

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: Болдукыз 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

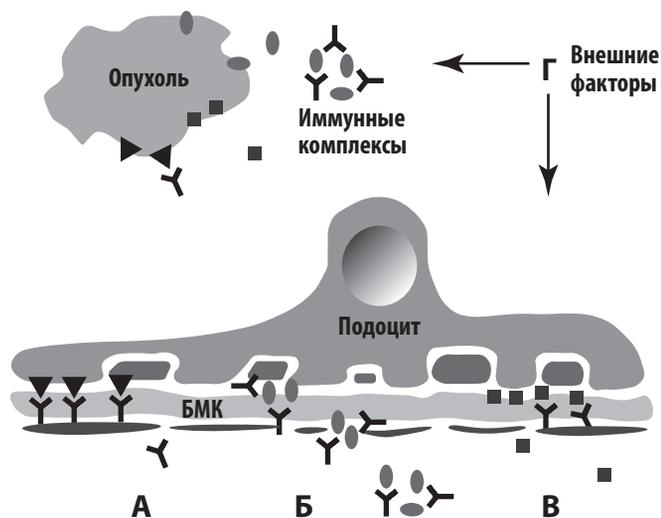


Рис. 1. Механизм формирования мембранозной нефропатии при солидной опухоли [18]
БМК — базальная мембрана клубочков.

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. Koipin 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-

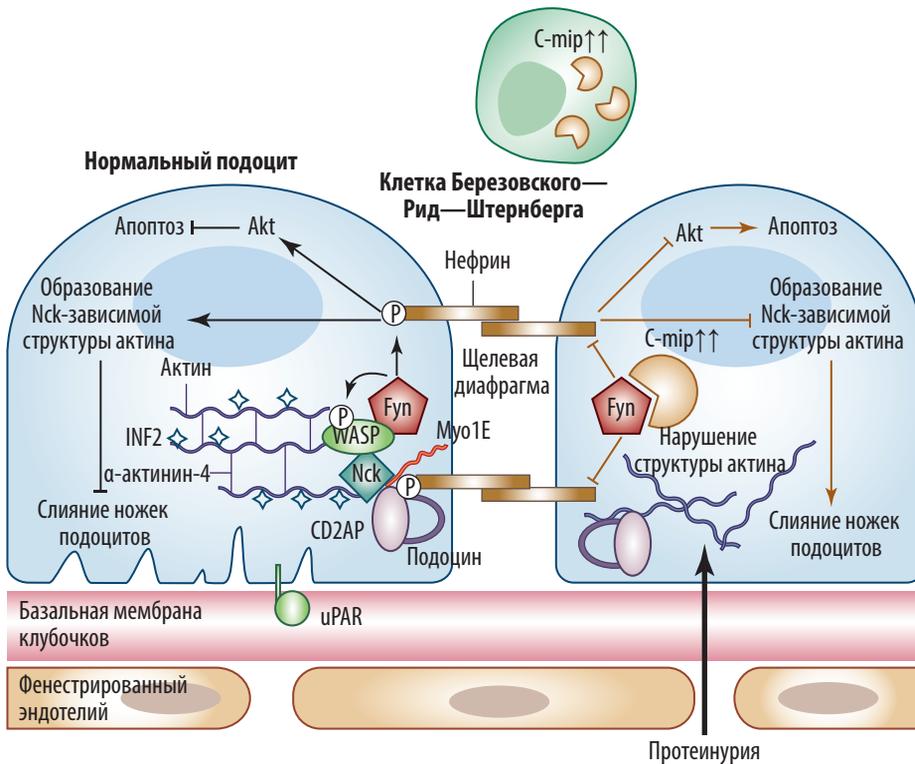


Рис. 2. Патогенез болезни минимальных изменений при лимфоме Ходжкина [49]

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 ± 2 года. У всех пациентов наблюдалась протеинурия, больше чем в половине случаев — микрогематурия (у 16 из 26). В течение 23 ± 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 ± 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 ± 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-

нофлуоресцентного 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/gfg616.
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/cnfp57303.
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, Polliack 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/cnfp64396.
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)]