

## ОСОБЕННОСТИ НЕФРОПАТИЙ ПРИ ЛИМФОПРОЛИФЕРАТИВНЫХ И ПЛАЗМОКЛЕТОЧНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ (опыт одного центра)

*Е.В. Захарова<sup>1</sup>, Е.С. Столяревич<sup>2</sup>*

<sup>1</sup>ГБУЗ Городская клиническая больница имени С.П. Боткина, Москва

<sup>2</sup>Московский городской нефрологический центр

Проанализированы клинические данные 253 нефрологических больных, у которых диагностированы лимфопролиферативные и плазмноклеточные заболевания, и клиничко-морфологические данные 128 из этих пациентов, у которых поражение почек верифицировано морфологически. Выявлен широкий спектр морфологических вариантов и клиничко-морфологических корреляций.

**Ключевые слова:** иммуноглобулиновый амилоидоз, биопсия почки, лимфопролиферативные заболевания, множественная миелома, нефропатия.

### KIDNEY DAMAGE IN LYMPHOPROLIFERATIVE AND PLASMA CELL DISORDERS (one center experience)

*E.V. Zakharova<sup>1</sup>, E.S. Stolyarevich<sup>2</sup>*

<sup>1</sup>S.P. Botkin City Clinical Hospital, Moscow

<sup>2</sup>Moscow City Nephrology Center

We analyzed clinical data of 253 patients with lymphoproliferative and plasma cell disorders and kidney damage, and clinical and pathological data of 128 of these patients with histologically proven nephropathy. Broad spectrum of histological variants was found, and correlations between clinical diagnosis and pathology established.

**Key words:** immunoglobulin amyloidosis, kidney biopsy, lymphoproliferative disorders, multiple myeloma, nephropathy.

### ВВЕДЕНИЕ

Спектр лимфоплазмоцитарных заболеваний (ЛПЗ) чрезвычайно широк. Поражения почек у больных с ЛПЗ отличаются значительной гетерогенностью и в ряде случаев могут доминировать в клинической картине, причем симптомы почечной патологии могут предшествовать установлению диагноза ЛПЗ, выявляться одновременно с основным заболеванием или проявляться в более поздние сроки. Многие варианты нефропатий имеют общие патогенетические черты, при этом клиничко-морфологические проявления варьируют в зависимости от особенностей основного заболевания. Характер поражения почек определится различными механизмами повреждения: локализацией опухолевых масс, экспансией злокачественных клеток, последствиями отложения в тканях секреторных парапротеинов, секрецией гормонов, цитокинов и факторов роста, метаболическими, водно-

электролитными, коагуляционными нарушениями, инфекционными и терапевтическими осложнениями. В патологический процесс могут вовлекаться мочевые пути, почечные артерии и вены, и компоненты почечной паренхимы – внутрпочечные сосуды, интерстиций, канальцы и клубочки, причем иногда одновременно [5, 6, 9, 12, 16, 17].

Наибольшую трудность представляет собой дифференциальная диагностика нефропатий, требующая в большинстве случаев морфологического исследования. И если такие варианты, как цилиндровая нефропатия (ЦН) при множественной миеломе (ММ), или «первичный» AL-амилоидоз (ПА) изучены достаточно широко [1, 2, 3, 10, 19], то нефропатии, ассоциированные с макроглобулинемией Вальденстрема (МВ), болезнью тяжелых цепей (БТЦ), не-ходжкинскими лимфомами/лейкозами (НХЛ/ХЛЛ), лимфогранулематозом (ЛГМ) и болезнью Кастаньена (БК), а также еще

более редкие варианты – болезнь отложения моноклональных депозитов иммуноглобулинов (БОМИГ), пролиферативные нефриты (ПГН) с моноклональными депозитами и паранеопластические гломерулопатии при ЛПЗ изучены недостаточно [4, 7, 8, 11, 15]. Особую проблему представляет собой моноклональная гаммапатия неопределенного значения (МГНЗ) у больных с поражениями почек, не укладывающимися в рамки ПА и БОМИГ, тем более что у 80% больных с МГНЗ с течением времени развиваются клинически очевидные ЛПЗ – ММ, МВ, иммуноглобулиновый амилоидоз и другие. Накопленные к настоящему времени в зарубежной литературе данные позволили ввести новый термин: «моноклональная гаммапатия с почечными последствиями» [14], однако в отечественной литературе к настоящему времени данных о распространенности и структуре этой патологии не имеется. Кроме того, остаются недостаточно оцененными и другие эпидемиологические аспекты: распространенность поражения почек у больных с ЛПЗ в целом и их отдельных вариантов, не разработаны подходы к диагностике и дифференциальной диагностике.

Вместе с тем ЛПЗ с поражением почек характеризуются серьезным прогнозом как для жизни, так и для состояния функции почек. Выживаемость больных и почечная выживаемость целиком зависят от возможно более раннего начала таргетной терапии, для которой необходима своевременная установка диагноза, нередко базирующегося на морфологических изменениях почечной ткани [14, 18, 20].

Целью нашего исследования являются определение характера поражения почек у пациентов с ЛПЗ на основании комплексной клинико-лабораторной и инструментальной оценки; изучение структуры ЛПЗ у больных нефрологического профиля, характера и частоты отдельных морфологических вариантов нефропатий, ассоциированных с ЛПЗ и выявление клинико-морфологических корреляций.

### МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

С использованием электронной базы данных мы отобрали и ретроспективно проанализировали с помощью специально разработанной карты истории болезни пациентов с лимфолифферативными и плазмноклеточными заболеваниями, лечившихся в нефрологическом отделении ГБУЗ «Городская клиническая больница им. С.П. Боткина» в период с 1994 по 2013 гг. Всем пациентам проводилось общеклиническое обследование, включающее оценку жалоб пациентов и данные физикального осмотра, клиническое исследование периферической крови и мочи, биохимический анализ мочи с определением экскреции белка, биохимический анализ крови, электрофорез белков сыворотки крови, ЭКГ, рентгенографию органов грудной клетки и ультразвуковое исследование почек и органов брюшной полости. Дополни-

тельное обследование включало в себя, в различных сочетаниях, иммунохимическое исследование сыворотки крови и мочи, ультразвуковое исследование периферических лимфатических узлов, рентгенографию плоских костей, компьютерную томографию органов грудной клетки и брюшной полости, стерильную пункцию и/или трепанобиопсию костного мозга, цитологическое и/или морфологическое исследование костного мозга и в части случаев его иммуногистохимическое (ИГХ) исследование, биопсию периферических лимфатических узлов с помощью световой микроскопии (СМ) и в части случаев – с ИГХ.

Чрескожную пункционную биопсию почки проводили под УЗ-наведением с помощью аппарата BARD-Magnum. Морфологическое исследование биопсийного и иногда аутопсийного материала почечной ткани проводили методом СМ с применением окрасок гематоксилин-эозином, ШИК-реакции, трихромом по Массону, Конго-красным. В ряде случаев типирование амилоида осуществлялось с использованием щелочного гуанидина (проф. В.А. Варшавский, Е.П. Голицына, кафедра патологической анатомии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова). Биопсийный материал исследовали также методом иммунофлюоресценции и ИГХ (О.А. Воробьева, Ленинградское областное патологоанатомическое бюро), а иногда – методом электронной микроскопии (ЭМ). Эти исследования выполнялись проф. А. Коэнном (отделение патологической анатомии медицинского центра Сидар-Синай, Лос-Анжелес, США), на кафедре патологической анатомии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова, и в Патологоанатомическом бюро Ростовской области (П.Е. Повилайтите).

Диагностика отдельных нозологических форм осуществлялась совместно с гематологами на основании классификации лимфоидных неоплазий ВОЗ и классификации плазмноклеточных новообразований ВОЗ. Обработка материалов проводилась с помощью современных методов статистического анализа.

### РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Из 15 049 учетных записей, содержащихся в электронной базе данных, были отобраны карточки 9517 больных, лечившихся в отделении нефрологии ГКБ им. С.П. Боткина за изученный период. Поиск по критерию «основной диагноз» позволил установить, что в результате обследования диагноз ЛПЗ был установлен у 253 больных (2,6%). Среди них половину составили пациенты с ММ, и четверть – пациенты с ПА, третьими по частоте (10%) оказались НХЛ/ХЛЛ. Довольно часто (у 6% больных) диагностировали МГНЗ, остальные нозологические формы – МВ, ЛГМ, и БОМИГ – значительно реже (от 3,1 до 1,6% больных), и казуистически редкими оказались БТЦ и БК (табл. 1).

Таблица 1

## Основной диагноз и впервые выявленные ЛПЗ

Диагноз	Всего больных		Госпитализированы с диагнозом ЛПЗ		Впервые установлен диагноз ЛПЗ	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
ММ	129	50,9	12	9,3	117	90,6
МВ	8	3,1	4	50	4	50
БТЦ	1	0,4	0	0	1	100
НХЛ/ХЛЛ	25	9,9	11	44	14	56
ЛГМ	8	3,1	7	87,5	1	12,5
БК	1	0,4	0	0	1	100
ПА	62	24,5	23	37,1	39	62,9
БОМИГ	4	1,6	2	50	2	50
МГНЗ	15	5,9	2	13,3	13	86,6
ВСЕГО	253		61	24,1	192	75,8

Обращает на себя внимание тот факт, что не только у единичных больных с редкой патологией, но и у подавляющего большинства пациентов с ММ (90,6%) диагноз был впервые установлен при обследовании по поводу поражения почек. Столь же высокой оказалась частота первичной диагностики и при МГНЗ – 86,6%, и довольно высокой при ПА, НХЛ/ХЛЛ, МВ и БОМИГ. Лишь больные с ЛГМ были госпитализиро-

ваны преимущественно с уже ранее установленным основным диагнозом. В общей сложности оказалось, что у 2/3 больных диагноз ЛПЗ установлен впервые при обследовании в нефрологическом стационаре.

Морфологическая диагностика нефропатий осуществлена почти у половины больных – у 121 из 253 пациентов с ЛПЗ, лечившихся в отделении за указанный период (табл. 2).

Таблица 2

## Основной диагноз и морфологическая верификация поражений почек

Диагноз	Всего больных		Морфологический диагноз поражения почек		Без морфологической верификации	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
ММ	129	50,9	26	20,1	103	79,8
МВ	8	3,1	6	75	2	25
БТЦ	1	0,4	1	100	0	0
НХЛ/ХЛЛ	25	9,9	10	40	15	60
ЛГМ	8	3,1	5	62,5	3	37,5
БК	1	0,4	1	100	0	0
ПА	62	24,5	58	93,5	4	6,4
БОМИГ	4	1,6	4	100	0	0
МГНЗ	15	5,9	10	66,6	5	33,3
ВСЕГО	253		121	47,8	132	52,1

Из табл. 2 видно, что поражение почек было подтверждено морфологически у всех больных с БОМИГ, БТЦ и БК, у подавляющего большинства пациентов с ПА, и в большинстве случаев МВ, МГНЗ и ЛГМ. Вместе с тем среди больных с НХЛ/ХЛЛ количество морфологически подтвержденных поражений почек составило 40%, а среди больных с ММ – всего 20%. Это объясняется, с одной стороны, наличием у большинства пациентов с ММ и НХЛ/ХЛЛ диагностически значимых клинических проявлений заболеваний крови (массивная парапротеинемия, остеодеструкция, лимфаденопатия), что позволяло установить основной диагноз

не прибегая к нефробиопсии, а с другой стороны – необходимостью экстренного начала специфической химиотерапии, а в части случаев и заместительной почечной терапии, что не позволяло откладывать перевод больных в профильные отделения. У пациентов же без клинически очевидных ЛПЗ в большинстве случаев именно данные морфологического исследования почечной ткани позволяли направить диагностический поиск в сторону ЛПЗ и выявить в конечном итоге основное заболевание.

Больные с неверифицированным морфологически поражением почек были исключены из дальней-

шего анализа. Группа исследования клиничко-морфологических вариантов дополнена пациентами с ЛПЗ и морфологически подтвержденными поражениями почек, наблюдавшимися нами в других отделениях

клиники. В результате в группу исследования вошли 128 больных: 70 мужчин (54,6%) и 58 женщин (45,3%) в возрасте 64,5 лет (от 17 до 81). Структура ЛПЗ в группе исследования представлена на рис. 1.

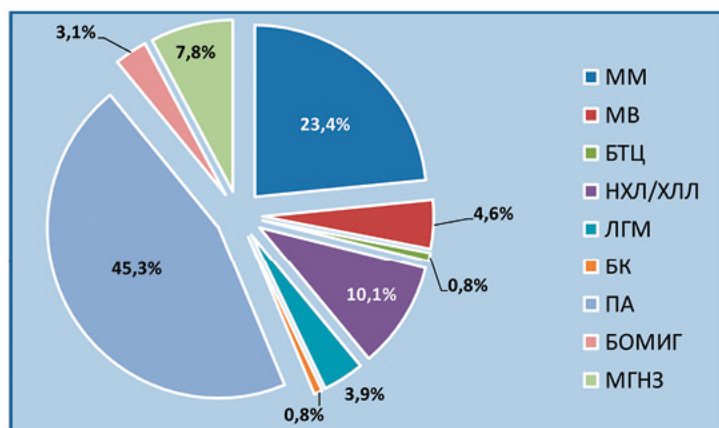


Рис. 1. Структура ЛПЗ с морфологически верифицированным поражением почек

В противоположность общей группе пациентов с ЛПЗ у больных с морфологически подтвержденным диагнозом нефропатии около половины составили больные с ПА, и лишь около четверти – больные с ММ, что объясняется отмеченными выше особенностями тактики в отношении выполнения нефробиопсии. Частота других нозологических форм существенно не различалась между общей и исследуемой группами (табл. 3). У всех больных с редкими вариантами (БТЦ и БК), у подавляющего большинства больных с ММ, МГНЗ и ПА, а также у половины больных с МВ и БОМИГ диагноз ЛПЗ был впервые установлен при обследовании по поводу поражения почек. Вместе с

тем при НХЛ/ХЛЛ и ЛГМ 70-80% пациентов были госпитализированы с уже установленным диагнозом, и нефробиопсию выполняли с целью подтверждения патогенетической связи между поражением почек и заболеванием крови. В целом диагноз ЛПЗ был впервые установлен у пациентов с морфологически верифицированной нефропатией в 68% случаев. При этом клинические признаки заболевания крови на момент установки диагноза у 76% всех больных исследуемой группы отсутствовали. Таким образом, почти у трети больных единственной возможностью приблизиться к диагнозу ЛПЗ явилась биопсия почки.

Таблица 3

Основной диагноз в общей группе больных, в группе с морфологически верифицированным поражением почек, и первичная диагностика ЛПЗ

Диагноз	Всего больных		Число больных в группе исследования		Из них госпитализированы с диагнозом ЛПЗ		Из них впервые установлен диагноз ЛПЗ	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
ММ	129	50,9*	30	23,4*	4	13,3	26	86,6
МВ	8	3,1	6	4,6	3	50	3	50
БТЦ	1	0,4	1	0,8	0	0	1	100
НХЛ/ХЛЛ	25	9,9	13	10,1	9	69,2	4	30,7
ЛГМ	8	3,1	5	3,9	4	80	1	20
БК	1	0,4	1	0,8	0	0	1	100
ПА	62	24,5**	58	45,3**	17	29,3	41	70,6
БОМИГ	4	1,6	4	3,1	2	50	2	50
МГНЗ	15	5,9	10	7,8	2	20	8	80
ВСЕГО	253		128		41	32	87	68

\* $p < 0,05$  (различия между числом больных с ММ в общей группе и в группе с морфологически подтвержденным диагнозом);

\*\* $p < 0,05$  (различия между числом больных с ПА в общей группе и в группе с морфологически подтвержденным диагнозом).

Поводом для госпитализации в нефрологический стационар и выполнения биопсии почки послужили

наличие нефротического синдрома (НС), мочевого синдрома и/или нарушения функции почек (табл. 4).

Таблица 4

**Частота основных симптомов поражения почек при различных нозологических формах ЛПЗ**

Диагноз	Всего больных	Мочевой синдром		НС		Нарушение функции почек		Из них потребность в ЗПТ		НС + нарушение функции	
		абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
ММ	30	11	36,6	19	63,3	18	60	6	33,3	8	26,6
МВ	6	2	33,3	4	66,6	4	66,6	–	–	4	66,6
БТЦ	1	1	100	–	–	–	–	–	–	–	–
НХЛ/ХЛЛ	13	9	69,2	4	30,7	10	76,9	3	33,3	3	23
ЛГМ	5	1	20	4	80	2	40	–	–	1	20
БК	1	–	–	1	100	–	–	–	–	–	–
ПА	58	9	15,5	49	84,4	31	53,4	4	12,9	24	41,3
БОМИГ	4	1	25	3	75	3	75	0	0	1	25
МГНЗ	10	6	60	4	40	8	80	3	37,5	3	33,3
ВСЕГО	128	40	31,2	88	68,7	76	59,3	16	21,3	44	34,3

Из представленных данных видно, что в исследуемой группе больных почти у 70% на момент выполнения биопсии почки имелся развернутый нефротический синдром, у 60% была нарушена функция почек, причем в 20% случаев требовалось проведение ЗПТ, а у трети больных имелось сочетание НС и почечной недостаточности. При этом НС преобладал у больных с БК, ПА, ЛГМ, МВ и ММ, а нарушение функции почек с наиболее высокой частотой наблюдалось при МГНЗ, НХЛ/ХЛЛ, БОМИГ, МВ и ММ. Комбинация НС и почечной недостаточности оказалась наиболее характерна для МВ и в несколько меньшей степени – для ПА.

Морфологический диагноз в подавляющем большинстве случаев (у 118 больных, 92,1%) установлен при исследовании почечной ткани. Из них у 111 (94%) материал был получен при пункционной биопсии почки, и лишь в 7 случаях (6%) диагноз подтверждали только на основе гистологического исследования

аутопсийного материала. В отдельных случаях выполняли повторные биопсии почки или проводили исследование как биопсийного, так и аутопсийного материала. При гистологическом исследовании почечной ткани СМ проводили у всех больных, ИФ/ИГХ выполнены в 107 случаях (90,6%), ЭМ – в 11 (9,3%). У 10 больных с ПА диагностика амилоидоза и его типирование осуществлялись на основании биопсии печени, костного мозга, кишечника, слюнных желез, лимфатических узлов и мышц.

Парапротеинемические нефропатии встречались более чем в три раза чаще, чем поражения, не связанные с депозицией парапротеинов (77 и 23% соответственно). При этом значительно преобладал AL-амилоидоз (62,6% случаев), тогда как остальные варианты как организованных, так и неорганизованных депозитов парапротеинов диагностированы с частотой от 5,2 до 0,7% (табл. 5).

Таблица 5

**Морфологические варианты нефропатий**

С депозитами парапротеинов (n=103; 76,9%)*		Без депозитов парапротеинов (n=31; 23,1%)*	
Организованные депозиты (n=91; 67,0%)**	Неорганизованные депозиты (n=12; 8,9%)**	Паранеопластические (n=13; 9,7%)	Прочие (n=18; 13,4%)
AL-амилоидоз (n=84; 62,6%)	Болезнь отложения легких цепей (n=7; 5,2%)	Мембранозная нефропатия (n=5; 3,7%)	Лимфоидная/плазмноклеточная инфильтрация (n=8; 5,9%)
АН-амилоидоз (n=1; 0,7%)		ГН с полулуниями (n=2; 1,4%)	Тубулоинтерстициальный нефрит (n=3; 2,2%)
Цилиндр-нефропатия (n=5; 3,7%)	ГН с депозитами IgM (n=2; 1,4%)	Фокальный сегментарный гломерулосклероз (n=4; 2,9%)	Диффузный нефросклероз (n=4; 2,9%)
Криоглобулинемический ГН (n=1; 0,7%)	ПГН с депозитами IgA/IgG (n=3; 2,2%)	Минимальные изменения (n=2; 1,4%)	AA-амилоидоз (n=3; 2,2%)

\* $p < 0,05$  (различия между вариантами с депозитами парапротеинов и без них);

\*\* $p < 0,05$  (различия между вариантами с организованными и неорганизованными депозитами).

Среди непарапротеинемических вариантов нефропатии чаще всего выявлялась специфическая инфильтрация почечной ткани (ИП) – 5,9% случаев. Обращает на себя внимание, что в двух случаях обнаружен ПГН депозитами IgG (ПГН-IgG), известный в зарубежной литературе как болезнь Nasr, и в одном случае – с моноклональными депозитами IgA (ПГН-IgA), описанный к настоящему времени в единичных наблюдениях.

Следует отметить, что у 5 больных было обнаружено сочетание нескольких типов поражения почек. Так, у пациента с ММ по данным биопсии почки выявлена цилиндровая нефропатия (ЦН) и болезнь отложения легких цепей (БОЛЦ), а при исследовании аутопсийного материала спустя 2 года обнаружен также амилоидоз. У другого пациента с ММ биопсия почки

выявила сочетание ЦН и AL-амилоидоза. У пациентки с В-клеточной лимфомой маргинальной зоны обнаружены одновременно мембранозная нефропатия (МН) и лимфоидная ИП. Еще у одной больной с длительным течением В-клеточной лимфомы из мелких клеток при биопсии почки, выполненной через 5 лет после дебюта заболевания, протекавшего с эпизодом острой почечной недостаточности (ОПН), обнаружена специфическая лимфоидная ИП на фоне диффузного нефросклероза (ДС). Еще у одной пациентки без клинически очерченного гемобластоза имело место сочетание БОЛЦ и AL-амилоидоза.

При сопоставлении клинических и морфологических диагнозов оказалось, что целый ряд морфологических вариантов встречается при нескольких нозологических формах (табл. 6).

Таблица 6

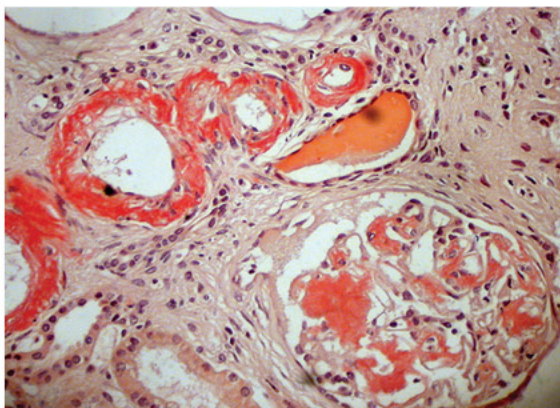
## Частота основных симптомов поражения почек при различных нозологических формах ЛПЗ

Клинический диагноз/ морфология	ММ	МВ	БТЦ	НХЛ/ ХЛЛ	ЛГМ	БК	ПА	БОМИГ	МГНЗ
AL-амилоидоз (n=84)	23	1	–	–	–	1	58	1	–
	27%	1,1%	–	–	–	1,1%	69%	1,1%	–
АН-амилоидоз (n=1)	–	–	1	–	–	–	–	–	–
	–	–	100%	–	–	–	–	–	–
ЦН (n=5)	5	–	–	–	–	–	–	–	–
	100%	–	–	–	–	–	–	–	–
КГН (n=1)	–	1	–	–	–	–	–	–	–
	–	100%	–	–	–	–	–	–	–
БОЛЦ (n=7)	3	–	–	–	–	–	–	4	–
	43%	–	–	–	–	–	–	–	–
ГН-IgM (n=2)	–	2	–	–	–	–	–	–	–
	–	100%	–	–	–	–	–	–	–
ПГН-IgG/IgA (n=3)	–	–	–	1	–	–	–	–	2
	–	–	–	33%	–	–	–	–	66%
МН (n=5)	–	1	–	2	–	–	–	–	2
	–	20%	–	40%	–	–	–	–	40%
ГН с полулуниями (n=2)	–	–	–	–	–	–	–	–	2
	–	–	–	–	–	–	–	–	100%
ФСГС (n=4)	–	1	–	–	1	–	–	–	2
	–	25%	–	–	25%	–	–	–	50%
БМИ (n=2)	–	–	–	–	2	–	–	–	–
	–	–	–	–	100%	–	–	–	–
ИП (n=8)	1	–	–	7	–	–	–	–	–
	13%	–	–	87%	–	–	–	–	–
ТИН (n=3)	–	–	–	2	–	–	–	–	1
	–	–	–	66%	–	–	–	–	33%
ДС (n=4)	1	–	–	2	–	–	–	–	1
	25%	–	–	50%	–	–	–	–	25%
AA-амилоидоз (n=3)	–	–	–	1	2	–	–	–	–
	–	–	–	33%	66%	–	–	–	–

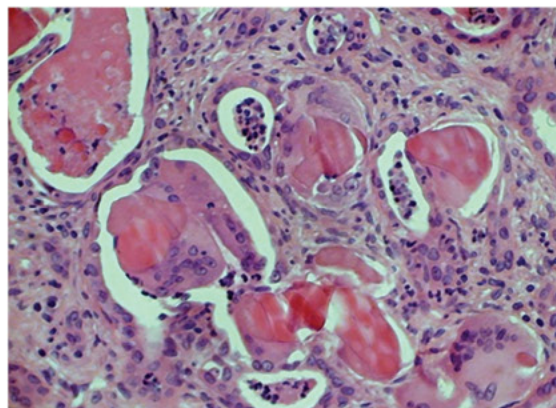
Так, AL-амилоидоз, выступавший в большинстве случаев (69%) как самостоятельное заболевание – то есть ПА, в четверти случаев оказывался органичным осложнением ММ, и в единичных случаях был обнаружен при МВ и БОМИГ. В свою очередь БОЛЦ встречалась не только как «самостоятельное» заболевание БОМИГ, но практически столь же часто осложняла ММ. МН была выявлена как у пациентов с НХЛ/ХЛЛ, так и при МВ, и у больных с МГНЗ с разбросом от 20 до 40%. То же самое касается фокального сегментарного гломерулосклероза (ФСГС), половина случаев которого приходится на МГНЗ и по четверти – на МВ и ЛГМ. Сходным образом распределились случаи ПГН-IgG/IgA, тубулоинтерстициального нефрита (ТИН) и ДС, и даже АА-амилоидоз был выявлен у пациентов не только с ЛГМ, но и НХЛ. В то же время АН-

амилоидоз, ЦН, криоглобулинемический ГН (КГН), ГН с депозитами IgM (ГН-IgM) и болезнь минимальных изменений (БМИ) оказались свойственны лишь какой-либо одной нозологической форме ЛПЗ.

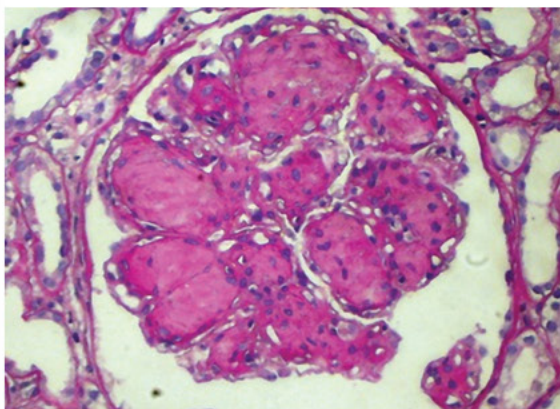
Таким же образом при большинстве нозологических форм ЛПЗ обнаруживали различные морфологические варианты (см. табл. 6). У больных с ММ чаще всего выявляли AL-амилоидоз (рис. 2), но встречали также ЦН (рис. 3), относительная редкость выявления которой объясняется тем, что этот вариант повреждения наблюдается при большой массе опухоли и протекает с тяжелой ОПН, что зачастую не позволяет выполнить нефробиопсию, а также БОЛЦ (рис. 4, 5), плазмоклеточная ИП и ДС. При МВ был выявлен не только специфичный для этого заболевания ГН-IgM (рис. 6, 7), но и КГН (рис. 8), AL-амилоидоз, МН и ФСГС.



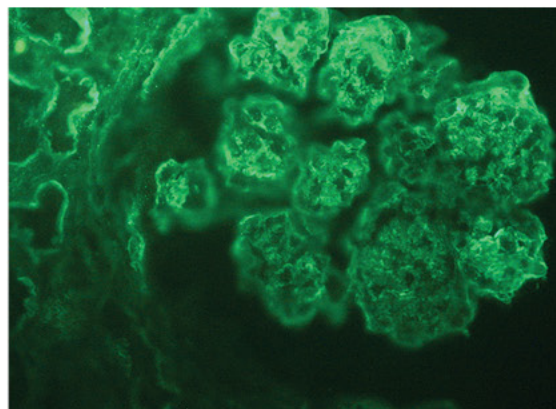
**Рис. 2.** AL-амилоидоз, окраска Конго-красным.  $\times 250$



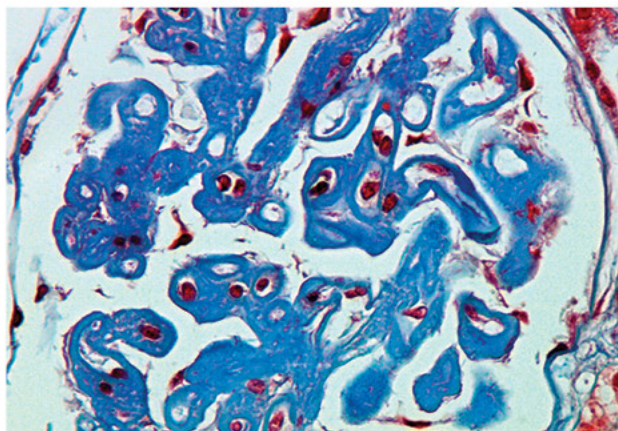
**Рис. 3.** Цилиндр-нефропатия, окраска PAS.  $\times 250$



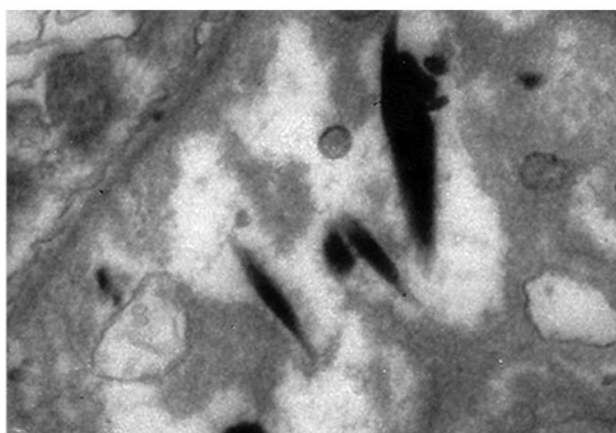
**Рис. 4.** Болезнь отложения легких цепей, окраска PAS.  $\times 250$



**Рис. 5.** Болезнь отложения легких цепей. Иммунофлюоресценция с антителами к легким цепям карра.  $\times 400$

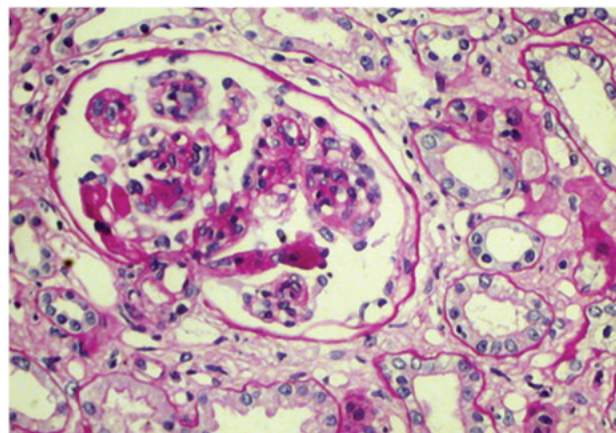


**Рис. 6.** Гломерулонефрит с депозитами IgM, окраска Masson.  $\times 400$

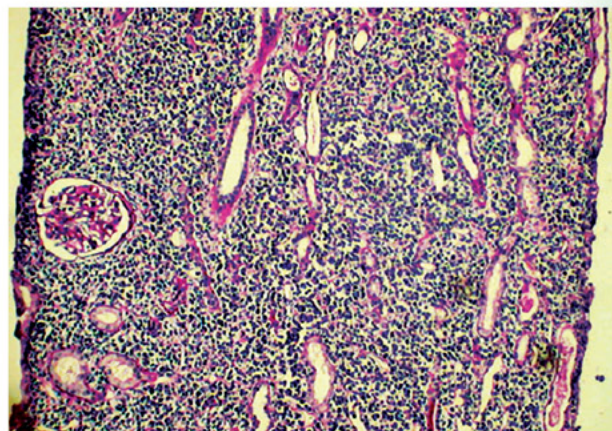


**Рис. 7.** Гломерулонефрит с депозитами IgM, электронная микроскопия

Для больных с НХЛ/ХЛЛ наиболее характерной была лимфоидная ИП (рис. 9), но в отдельных случаях обнаруживались также ПГН-IgG/IgA, МН, ТИН, ДС и АА-амилоидоз.



**Рис. 8.** Криоглобулинемический гломерулонефрит, окраска PAS.  $\times 250$



**Рис. 9.** Лимфоидная инфильтрация, окраска PAS.  $\times 100$

У пациентов с МГНЗ варианты поражения почек были наиболее многочисленными: ПГН-IgG/IgA, ГН с полулуниями, МН, ФСГС, ТИН и ДС. И только при ПА, БТЦ и БК поражения почек оказались однотипными.

#### ВЫВОДЫ

1. Больные с лимфопролиферативными и плазмноклеточными заболеваниями составили 2,6% в структуре пациентов специализированного нефрологического стационара, у 2/3 больных с ЛПЗ основной диагноз был установлен при обследовании по поводу поражения почек, в половине случаев характер поражения почек потребовал морфологической верификации.
2. У 70% пациентов с ЛПЗ и поражением почек, которое требовало морфологической верификации, имелся нефротический синдром, у 60% – нарушение функции почек, и у трети больных имелось сочетание нефротического синдрома и почечной недостаточности.
3. Диагноз ЛПЗ был установлен впервые у пациентов с морфологически верифицированной нефропатией почти в 70% случаев. У этих больных клинические признаки заболевания крови отсутствовали, и именно специфический характер поражения почек обуславливал целенаправленный диагностический поиск.
4. Среди больных с ЛПЗ и морфологически верифицированным поражением почек половину составили пациенты с «первичным» амилоидозом, и четверть – пациенты с множественной миеломой.
5. Паропротейнемические нефропатии встречались более чем в три раза чаще, чем поражения, не связанные с депозицией парапротеинов, в целом морфологический спектр включает 15 различных вариантов как гломерулярных, так и тубулоинтерстициальных повреждений.
6. Большинство морфологических вариантов встречались при нескольких нозологических формах ЛПЗ, и почти при всех нозологических формах выявлены различные морфологические варианты поражения почек. Исключение составляют лишь «первичный» AL-



амилоидоз, цилиндр-нефропатия при множественной миеломе и гломерулонефрит с депозитами IgM при макроглобулинемии Вальденстрема.

7. Диагностика поражений почек при ЛПЗ при наличии признаков гломерулярного поражения и почечной недостаточности неуточненного генеза требует морфологической верификации и детального гематологического обследования.

8. В случаях, когда имеются морфологические признаки парапротеинемического повреждения, но недостаточно критериев для диагностики гемобластоза, правомочно применение понятия «Моноклональная гаммапатия с почечными последствиями».

9. Учитывая сложность и пограничность проблемы, а также необходимость одновременного нефрологического и гематологического обследований и комплексной оценки, введенное в последние годы понятие гематонейрология, так же, как и онко-нефрология, представляется обоснованным и необходимым.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Бирюкова Л.С., Тангиева Л.М., Тимохов В.С. и др. Комплексная терапия хронической почечной недостаточности у больных миеломной болезнью // Нефрол. и диализ. 2002. №2. С.98-105.
2. Бирюкова Л.С., Тимохов В.С. Нефрологические аспекты заболеваний системы крови // Тер. арх. 2003. №6. С.73-79.
3. Рамеев В.В., Козловская Л.В., Когарко И.И. Новые возможности диагностики и мониторинга AL-амилоидоза // Тер. арх. 2010. №6. С.29-31.
4. Рехтина, И.Г., Голицина Е.П., Варламова Е.Ю. и др. Морфологические и иммунохимические особенности нефропатий при множественной миеломе с тяжелой почечной недостаточностью // Тер. арх. 2013. №3. С.80-85.
5. Cambier J.F., Ronco P. Onco-nephrology: glomerular diseases with cancer // Clin. J. Am. Soc. Nephrol. 2012. V.7, No.10. P.1701-1712.
6. Cohen A.H. The kidney in plasma cell dyscrasias: Bence-Jones cast nephropathy and light chain deposition disease // Am. J. Kidney Dis. 1998. V.32. P.529-532.
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. V.67. P.158-160.
8. Hagler K.T., Lynch J.W. Jr. Paraneoplastic manifestations of lymphoma // Clin. Lymphoma. 2004. V.5, No.1. P.29-36.
9. Heher E.C., Goes N.B., Spitzer T.R. et al. Kidney disease associated with plasma cell dyscrasias // Blood. 2010. V.116. P.1397-1404.
10. Herrera G.A., Joseph L., Gu X. et al. Renal pathological spectrum in an autopsy series of patients with plasma cell dyscrasia // Arch. Path. Lab. Med. 2004. V.128. P.875-879.
11. Keeling J., Teng J., Herrera G.A. AL-amyloidosis and light-chain deposition disease: light chains induce divergent phenotypic transformations of human mesangial cells // Lab. Invest. 2004. V.84, No.10. P.1322-1338.
12. Korbet S.M., Schwartz M.M. Multiple myeloma // J. Am. Soc. Nephrol. 2006. V.17. P.2533-2545.
13. Leung N., Bridoux F., Hutchinson C.A. et al. Monoclonal gammopathy of renal significance (MGRS): when MGUS is no longer undetermined or insignificant // Blood. 2012. V.120, No.22. P.4292-4295.
14. Leung N., Dispenzieri A., Fervenza F.C. et al. Renal response after high-dose melphalan and stem cell transplantation is a favorable marker in patients with primary systemic amyloidosis // Am. J. Kidney Dis. 2005. V.46, No.2. P.270-277.
15. Nasr S.H., Markowitz G.S., Stokes M.B. et al. Proliferative glomerulonephritis with monoclonal IgG deposits; a distinct entity mimicking immune-complex glomerulonephritis // Kidney Int. 2004. V.65. P.85-96.
16. Ronco P.M. Paraneoplastic glomerulopathies: new insights into an old entity // Kidney Int. 1999. V.56. P.355-377.
17. Ronco P., Plaisier E., Aucouturier P. Ig-related renal disease in lymphoplasmacytic disorders: An update // Semin. Nephrol. 2010. V.30. P.557-569.
18. Royer B., Arnulf B., Martinez F. et al. High dose chemotherapy in light chain or light and heavy chain deposition disease // Kidney Int. 2004. V.65. P.642-648.
19. Sanders P.W., Booker B.B. Pathobiology of cast nephropathy from human Bence-Jones proteins // J. Clin. Invest. 1992. V.89. P.630-639.
20. Weichman K., Dember L.M., Prokava T. et al. Clinical and molecular characteristics of patients with non-amyloid light chain deposition disorders, and outcome following treatment with high dose melphalan and autologous stem cell transplantation // Bone Marrow Transplantation. 2006. V.38. P.339-346.