

КЛИНИКА, ДИАГНОСТИКА  
И ЛЕЧЕНИЕ ЛИМФОИДНЫХ  
ОПУХОЛЕЙ

## Новые аспекты патофизиологии и патоморфологии поражений почек при злокачественных опухолях

**Б.Т. Джумабаева, Л.С. Бирюкова**

ФГБУ «Гематологический научный центр» Минздрава России, Новый Зыковский пр-д, д. 4а, Москва, Российская Федерация, 125167

### РЕФЕРАТ

Поражение клубочков почек при злокачественных опухолях встречается редко и носит морфологически гетерогенный характер. Патоморфологическая взаимосвязь между опухолью и гломерулопатией не достаточно ясна. Тем не менее, за последние десятилетия стали известны некоторые молекулярные механизмы паранеопластических гломерулопатий и патоморфологические особенности поражения почек при солидных опухолях, злокачественных лимфо- и миелопролиферативных заболеваниях.

**Ключевые слова:** мембранозная нефропатия, иммунотактоидная гломерулопатия, гломерулопатия с минимальными изменениями, фибриллярный гломерулонефрит, почечная недостаточность, анти-PLA2R1-антитело, белок c-mip.

**Получено:** 19 марта 2015 г.

**Принято в печать:** 23 октября 2015 г.

*Для переписки:* Болдукиз Толгонбаевна Джумабаева, д-р мед. наук, Новый Зыковский пр-д, д. 4а, Москва, Российская Федерация, 125167; тел.: +7(495)613-24-68; e-mail: bola.blood@yandex.ru

*Для цитирования:* ДДжумабаева Б.Т., Бирюкова Л.С. Новые аспекты патофизиологии и патоморфологии поражений почек при злокачественных опухолях. Клиническая онкогематология. 2015;8(4):390–396.

DOI: 10.21320/2500-2139-2015-8-4-390-396

LYMPHOID  
MALIGNANCIES

## New Aspects of Pathophysiology and Pathomorphology of Renal Lesions in Malignant Tumors

**BT Dzhumabaeva, LS Biryukov**

Hematology Research Center under the Ministry of Health of the Russian Federation, 4a Novyi Zykovskii pr-d, Moscow, Russian Federation, 125167

### ABSTRACT

Glomerular injuries associated with malignancy are rare and they are morphologically heterogeneous. Although the pathophysiologic interrelations between a tumor and glomerulopathy are not clear, molecular mechanisms of paraneoplastic glomerulopathies and pathologic features of renal lesions in solid tumors, lymphoproliferative and myeloproliferative disorders have been discovered over recent decades.

**Keywords:** membranous nephropathy, immunotactoid glomerulopathy, minimal-change glomerulopathy, fibrillary glomerulonephritis, renal failure, anti-PLA2R1 antibody, c-mip protein.

**Received:** March 19, 2015

**Accepted:** October 23, 2015

*For correspondence:* Boldukyz Tolgonbaevna Dzhumabaeva, DSci, 4a Novyi Zykovskii pr-d, Moscow, Russian Federation, 125167; Tel.: +7(495)613-24-68; e-mail: bola.blood@yandex.ru

*For citation:* Dzhumabaeva BT, Biryukova LS. New Aspects of Pathophysiology and Pathomorphology of Renal Lesions in Malignant Tumors. Clinical oncohematology. 2015;8(4):390–396 (In Russ).

DOI: 10.21320/2500-2139-2015-8-4-390-396

### ВВЕДЕНИЕ

Поражение почек при различных злокачественных опухолях рассматривается в рамках вторичных нефропатий. Распространенность поражения почек у пациентов с опухолями оценивалась по материалам аутопсии или по результатам клинических исследований. По данным аутопсии, нефропатии при солидных опухолях

обнаруживаются в 34–50 % случаев, а при некоторых злокачественных лимфо-пролиферативных заболеваниях (ЛПЗ) — в 69–90 % [1–4]. По данным Н. Puolijoki и соавт. [5] и N. Sawyer и соавт. [6], частота нефропатий при опухолях колеблется в пределах 7–34 %, что, скорее всего, завышено, поскольку авторы использовали низкий оцениваемый порог протеинурии, а гематурию определяли с помощью качественного экспресс-теста.

Острая почечная недостаточность (ОПН) наблюдается в 0,9–23 % случаев [7]. Однако авторы отмечают, что ОПН наблюдается не во всех случаях поражения почек. В целом к настоящему времени нет четких данных о частоте поражения почек при различных злокачественных опухолях.

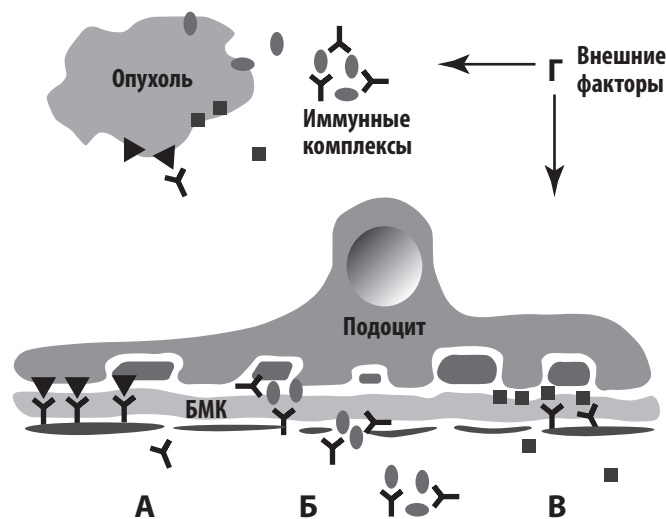
Патогенез поражения почек при опухолях остается неясным, хотя за последние десятилетия благодаря улучшению диагностики и описанию новых случаев стали известны некоторые молекулярные механизмы паранеопластических гломерулопатий. Настоящий обзор посвящен анализу новых аспектов в понимании патофизиологических и морфологических особенностей паранеопластических нефропатий.

### ПАРАНЕОПЛАСТИЧЕСКАЯ ГЛОМЕРУЛОПАТИЯ, СВЯЗАННАЯ СО ЗЛОКАЧЕСТВЕННОЙ ОПУХОЛЬЮ

Анализ данных литературы позволяет отметить взаимосвязь между гломерулопатиями и злокачественными опухолями. Так, выявлено, что у пациентов с гломерулопатиями чаще развиваются злокачественные опухоли. По данным J.C. Lee и соавт. [8], злокачественная опухоль почки диагностирована у 11 % из 101 взрослого пациента с нефротическим синдромом, наблюдавшихся в течение 10 лет. По данным регистра Дании, у пациентов с гломерулопатиями в течение 1 и 4 лет риск развития рака увеличивается в 2,4 и 3,5 раза по сравнению с общей популяцией. Однако тенденция к увеличению опухолевых заболеваний у пациентов, наблюдавшихся по поводу гломерулопатии, в течение 5 лет и более не отмечается [9]. В исследовании L. Jorgensen и соавт. показана взаимосвязь между альбуминурией и развитием злокачественной опухоли [10]. Авторы описывают рост риска рака мочевого пузыря и легкого (в 8,3 и 5,4 раза соответственно) у пациентов с альбуминурией и высоким уровнем креатинина. Кроме того, при опухолях отмечается высокая частота мембранозного гломерулонефрита (34 %) и гломерулопатии с минимальными изменениями (24 %) [11]. Мембранозная нефропатия (МН) наиболее часто связана с солидными опухолями, включая рак легкого, желудка, тонкой и толстой кишки, простаты [12–15]. В литературе первые сообщения о взаимосвязи злокачественной опухоли и МН появились в 1966 г. [8]. При злокачественных опухолях МН встречается в 6–22 % случаев [14] и наиболее часто обнаруживается в период ее прогрессирования [12, 16].

Механизм взаимосвязи опухоли и МН неясен [13, 17]. Существует мнение, что опухолевые антигены или эпитопы вместе с противоопухолевыми антителами образуют иммунные комплексы (рис. 1, А) [18], которые первоначально формируются субэндотелиально, а затем перестраиваются в субэпителиальном пространстве (рис. 1, Б). Таким образом, опухолевые антигены меняются в размере, реактивируются и соединяются с антителами в поздней стадии (рис. 1, В). Внешние факторы (рис. 1, Г), такие как вирусная инфекция, при измененной иммунной системе могут служить причиной прогрессии злокачественной опухоли и МН. Однако эти предположения требуют подтверждения в условиях эксперимента на моделях опухолей.

Недавно сделано несколько заявлений, проливающих свет на понимание патофизиологии МН и позволяющих



**Рис. 1.** Механизм формирования мембранозной нефропатии при солидной опухоли [18]  
БМК — базальная мембрана клубочков.

**Fig. 1.** Mechanism of development of membranous nephropathy associated with solid tumors [18]  
БМК — glomerular basal membrane.

более определенно выделить различия между идиопатической и опухоль-ассоциированной МН. При идиопатической нефропатии методом иммунофлюоресценции и электронной микроскопии обнаружены субэпителиально расположенные иммунные депозиты, состоящие из IgG4. Кроме того, при первичной МН в 70–80 % наблюдений обнаружены циркулирующие антитела к трансмембранному гликопротеиду — рецептору фосфолипазы А2 (phospholipase A2 receptor, PLA2R). PLA2R первоначально идентифицирован как рецептор и был обнаружен в цитоплазме и мембране подоцитов [18]. Значение PLA2R в подоцитах до конца не определено, хотя известно, что антиген PLA2R1 и анти-PLA2R1-антитело образуют иммунные комплексы, которые откладываются под базальной мембраной субэпителиально и запускают активацию комплемента и гиперпродукцию ряда белков базальной мембраны, включая коллаген IV и ламинин. Эти изменения приводят к перестройке базальной мембраны и нарушению ее функций [18, 19]. Отмечено также, что наличие циркулирующих антител к PLA2R тесно связано с выраженностью клинических проявлений заболевания. Для паранеопластической МН характерна позитивность по IgG1 и IgG2 [20]. Значение PLA2R при опухолевых заболеваниях недостаточно изучено. W. Qin и соавт. [21] в своих исследованиях выявили, что у 3 из 10 пациентов с МН, связанной с солидной опухолью, также определялись анти-PLA2R1-антитела. Несмотря на хирургическое удаление опухоли, у всех 3 пациентов отмечались персистенция и рецидив протеинурии. D. Vindrieux и соавт. [22] в своих исследованиях показали роль PLA2R в подавлении роста опухоли молочной железы через онкоген-опосредованный апоптоз посредством сигнального пути Jak2. В связи с этим в каждом случае необходим комплексный анализ полученных данных. Очень важно учитывать клеточность в инфильтрате клубочков, т. е. необходим подсчет мезангиальных, эндоплазматических клеток и лейкоцитов в просвете капилляров, под эндотелиальными клетками или в мезангии. Обнаружение

повышенной клеточности (> 8 клеток) увеличивает вероятность наличия злокачественной опухоли у пациента с МН (чувствительность 92 %, специфичность 75 %) [12].

Таким образом, при МН обязательно исследование на антиген PLA2R1, антитела к нему подклассов IgG и определение количества клеток в инфильтрате клубочков. Поиск злокачественной опухоли обязателен у пациентов старшей возрастной группы с впервые диагностированной МН. В случае отсутствия депозитов с анти-PLA2R1-антителами и при наличии депозитов с IgG2, IgG1 необходимо дополнительное исследование на наличие опухоли, а также изучение наследственных факторов риска с учетом пола, возраста, наличия вредных привычек (курение). В комплекс обследований обычно включается компьютерная томография, колоноскопия, маммография, исследование онкомаркеров. Если даже на начальных этапах обследования злокачественная опухоль не обнаружена, пациенты с МН должны наблюдаться в группе повышенного риска.

#### ПОРАЖЕНИЕ ПОЧЕК ПРИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ ЛИМФОПРОЛИФЕРАТИВНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ

Повреждения почек при неходжкинских лимфомах (НХЛ) наблюдаются у 10–14 % пациентов [7, 22]. По данным одних авторов, из ЛПЗ наиболее часто с вовлечением почек протекает хронический лимфолейкоз (ХЛЛ)/лимфома из малых лимфоцитов (40 %), а диффузная В-крупноклеточная (ДВКЛ) и НК/Т-клеточная лимфома — в 2 раза реже (20 %) [23]. В то же время, по данным других авторов, гломерулопатия чаще обнаруживается при ДВКЛ (36,2 %), несколько реже при НК/Т-клеточной лимфоме (11 %) и редко при ХЛЛ (3,7 %) [24]. Таким образом, литературные данные о частоте поражения почек при различных вариантах злокачественных опухолей лимфоидной ткани весьма противоречивы, что связано чаще всего с малым числом наблюдений.

Исследования последних десятилетий позволили определить широкий спектр поражений почек при ЛПЗ, включая лимфоидную инфильтрацию паренхимы органа, повреждение клубочков и канальцев [14, 25–27]. Известно, что в 40 % случаев у пациентов с НХЛ наблюдаются экстранодальные поражения [28]. Наиболее часто встречаются лимфомы ЖКТ (36 %), ЛОР-органов (20 %), реже — первичные поражения яичников, простаты, яичек, слезных желез, мочевого пузыря, плевры, почек (около 0,5–1 %) [29]. Вопрос о выделении первичных лимфом почек остается спорным [30]. В качестве главного аргумента против существования первичной лимфомы почек приводятся данные об отсутствии лимфоидной ткани в нормальной почечной паренхиме и ее чрезвычайная редкость. Быстрая диссеминация процесса, как правило приводящая к фатальному исходу, ставит под сомнение первичный характер лимфоидной инфильтрации почек. Однако некоторые авторы полагают, что лимфома может развиваться из почечных лимфатических протоков или очагов воспаления, протекающих с вовлечением лимфоцитов, и считают правомочным существование первичной лимфомы почек [20, 30].

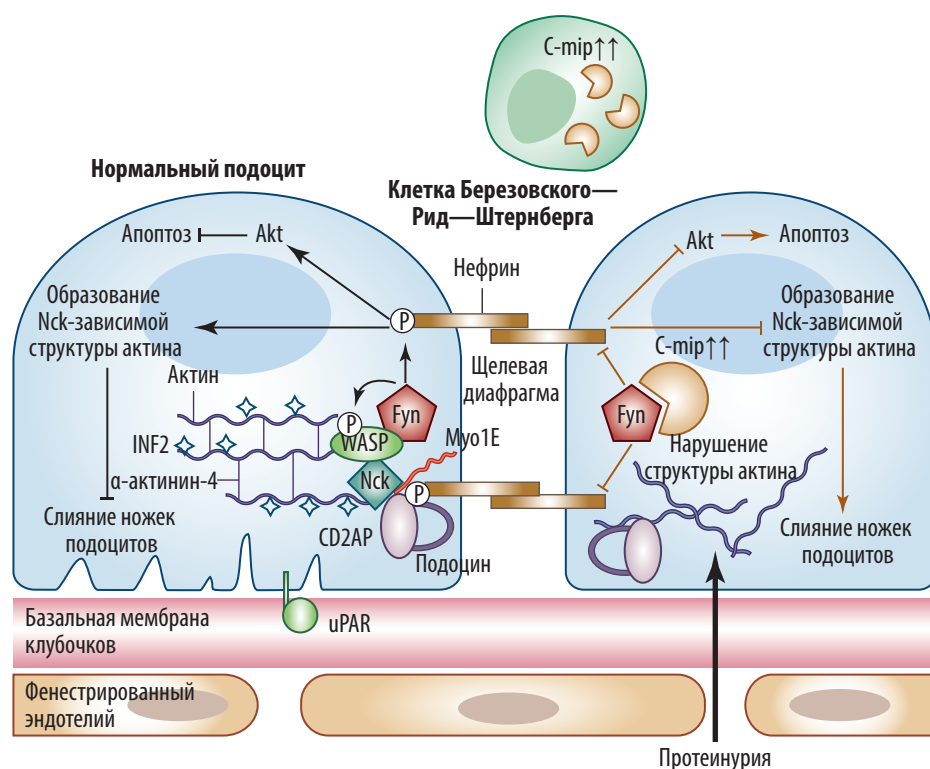
Клинически первичная лимфома почек проявляется дисфункцией органа и развитием ОПН. M.L. Malbaine и соавт. [29] описали развитие ОПН в дебюте заболевания у 9 больных с первичной экстранодальной НХЛ почки.

Клинически во всех случаях было обнаружено увеличение в размере обеих почек при отсутствии признаков обструкции мочевых путей. Кроме того, не было отмечено вовлечения в опухолевый процесс лимфатических узлов и других органов и систем. Диагноз был подтвержден пункционной биопсией почек. L.D. Tgiong и соавт. [31] описали клинико-морфологическую картину первичной лимфомы почки у 51 пациента. Лимфоидная инфильтрация почек наблюдалась у всех больных, но только у 15 отмечено развитие ОПН. Следовательно, симптомы ОПН определяются не во всех случаях первичной лимфомы почек.

Лимфоидная инфильтрация почек при ЛПЗ может наблюдаться на любом этапе течения опухоли: в дебюте, при прогрессировании, рецидиве [25, 32]. E. O'Riordan и соавт. [30] описали 10 случаев Т-клеточной лимфомы, связанной с почечной недостаточностью, обусловленной лимфоидной инфильтрацией почек. В предыдущих работах нами также показано развитие почечной недостаточности у 3 больных ХЛЛ [33]. В описанных нами наблюдениях в почках имела место сочетанная диффузная опухолевая лимфоидная и нелимфоидная (рак) пролиферация.

Особое внимание в последние десятилетия уделяется паранеопластической гломерулопатии при НХЛ. Однако в литературе встречаются описания только отдельных наблюдений или небольших групп больных. Многоцентровые исследования отсутствуют [23, 34, 35]. Отмечается, что поражение клубочков почек преимущественно наблюдается при лимфатических опухолях В-клеточной природы. Наиболее часто встречается сочетание НХЛ с мембранозным и мезангиопролиферативным гломерулонефритом (ГН) [36], реже — с мезангиокапиллярным ГН, болезнью минимальных изменений, иммунотактоидной гломерулопатией, фибриллярным ГН и фокально-сегментарным гломерулосклерозом [37–39]. Важное значение в генезе ГН при НХЛ имеет секреция В-лимфоидными клетками моноклонального иммуноглобулина, легких цепей иммуноглобулинов, криоглобулина [37]. В подобных ситуациях в клубочковых структурах и канальцах формируются депозиты. Если депозиты состоят из моноклональных иммуноглобулинов, заболевание именуется болезнью моноклональных депозитов, если из моноклональных легких цепей — болезнью депозитов легких цепей, если из моноклональных депозитов из легких и тяжелых цепей — болезнью депозитов легких и тяжелых цепей или болезнью Рэнделла [40]. По данным некоторых авторов, криоглобулинемия при НХЛ определяется в 33 % случаев [40], при этом клинически очевидная гломерулопатия развивается у 20 % пациентов [41]. В тех же случаях, когда при лимфатических опухолях, протекающих с ГН, не определяется криоглобулин и не обнаруживаются моноклональные клубочковые депозиты, патоморфологическую взаимосвязь между ЛПЗ и гломерулопатией установить не представляется возможным [37, 42].

Болезнь с минимальными изменениями, или идиопатический нефротический синдром, составляет 0,4 % среди лимфатических опухолей [43, 44]. T. Kořtan и соавт. [45] описали 18 случаев нефропатии с минимальными изменениями у 13 992 проанализированных больных НХЛ. По данным авторов, нефропатия с минимальными изменениями наиболее часто ассоциируется с болезнью Вальденстрема (33,5 %), лимфомой из клеток марги-



**Рис. 2.** Патогенез болезни минимальных изменений при лимфоме Ходжкина [49]

**Fig. 2.** Pathogenesis of minimal-change lesions associated with Hodgkin's lymphoma [49]

нальной зоны (27,8 %), ХЛЛ (22,2 %) [45]. По данным других авторов, указанная нефропатия часто встречается при лимфоме Ходжкина (ЛХ) [46–48]. Описаны случаи гломерулопатии при множественной миеломе, лимфоме из клеток мантийной зоны и Т-клеточной периферической лимфоме [45].

Патогенез болезни с минимальными изменениями при лимфатических опухолях неясен. Основное нарушение при данной патологии сводится к снижению в базальной мембране содержания полианионов, что приводит к уменьшению отрицательного заряда в мембране. В результате ослабевают фильтрационный барьер для анионных молекул плазмы, которые начинают проникать сквозь мембрану в больших количествах. При этом из всех белков плазмы теряется в основном альбумин, поэтому для гломерулярной болезни с минимальными изменениями характерна «селективная» клубочковая протеинурия. Причина химических изменений в мембране, а также структурное изменение подоцитов неизвестны. Существует мнение о значении дисфункции Т-лимфоцитов и нарушения клеточного иммунного ответа при ЛХ. В частности, Т-лимфоциты секретируют фактор, приводящий к дезорганизации цитоскелета подоцитов [48]. Однако данная версия не подтверждена.

Недавно был выделен новый ген *c-maf*, который отвечает за активацию белка *c-miR* [49], имеющий патогенетическое значение в развитии болезни с минимальными изменениями при ЛХ [50]. В норме формирование цитоскелета подоцита происходит в результате взаимодействия тирозинкиназы Fyn с нефрином, а также с белком Вискотта—Олдрича (WASP) и Nck (рис. 2). Фосфорилированный нефрин взаимодействует с несколькими киназами (например, Akt) и обеспечивает жизнеспособность подоцитов. При ЛХ в клетках Березовского—Рид—Штернберга и в подоцитах увеличивается содержание белка *c-miR*, который блокирует процессы фосфорилирования и активации ряда белков. Так, например, он блокирует передачу сигналов и взаимодействие нефрина

с тирозинкиназой Fyn и тем самым подавляет процесс фосфорилирования нефрина. Кроме того, белок *c-miR* блокирует взаимодействие Fyn с WASP, Nck и нефрином, в результате чего происходит дезорганизация цитоскелета и сглаживаются ножки подоцитов [51].

Болезнь с минимальными изменениями клинически проявляется нефротическим синдромом и нередко сопровождается почечной недостаточностью. Протеинурия в большинстве случаев является «высокоселективной». В некоторых наблюдениях протеинурия может быть единственным симптомом в течение длительного времени, описаны случаи ее продолжительности 156 мес. [50]. Гематурия, гипертензия и азотемия нехарактерны. При световой микроскопии никаких изменений в паренхиме почек не обнаруживается, отсюда термин «минимальные изменения». При иммунофлюоресценции также не выявляются отложения иммуноглобулинов и комплемента. Только при электронной микроскопии обнаруживаются изменения ножек подоцитов в виде слияния или укорочения.

Нефротический синдром при болезни с минимальными изменениями в 50 % случаев характеризуется рефрактерностью к кортикостероидным препаратам и терапии циклофосфамидом [50]. В то же время современные программы химиотерапии ЛХ позволяют получить ремиссии основного заболевания и купировать нефротический синдром даже в тех случаях, когда программы лечения не содержат кортикостероиды. Рецидив нефротического синдрома обычно совпадает с рецидивом гематологической опухоли, т. е. развиваются одновременно и могут регрессировать при специфической противоопухолевой терапии. Сравнительная оценка выживаемости в группах с и без болезни с минимальными изменениями при ЛХ не проводилась.

Иммунотактоидная гломерулопатия (ИТГП) — одно из редких заболеваний клубочков почек. В 1976 г. R.E. Randall и соавт. впервые описали ИТГП как атипичную форму МН и мезангиопролиферативного ГН [52]. Заболевание опи-

сано как вариант болезни моноклональных депозитов, при котором определяются депозиты со структурно измененными гранулами и микротрубочками, располагающимися в лейкозных клетках и клубочках [52, 53]. При болезни моноклональных депозитов они обнаруживаются только в базальной мембране канальцев. ИТГП часто сочетается с гематологическими злокачественными опухолями (38 % случаев), включая ХЛЛ (19 %), лимфоплазмочитарную лимфому (13 %), множественную миелому (13 %) [40]. S.H. Nasr и соавт. [40] описали 16 случаев ИТГП, для которой характерны протеинурия (100 %), микрогематурия (80 %), развитие нефротического синдрома (69 %), почечная недостаточность (50 %), а также секреция моноклонального IgM (63 %) и снижение уровня комплемента C3 (46 %). Морфологически ИТГП характеризуется образованием микротубулярных депозитов и повреждением клубочков. При электронной микроскопии в 69 % случаев микротубулярные депозиты состоят из легких цепей иммуноглобулинов, имеют в среднем диаметр  $33-43 \pm 10,3$  нм (диапазон 17–52 нм) [40, 54]. В течение 48 мес. в половине случаев на фоне иммуносупрессивной или химиотерапии восстанавливается функция почек, но у 33 % пациентов наблюдается ухудшение почечной функции, у 17 % — прогрессирование до терминальной стадии почечной недостаточности [40].

Фибриллярный ГН также принадлежит к редким почечным заболеваниям, характеризуется формированием организованных клубочковых депозитов. Патогенез заболевания не до конца ясен. Фибриллярный ГН может возникать первично как самостоятельное заболевание или на фоне ЛПЗ. Фибриллярный ГН и ИТГП имеет очень сходную клиническую картину, но различаются по своим электронно-микроскопическим характеристикам. В отличие от ИТГП фибриллярный ГН имеет плохой прогноз. A. Fogo и соавт. [55] проанализировали патоморфологическую картину у 26 больных с фибриллярным ГН и у 6 — с ИТГП. Фибриллярный ГН чаще наблюдался у женщин (женщины — 17 и мужчины — 9), средний возраст составлял  $50 \pm 2$  года. У всех пациентов наблюдалась протеинурия, больше чем в половине случаев — микрогематурия (у 16 из 26). В течение  $23 \pm 5$  мес. у 11 (44 %) из 25 пациентов развилась терминальная стадия болезни почек, 1 больной умер от почечной недостаточности. По данным светооптической микроскопии биоптата почки в 7 из 24 случаев обнаружена пролиферация с полулуниями [55]. Иммунофлюоресцентным методом определено интенсивное накопление IgG, слабое окрашивание C3, преимущественно в мезангии и базальной мембране клубочков (БМК). При электронной микроскопии выявлены субэндотелиально и трансмембранно расположенные депозиты. Диаметр фибрилл в среднем соответствовал  $14,0 \pm 0,5$  нм (диапазон 10,4–18,4 нм). Возраст больных с ИТГП (3 мужчины и 3 женщины) был старше  $62 \pm 2$  года и больше, чем при фибриллярном ГН. Во всех случаях наблюдалась протеинурия, у 2 больных — микрогематурия. Связь с гематологическими заболеваниями имела место у 4 пациентов. В подобных ситуациях определялась моноклональная протеинемия и плазмоклеточная пролиферация (3 больных). Не по ренальной причине умер 1 пациент. У остальных пациентов функция почек стабилизировалась в течение  $20 \pm 5$  мес. В образцах биоптатов почек обнаруживалась клеточная пролиферация собственных клеток (мезангиальных и эндотелиальных),

а также лейкоцитов в просвете капилляров, под эндотелиальными клетками или в мезангии. Кроме того, выявлялись изменения в БМК. Иммунофлюоресценция показала наличие IgG и слабое окрашивание C3 в БМК, несколько меньше в мезангии, гранулярного характера. Микротубулярные фибриллы имели диаметр в среднем  $43 \pm 10,3$  нм (диапазон 16,8–90,0 нм) [55].

Таким образом, фибриллярный ГН по сравнению с ИТГП чаще выявляется в молодой возрастной группе и ассоциируется с гематологическими опухолями, характеризуется развитием прогрессирующей почечной недостаточности и имеет плохой прогноз [54]. Клинические симптомы указанных заболеваний сходны, наблюдается протеинурия, гематурия, артериальная гипертензия, в течение 1–2 лет развивается прогрессирующая почечная недостаточность. При фибриллярном ГН почечная функция практически не восстанавливается. По гистологической картине и данным иммунофлюоресценции заболевания не отличаются. Диагноз устанавливается по электронно-микроскопической характеристике. При фибриллярном ГН фибриллы значительно меньше в диаметре (в среднем  $14,0 \pm 0,5$  нм), чем при ИТГП (в среднем  $43,0 \pm 10,3$  нм) [54].

Макроглобулинемия Вальденстрема (МВ) характеризуется образованием внутрикапиллярных депозитов, состоящих из IgM с или без криоглобулина. Описаны случаи развития при МВ ИТГП, не амилоидной гломерулопатии [56, 57], болезни депозитов легких цепей [58], мезангио-пролиферативного ГН в сочетании с криоглобулинемией [59]. Возможно сочетание МВ и AL-амилоидоза [60].

При МВ в редких случаях наряду с формированием внутрикапиллярных депозитов обнаруживается картина ГН с образованием внутрикапиллярных тромбозов [59, 60].

#### ПОРАЖЕНИЕ ПОЧЕК ПРИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ МИЕЛОПРОЛИФЕРАТИВНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ

При злокачественных миелолипролиферативных заболеваниях (МПЗ) гломерулопатия встречается редко. В 1999 г. впервые было представлено несколько случаев поражения почек при МПЗ [61]. Недавно S.M. Said и соавт. [62] описали у 11 пациентов с МПЗ развитие миелолипролиферативной гломерулопатии, которая морфологически характеризовалась комбинацией гиперклеточности в клубочках и формированием склероза в мезангии, фокально-сегментарным гломерулосклерозом и картиной тромботической микроангиопатии. Клинически во всех случаях наблюдались признаки почечной недостаточности.

#### ОБСУЖДЕНИЕ

Клинически очевидное поражение почек при солидных опухолях и злокачественных ЛПЗ наблюдается редко, а изменение размеров почек отмечается не всегда. Оценить характер и степень поражения почек по протеинурии, гематурии, а также по развитию нефротического синдрома и почечной недостаточности без исследования биоптата невозможно. Иногда при компьютерной томографии с контрастным усилением можно заподозрить наличие инфльтрации в почках. В любом случае при подозрении на поражение почек в сочетании с опухолями диагноз должен быть установлен на основании морфологического, имму-

нофлюоресцентного и электронно-микроскопического исследований биоптата почки. Как показано в настоящем обзоре, идентифицировать некоторые гломерулопатии, в частности болезни с минимальными изменениями, ИТГП, фибриллярный ГН, можно только на основании электронно-микроскопического исследования. ИТГП и фибриллярный ГН относятся к редким гломерулопатиям, клинические симптомы которых одинаковы. При фибриллярном ГН фибриллы значительно меньших размеров (в среднем  $14,0 \pm 0,5$  нм), чем при ИТГП (в среднем  $43,0 \pm 10,3$  нм) [54]. Идентификация этих заболеваний имеет принципиальное прогностическое значение.

Определен широкий спектр повреждений почек при В-клеточных ЛПЗ. Патофизиологическая взаимосвязь опухолей с поражением почек определяется, во-первых, появлением симптомов нефропатии одновременно с опухолью, или после ее диагностики, или при прогрессировании; во-вторых — обнаружением опухолевых антигенов и противоопухолевых антител в клубочковых депозитах [14, 17, 63]; в-третьих — восстановлением или улучшением функции почек после хирургического удаления солидной опухоли или химиотерапии [64]. Однако последнее положение спорно, т. к. существует мнение, что развитие нефропатии и почечной недостаточности в ассоциации с опухолью — прогностически неблагоприятный признак [21]. Для внесения ясности в этот вопрос необходимы дальнейшие исследования патоморфологических особенностей нефропатий, связанных с солидными опухолями и опухолями кроветворной и лимфоидной тканей.

#### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Исследования последних лет внесли некоторую ясность в понимание патофизиологии паранеопластической гломерулопатии. Обсуждается иммунокомплексный механизм мембранозной нефропатии при солидных опухолях. Особый акцент сделан на потенциальную эффективность новых биомаркеров, таких как антиген PLA2R1 и анти-PLA2R1-антитело, для диагностики МН. Среди онкогематологических заболеваний поражение почек наблюдается преимущественно при В-клеточных лимфоидных опухолях, протекающих с секрецией моноклональных иммуноглобулинов, криоглобулина, имеющих патогенетическое значение. Неясной остается роль Т-лимфоцитов в генезе поражения почек. Особое патофизиологическое значение придается гену *c-maf*, отвечающему за активацию белка *c-mir*, который играет ключевую роль в развитии болезни с минимальными изменениями при лимфомах. Паранеопластические гломерулопатии могут быть оптимальной моделью для дальнейших исследований.

#### КОНФЛИКТЫ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов.

#### ИСТОЧНИКИ ФИНАНСИРОВАНИЯ

Исследование не имело спонсорской поддержки.

#### ВКЛАД АВТОРОВ

Концепция и дизайн: Б.Т. Джумабаева.

Сбор и обработка данных: Б.Т. Джумабаева, Л.С. Бирюкова.

Анализ и интерпретация данных: Б.Т. Джумабаева, Л.С. Бирюкова.

Подготовка рукописи: Б.Т. Джумабаева, Л.С. Бирюкова.

Окончательное одобрение рукописи: Б.Т. Джумабаева, Л.С. Бирюкова.

#### ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Klein U, Dalla-Favera R. New insights into the pathogenesis of chronic lymphocytic leukemia. *Semin Cancer Biol.* 2010;20:377–83. doi: 10.1016/j.semcancer.2010.10.012.
2. Barcos M, Lane W, Gomez GA, et al. An autopsy study of 1206 acute and chronic leukemias (1958 to 1982). *Cancer.* 1987;60:827–37. doi: 10.1002/1097-0142(19870815)60:4<827::aid-cnrcr2820600419>3.0.co;2-a.
3. Norris HJ, Wiener J. The renal lesions in leukemia. *Am J Med Sci.* 1961;241:512–8. doi: 10.1097/0000441-196104000-00016.
4. Schwartz JB, Shamsuddin AM. The effects of leukemic infiltrates in various organs in chronic lymphocytic leukemia. *Hum Pathol.* 1981;12:432–40. doi: 10.1016/s0046-8177(81)80023-8.
5. Puolijoki H, Mustonen J, Pettersson E, et al. Proteinuria and haematuria are frequently present in patients with lung cancer. *Nephrol Dial Transplant.* 1989;4:947–50. doi: 10.1016/0169-5002(90)90194-q.
6. Sawyer N, Wadsworth J, Wijnen M, Gabriel R. Prevalence, concentration, and prognostic importance of proteinuria in patients with malignancies. *Br Med J. (Clin Res Ed)* 1988;296:1295–8. doi: 10.1136/bmj.296.6632.1295.
7. 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 Haematol.* 2001;67:158–64. doi: 10.1034/j.1600-0609.2001.5790493.x.
8. Lee JC, Yamauchi H, Hopper J Jr. The association of cancer and the nephrotic syndrome. *Ann Intern Med.* 1966;64:41–51. doi: 10.7326/0003-4819-64-1-41.
9. Birkeland SA, Storm HH. Glomerulonephritis and malignancy: A population-based analysis. *Kidney Int.* 2003;63:716–21. doi: 10.1046/j.1523-1755.2003.00771.x.
10. Jorgensen L, Heuch I, Jenssen T, Jacobsen BK. Association of albuminuria and cancer incidence. *J Am Soc Nephrol.* 2008;19:992–8. doi: 10.1681/asn.2007060712.
11. Eagen JW. Glomerulopathies of neoplasia. *Kidney Int.* 1977;11:297–303. doi: 10.1038/ki.1977.47.
12. Lefaucheur C, Stengel B, Nochy D, et al. GN-PROGRESS Study Group. Membranous nephropathy and cancer: Epidemiologic evidence and determinants of high-risk cancer association. *Kidney Int.* 2006;70:1510–7. doi: 10.1038/sj.ki.5001790.
13. Bacchetta J, Juillard L, Cochat P, Droz JP. Paraneoplastic glomerular diseases and malignancies. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2009;70:39–58. doi: 10.1016/j.critrevonc.2008.08.003.
14. Ronco PM. Paraneoplastic glomerulopathies: new insights into an old entity. *Kidney Int.* 1999;56:355–77. doi: 10.1046/j.1523-1755.1999.00548.x.
15. Bjorneklett R, Vikse BE, Svarstad E, et al. Long-term risk of cancer in membranous nephropathy patients. *Am J Kidney Dis.* 2007;50:396–403. doi: 10.1053/j.ajkd.2007.06.003.
16. Burstein DM, Korbet SM, Schwartz MM. Membranous glomerulonephritis and malignancy. *Am J Kidney Dis.* 1993;22:5–10. doi: 10.1016/s0272-6386(12)70160-9.
17. Alpers CE, Cotran RS. Neoplasia and glomerular injury. *Kidney Int.* 1986;30:465–73. doi: 10.1038/ki.1986.209.
18. Beck LH Jr. Membranous nephropathy and malignancy. *Semin Nephrol.* 2010;30:635–44. doi: 10.1016/j.semnephrol.2010.09.011.
19. Beck LH Jr, Bonegio RG, Lambeau G, et al. M-type phospholipase A2 receptor as target antigen in idiopathic membranous nephropathy. *N Engl J Med.* 2009;361:11–21. doi: 10.1056/nejmoa0810457.
20. Ohtani H, Wakui H, Komatsuda A, et al. Distribution of glomerular IgG subclass deposits in malignancy-associated membranous nephropathy. *Nephrol Dial Transplant.* 2004;19:574–9. doi: 10.1093/ndt/fgf616.
21. Qin W, Beck LH Jr, Zeng C, et al. Anti-phospholipase A2 receptor antibody in membranous nephropathy. *J Am Soc Nephrol.* 2011;22:1137–43. doi: 10.1681/asn.2010090967.
22. Vindrieux D, Augert A, Girard CA, et al. PLA2R1 mediates tumor suppression by activating JAK2. *Cancer Res.* 2013;73(20):6334–45. doi: 10.1158/0008-5472.can-13-0318.
23. Kowalewska J, Nicosia RF, Smith KD, et al. Patterns of glomerular injury in kidneys infiltrated by lymphoplasmacytic neoplasms. *Hum Pathol.* 2011;42:896–903. doi: 10.1016/j.humpath.2010.09.009.
24. Sun J, Yang Q, Lu Z, et al. Distribution of lymphoid neoplasms in China: analysis of 4,638 cases according to the World Health Organization classification. *Am J Clin Pathol.* 2012;138:429–34. doi: 10.1309/ajcp7yltqpusdq5c.
25. Cohen LJ, Rennke HG, Laubach JP, Humphreys BD. The spectrum of kidney involvement in lymphoma: a case report and review of the literature. *Am J Kidney Dis.* 2010;56:1191–6. doi: 10.1053/j.ajkd.2010.07.009.

26. Rault R, Holley JL, Banner BF, el-Shahawy M. Glomerulonephritis and non-Hodgkin's lymphoma: a report of two cases and review of the literature. *Am J Kidney Dis.* 1992;20:84–9. doi: 10.1016/s0272-6386(12)80323-4.
27. Stokes MB, Wood B, Alpers CE. Membranoproliferative glomerulonephritis associated with low-grade B cell lymphoma presenting in the kidney. *Clin Nephrol.* 2002;57:303–9. doi: 10.5414/cnp57303.
28. Канин В.С., Молостова В.З., Езерский Д.В. и др. Случай развития острой почечной недостаточности при лимфобластной лимфосаркоме. Проблемы гематологии и переливания крови. 1997;3:39–42. [Kanin VS, Molostova VZ, Ezerskii DV, et al. Case of acute renal failure associated with lymphoblast lymphosarcoma. *Problemy gematologii i perelivaniya krovi.* 1997;3:39–42. (In Russ)]
29. Malbrain ML, Lambrecht GT, Daelemans R, et al. Acute renal failure due to bilateral lymphomatous infiltrates. Primary extranodal non-Hodgkin's lymphoma of the kidney: does it really exist? *Clin Nephrol.* 1994;42:163–9.
30. O'Riordan E, Reeve R, Houghton JB, et al. Primary bilateral T-cell renal lymphoma presenting with sudden loss of renal function. *Nephrol Dial Transplant.* 2001;16:1487–9. doi: 10.1093/ndt/16.7.1487.
31. Truong LD, Soroka S, Sheth AV, et al. Primary renal lymphoma presenting as acute renal failure. *Am J Kidney Dis.* 1987;16:502–6. doi: 10.1016/s0272-6386(87)80077-x.
32. Джумабаева Б.Т., Бирюкова Л.С., Гемдзян Э.Г. и др. Опыт терапии хронического лейкоза, сопровождающегося почечной недостаточностью. *Терапевтический архив.* 2014;12:37–41. [Dzhumabaeva BT, Biryukova LS, Gemdzhan EG, et al. Experience of treatment of chronic leukemia accompanied with renal failure. *Terapevticheskii arkhiv.* 2014;12:37–41. (In Russ)]
33. Джумабаева Б.Т., Никитин Е.А., Капланская И.Б. и др. Хронический лимфолейкоз и рак почки: обзор литературы и собственные клинические наблюдения. *Клиническая онкогематология.* 2013;6(1):68–73. [Dzhumabaeva BT, Nikitin EA, Kaplanskaya IB, et al. Chronic lymphocytic leukemia and renal cancer: literature review and own clinical observations. *Clinical oncohematology.* 2013;6(1):68–73. (In Russ)]
34. Shi SF, Zhou FD, Zou WZ, Wang HY. Acute kidney injury and bilateral symmetrical enlargement of the kidneys as first presentation of B-cell lymphoblastic lymphoma. *Am J Kidney Dis.* 2012;60:1044–8. doi: 10.1053/j.ajkd.2012.05.023.
35. Yeo SC, Chuah KL, Lee HY, Liew A. An unusual case of glomerulonephritis in a patient with non-Hodgkin mucosal associated lymphoid tissue (MALT) B-cell lymphoma. *BMC Nephrol.* 2013;14:158. doi: 10.1186/1471-2369-14-158.
36. 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(3):468–71. doi: 10.1159/000188915.
37. Moulin B, Ronco PM, Mougnot B, et al. Glomerulonephritis in chronic lymphocytic leukemia and related B-cell lymphomas. *Kidney Int.* 1992;42(1):127–35. doi: 10.1038/ki.1992.270.
38. Mallouk A, Pham PT, Pham PC. Concurrent FSGS and Hodgkin's lymphoma: case report and literature review on the link between nephrotic glomerulopathies and hematological malignancies. *Clin Exp Nephrol.* 2006;10(4):284–9. doi: 10.1007/s10157-006-0437-4.
39. Hanada K, Shirai S, Ito T, et al. Three cases of nephrotic syndrome associated with hematological malignancies characterized by glomerular endocapillary proliferation and massive inflammatory cell infiltration. *Clin Nephrol.* 2014;81(4):277–82. doi: 10.5414/cn107744.
40. Nasr SH, Fidler ME, Cornell LD, et al. Immunotactoid glomerulopathy: clinicopathologic and proteomic study. *Nephrol. Dial Transplant.* 2012;27(11):4137–46. doi: 10.1093/ndt/gfs348.
41. Monti G, Galli M, Invernizzi F, et al. Cryoglobulinaemias: a multi-centre study of the early clinical and laboratory manifestations of primary and secondary disease. GISC. Italian Group for the Study of Cryoglobulinaemias. *QJM.* 1995;88:115–26.
42. Nasr SH, Markowitz GS, Stokes MB, et al. Proliferative glomerulonephritis with monoclonal IgG deposits: A distinct entity mimicking immune-complex glomerulonephritis. *Kidney Int.* 2004;65:85–96. doi: 10.1111/j.1523-1755.2004.00365.x.
43. Plager J, Stutzman L. Acute nephrotic syndrome as a manifestation of active Hodgkin's disease. Report of four cases and review of the literature. *Am J Med.* 1971;50:56–66. doi: 10.1016/0002-9343(71)90205-1.
44. Kramer P, Sizoo W, Twiss EE. Nephrotic syndrome in Hodgkin's disease. Report of five cases and review of the literature. *Nethrol J Med.* 1981;24:114–9.
45. Kofman T, Zhang SY, Copie-Bergman C. et al. Minimal change nephrotic syndrome associated with non-Hodgkin lymphoid disorders: a retrospective study of 18 cases. *Medicine.* 2014;93(24):350–8. doi: 10.1097/md.0000000000000206.
46. Audard V, Larousserie F, Grimbert P, et al. Minimal change nephrotic syndrome and classical Hodgkin's lymphoma: Report of 21 cases and review of the literature. *Kidney Int.* 2006;69:2251–60. doi: 10.1038/sj.ki.5000341.
47. Moorthy AV, Zimmerman SW, Burkholder PM. Nephrotic syndrome in Hodgkin's disease. Evidence for pathogenesis alternative to immune complex deposition. *Am J Med.* 1976;61:471–7. doi: 10.1016/0002-9343(76)90349-1.
48. Shalhoub RJ. Pathogenesis of lipid nephrosis: A disorder of T-cell function. *The Lancet.* 1974;2:556–60. doi: 10.1016/s0140-6736(74)91880-7.
49. Grimbert P, Valanciute A, Audard V, et al. Truncation of C-mip (Tc-mip), a new proximal signaling protein, induces c-maf Th2 transcription factor and cytoskeleton reorganization. *J Exp Med.* 2003;198:797–807. doi: 10.1084/jem.20030566.
50. Audard V, Zhang SY, Copie-Bergman C, et al. Occurrence of minimal change nephrotic syndrome in classical Hodgkin lymphoma is closely related to the induction of c-mip in Hodgkin-Reed Sternberg cells and podocytes. *Blood.* 2010;115:3756–62. doi: 10.1182/blood-2009-11-251132.
51. Zhang SY, Kamal M, Dahan K, et al. C-mip impairs podocyte proximal signaling and induces heavy proteinuria. *Sci Signal.* 2010;3:39. doi: 10.1126/scisignal.2000678.
52. Randall RE, Williamson WC Jr, Mullinax F, et al. Manifestations of systemic light chain deposition. *Am J Med.* 1976;60:293–9. doi: 10.1016/0002-9343(76)90440-x.
53. Bridoux F, Hugue V, Coldefy O, et al. Fibrillary glomerulonephritis and immunotactoid (microtubular) glomerulopathy are associated with distinct immunologic features. *Kidney Int.* 2002;62:1764–75. doi: 10.1046/j.1523-1755.2002.00628.x.
54. Galesic K, Horvatic I, Tisljar M, et al. Fibrillary glomerulonephritis and immunotactoid glomerulopathy: case reports. *Lijec Vjesn.* 2011;133(9–10):315–9.
55. Fogo A, Qureshi N, Horn RG. Morphologic and clinical features of fibrillary glomerulonephritis versus immunotactoid glomerulopathy. *Am J Kidney Dis.* 1993;22(3):367–77. doi: 10.1016/s0272-6386(12)70138-5.
56. Da'as N, Kleinman Y, Pollack A, et al. Immunotactoid glomerulopathy with massive bone marrow deposits in a patient with IgM kappa monoclonal gammopathy and hypocomplementemia. *Am J Kidney Dis.* 2001;38:395–9. doi: 10.1053/ajkd.2001.26108.
57. Garcia-Pacheco I, Khan A, Venkat KK. Rapidly progressive glomerulonephritis in a patient with Waldenstrom's macroglobulinemia. *Clin Nephrol.* 2005;64:396–9. doi: 10.5414/cnp64396.
58. Nakamoto Y, Imai H, Hamanaka S, et al. IgM monoclonal gammopathy accompanied by nodular glomerulosclerosis, urine-concentrating defect, and hyporeninemic hypoaldosteronism. *Am J Nephrol.* 1985;5:53–8. doi: 10.1159/000166905.]
59. Audard V, Georges B, Vanhille P, et al. Renal lesions associated with IgM-secreting monoclonal proliferations: Revisiting the disease spectrum. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2008;3:1339–49. doi: 10.2215/cjn.01600408.
60. Morel-Maroger L, Basch A, Danon F, et al. Pathology of the kidney in Waldenstrom's macroglobulinemia. Study of sixteen cases. *N Engl J Med.* 1970;283:123–9. doi: 10.1056/nejm197007162830304.
61. Au WY, Chan KW, Lui SL, et al. Focal segmental glomerulosclerosis and mesangial sclerosis associated with myeloproliferative disorders. *Am J Kidney Dis.* 1999;34:889–93. doi: 10.1016/s0272-6386(99)70047-8.
62. Said SM, Leung N, Sethi S, et al. Myeloproliferative neoplasms cause glomerulopathy. *Kidney Int.* 2011;80:753–9. doi: 10.1038/ki.2011.147.
63. Мухин Н.А., Хасабов Н.Н. Паранеопластические нефропатии. В кн.: *Нефрология. Руководство для врачей.* Под ред. И.Е. Тареевой. М.: Медицина, 2000. [Mukhin NA, Khasabov NN. Paraneoplastic nephropathies. In: Tareeva IE, ed. *Nefrologiya. Rukovodstvo dlya vrachei.* (Nephrology. Manual for physicians.) Moscow: Meditsina Publ.; 2000. (In Russ)]
64. Козловская Л.В., Туганбекова С.К., Сейсенбеков Т.З. и др. Паранеопластическое поражение почек при солидных опухолях. *Нефрология и диализ.* 2002;2:76–82. [Kozlovskaya LV, Tuganbekova SK, Seisenbekov TZ, et al. Paraneoplastic renal lesions associated with solid tumors. *Nefrologiya i dializ.* 2002;2:76–82. (In Russ)]

