потенциально токсическую и обычно неэффективную в этих случаях стандартную терапию гломерулонефритов и с учетом накопленного межнационального опыта провести в содружестве с гематологами специфическое лечение с оптимальным результатом.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Российские клинические рекомендации по диагностике и лечению лимфопролиферативных заболеваний. Под руководством проф. ИВ Поддубной, проф. ВГ Савченко. Медиа Медика, М., 2013; 108-118 [Rossii'skie klinicheskie rekomendacii po diagnostike i lecheniiu limfoproliferativny'kh zabolovanii'. Pod rukovodstvom prof. IV Poddubnoi', prof. VG Savchenko. M.: Media Medika, 2013; 108-118]
2. Радченко ВГ, Аниконова ЛИ, Полякова ВВ. Поражение почек при множественной миеломе и моноклональных гаммапатиях почечного значения (научный обзор). *Профилактическая и клин мед* 2014; 4 (53): 97-106 [Radchenko VG, Anikonova LI, Poliakova VV. Porazhenie почек pri mnozhestvennoi' mielome i monoclonal'ny'kh gammapatiiakh pochechnogo znachenii (nauchny'i' obzor). *Profilakticheskaia i klinicheskaia medicina* 2014; 4 (53): 97-106]
3. Strati P, Nasr SH, Leung N et al. Renal complications in chronic lymphocytic leukemia and monoclonal B-cell lymphocytosis: the Mayo Clinic experience. *Haematologica* 2015; 100(9). doi:10.3324/haematol.2015.128793
4. Poitou-Verkinder AL, Francois A, Drieux F et al. The spectrum of kidney pathology in B-cell chronic lymphocytic leukemia / small lymphocytic lymphoma: a 25-year multicenter experience. *PLoS One* 2015; 10 (3): e0119156. doi:10.1371/journal.pone.0119156
5. Arampatzis S, Giannakoulas N, Liakopoulos V et al. Simultaneous clinical resolution of focal segmental glomerulosclerosis associated with chronic lymphocytic leukaemia treated with fludarabine, cyclophosphamide and rituximab. *BMC Nephrol* 2011; 12:33
6. Ronco PM. Nephrology Forum: Paraneoplastic glomerulopathies: new insights into an old entity. *Kidney Int* 1999; 56: 355-377
7. Moulin B, Ronco PM, Mougenot B et al. Glomerulonephritis in chronic lymphocytic leukemia and related B-cell lymphoma. *Kidney Int* 1992; 42:127-135
8. Kowalewska J, Nicosia RF, Smith KD et al. Patterns of glomerular injury in kidneys infiltrated by lymphoplasmacytic neoplasms. *Hum Pathol* 2011; 42(6):896-903. doi: 10.1016/j.humpath.2010.09.009
9. Da'as N, Polliack A, Cohen Y et al. Kidney involvement and renal manifestations in non-Hodgkin's lymphoma and lymphocytic leukemia: a retrospective study in 700 patients. *Eur J Hematol* 2001; 67:158-164
10. Latcha S, Sechan SV. Paraneoplastic Glomerulopathy. In: Finkel KW, Howard SC, eds. *Renal Disease in Cancer Patients*, 1st ed. Academic Press, New York, 2013; 209-249
11. Eagen JW, Lewis EJ. Glomerulopathies of neoplasia. *Kidney Int* 1977; 11:297-306
12. Alpers CE, Cotran RS. Neoplasia and glomerular injury. *Kidney Int* 1986; 30:465-473
13. Moulin B, Chantrel F, Petitjean P et al. Chronic lymphoproliferative disorders and glomerular diseases: Review of the literature and pathophysiologic considerations. *J Nephrol* 1995; 8:20-26
14. Seney FD, Federgreen WR, Stein H et al. A review of nephrotic syndrome associated with chronic lymphocytic leukemia. *Arch Intern Med* 1986; 146:137-141
15. Touchard G, Preud'homme JL, Aucouturier P et al. Nephrotic syndrome associated with chronic lymphocytic leukemia: An immunological and pathological study. *Clin Nephrol* 1989; 31:107-116
16. Cameron S, Ogg CS. Nephrotic syndrome in chronic lymphatic leukaemia. *Br Med J* 1974; 4:164
17. Ziakas PD, Giannouli S, Psimenou E et al. Membranous glomerulonephritis in chronic lymphocytic leukemia. *Am J Hematol* 2004; 76(3):271-274
18. Row PG, Cameron JS, Turner DR et al. Membranous nephropathy. Long-term follow up and association with neoplasia. *Q J Med* 1975; 44:207-239
19. White CA, Dillman RO, Royston I. Membranous nephropathy associated with an unusual phenotype of chronic lymphocytic leukemia. *Cancer* 1983; 52:2253-2255
20. Eisterer W, Neyer U, Hilbe W, et al. Effect of cyclosporin A in a patient with refractory nephrotic syndrome associated with B chronic lymphocytic leukemia. *Nephron* 1996; 72: 468-471
21. Butty H, Asfoura J, Cortese F et al. Chronic lymphocytic leukemia-associated membranous glomerulopathy: remission with fludarabine. *Am J Kidney Dis* 1999; 33:E8
22. Abdel-Raheem MM, Jamil MG, Potti A et al. Fludarabine therapy in chronic lymphocytic leukemia associated severe nephrotic syndrome. *Hematologica* 2000; 85(11): 1224-1225
23. Kofman T, Zhang SY, Copie-Bergman C et al. Minimal Change Nephrotic Syndrome Associated With Non-Hodgkin Lymphoid Disorders. *Medicine* 2014;93:350-358 DOI: 10.1097/MD.0000000000000206
24. Dabbs DJ, Striker LM, Mignon F et al. Glomerular lesions in lymphomas and leukemias. *Am J Med* 1986; 80:63-70. PMID: 3510541
25. Sanchorawala V, Blanchard E, Seldin DC et al. AL amyloidosis associated with B-cell lymphoproliferative disorders: frequency and treatment outcomes. *Am J Hematol* 2006; 81:692-695. PMID: 16795060
26. Dou X, Hu H, Ju Y et al. Systemic amyloidosis associated with chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma. *Am J Hematol* 2013; 88: 375-378. doi: 10.1186/1746-1596-6-99
27. Sethi S, Fervenza FC, Zhang YZ et al. Proliferative Glomerulonephritis secondary to dysfunction of the alternative pathway of complement. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011; 6(5):1009-1017
28. Barbour SJ, Beaulieu MC, Zalunardo NY et al. Proliferative glomerulonephritis with monoclonal IgG deposits secondary to chronic lymphocytic leukemia. Report of two cases. *Nephrol Dial Transplant* 2011; 26(8):2712-2714
29. Козловская ЛВ, Гордовская НБ, Коротчаева ЮВ. Гломерулонефрит при HBV-, HCV-инфекциях, включая гломерулонефрит при криоглобулинемическом васкулите. В: Шилов ЕМ, Смирнов АВ, Козловская ЛВ. *Нефрология. ГЭОТАР-Медиа, М., 2016* [Kozlovskaja LV, Gordovskaia NB, Korotchaeva IUV. Glomerulonefrit pri HBV-, HCV-infekciiakh, vcluchaia glomerulonefrit pri krioglobulinemicheskom vaskulite. V: Shilov EM, Smirnov AV, Kozlovskaja NL. *Nefrologiia. GE'OTAR-Media, M., 2016*]
30. Leung N, Nasr S. Myeloma-related Kidney Disease. *Advances in Chronic Kidney Disease* 2014; 2(1): 36-41
31. Jhaveri KD, Shah HH, Patel C et al. Glomerular Diseases Associated With Cancer, Chemotherapy, and Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Advances in Chronic Kidney Disease* 2014; 21(1):48-55. doi.org/10.1053/j.ackd.2013.08.003
32. Kuppers R, Schwering I, Brauning A et al. Biology of Hodgkin's lymphoma. *Ann Oncol* 2002; 13 (suppl 1):11-18

33. Dabbs DJ, Striker LM, Mignon F et al. Glomerular lesions in lymphomas and leukemias. *Am J Med* 1986; 80:63–70

34. Rocca AR, Giannakakis C, Serriello I et al. Fludarabine in Chronic Lymphocytic Leukemia with Membranous Nephropathy. *Renal Failure* 2013; 35(2): 282–285

35. Shanafelt TD, Rabe KG, Hanson CA, et al. Renal disease in patients with chronic lymphocytic leukemia (CLL). *Blood* 2013; 122(21):abstr.

Сведения об авторах:

Аниконова Людмила Ивановна, к.м.н., доцент
195067, Санкт-Петербург, Пискаревский пр., д. 47. Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова, кафедра внутренних болезней и нефрологии. Тел.: +7(921) 963-99-22; e-mail: anikonovasp@mail.ru

Associate prof. Liudmila I. Anikonova MD PhD
Affiliations: 195067, Russia, St. Petersburg, Piskarevskij prospect, 47 North-western State Medical University named after I.I.Mechnikov department of internal diseases and nephrology. Phone +7(921) 963-99-22; E-mail: anikonovasp@mail.ru

Ряснянский Владимир Юрьевич, к.м.н., доцент
195067, Санкт-Петербург, Пискаревский пр., д. 47. Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова, кафедра внутренних болезней и нефрологии. Тел.: (921) 908-42-47; e-mail: ryasn2006@rambler.ru

Associate prof. Vladimir Iu. Ryasnyanskiy MD, PhD
Affiliations 195067, Russia, St. Petersburg, Piskarevskij prospect, 47 North-western State Medical University named after I.I.Mechnikov department of internal diseases and nephrology. Phone +7(921) 908-42-47; E-mail: ryasn2006@rambler.ru

Воробьева Ольга Алексеевна, к.м.н.

192283, Санкт-Петербург, ул. Олеко Дундича, д. 8, корп. 2. ООО «Национальный центр клинической морфологической диагностики», нефропатолог. Тел.: (812) 244-02-50; e-mail: olgavor1970@yahoo.com

Olga A. Vorobyeva MD PhD

Affiliations 192283, Russia St. Petersburg Oleko Dundich str. 8 cor. 2 National center of clinical and morphological diagnostics. Phone (812) 244-02-50; E-mail: olgavor1970@yahoo.com

Макарьева Екатерина Юрьевна

195067, Санкт-Петербург, Пискаревский пр., д. 47. Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова, больничный ординатор отделения диализа № 2 кафедры внутренних болезней и нефрологии. Тел.: +7 (952) 269-10-44

Ekaterina U. Makaryeva MD

Affiliations 195067, Russia, St. Petersburg, Piskarevskij prospect, 47 North-western State Medical University named after I.I.Mechnikov department of internal diseases and nephrology division of dialysis №2 Phone +7 (952) 269-10-44

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила в редакцию: 30.04.2016 г.
Принята в печать: 12.09.2016 г.