

Гломерулонефрит, ассоциированный с В-клеточной лимфомой маргинальной зоны: клиническая, патоморфологическая характеристика поражения почек и лечение (клинические случаи)

Б.Т. Джумабаева¹, Л.С. Бирюкова¹, Е.П. Голицына², В.А. Варшавский²,
У.Л. Джулакян¹, Л.С. Рощина¹

¹ФГБУ «Гематологический научный центр» Минздрава России; Россия, 125167, Москва, Новый Зыковский проезд, 4;

²кафедра патологической анатомии ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России;
Россия, 119991, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2

Контакты: Болдукуыз Толгонбаевна Джумабаева bola.blood@yandex.ru

Гломерулонефрит, ассоциированный с лимфомой маргинальной зоны (ЛМЗ), в дебюте заболевания диагностируется редко. В статье описаны 2 клинических наблюдения: 1-й пациент — с экстранодальной В-клеточной ЛМЗ с поражением желудка, лимфатических узлов, костного мозга, сопровождающейся мезангиопролиферативным гломерулонефритом, тромботической микроангиопатией и почечной недостаточностью; 2-й — с селезеночной В-клеточной ЛМЗ с поражением висцеральных лимфатических узлов, печени, костного мозга, моноклональной секрецией иммуноглобулина Мк, криоглобулинемией II типа, сопровождающейся фибриллярным гломерулонефритом и гепатитом С. Характер поражения почек установлен на основании морфологического, иммунофлуоресцентного и электронно-микроскопического исследований нефробиоптата. Терапия проведена по программе с применением комбинации бендамустина и ритуксимаба, что позволило достичь полной ремиссии по лимфатической опухоли и улучшить функцию почек. Общая и бессобытийная выживаемость в 1-м случае составили 21 и 16 мес, во 2-м — 29 и 20 мес соответственно. Таким образом, при манифестации В-клеточной ЛМЗ могут наблюдаться гломерулопатии, поэтому очень важно тщательное обследование и выявление симптомов поражения почек. Комбинация бендамустина и ритуксимаба является эффективной альтернативной программой терапии лимфом, протекающих с поражением почек.

Ключевые слова: мезангиопролиферативный гломерулонефрит, фибриллярный гломерулонефрит, криоглобулинемия, лимфома маргинальной зоны, бендамустин, ритуксимаб

DOI: 10.17650/1818-8346-2015-10-4-25-33

Glomerulonephritis associated with marginal zone B-cell lymphoma: clinical, pathological characteristics of renal injury and treatment (clinical cases)

B. T. Dzhumabaeva¹, L. S. Birukova¹, E. P. Golitsyna², V. A. Varshavskiy²,
U. L. Julhakyan¹, L. S. Roshchina¹

¹National Research Center for Hematology, Ministry of Health of Russia;
4 Novyy Zykovskiy Proezd, Moscow, 125167, Russia;

²Department of Pathological Anatomy, I. M. Sechenov First Moscow State Medical University;
8 Bldg. 2 Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia

Glomerulonephritis associated with marginal zone B-cell lymphoma at the onset of disease is rarely diagnosed. In this article we reported two patient of the extranodal marginal zone B-cell lymphoma with kidney damage. The first patient with the extranodal marginal zone B-cell lymphoma involved the stomach, lymph nodes, bone marrow and associated with mesangioproliferative glomerulonephritis and renal failure. The second patient with the splenic form of marginal zone B-cell lymphoma associated with fibrillary glomerulonephritis and hepatitis C and involve the lymph nodes, liver, bone marrow, and synthesis monoclonal immunoglobulin (IgMκ), cryoglobulin type II. Glomerulonephritis of the both cases were established on the renal biopsies by the morphological investigation, immunofluorescence, and electron microscopy.

Both patients received therapy with bendamustine and rituximab, which has resulted in complete remission for lymphatic tumors and improve of kidney function. Overall and event-free survival in the first case corresponds to 21 and 16 months, the second 29 and 20, respectively.

These cases illustrates that the kidney may be initially involved by extranodal marginal zone B-cell lymphoma, and the need for expanded investigation of the possible dissemination. Combination of bendamustine and rituximab were effective and safety treatment in these cases.

Key words: mesangioproliferative glomerulonephritis, fibrillary glomerulonephritis, cryoglobulinemia, marginal zone lymphoma, rituximab, bendamustine

Лимфома маргинальной зоны (ЛМЗ) представляет собой группу В-клеточных новообразований, происходящих из В-лимфоцитов маргинальной зоны лимфоидных фолликулов лимфатических узлов (ЛУ), селезенки. По классификации Всемирной организации здравоохранения (2008) выделяют нодальную, экстранодальную и селезеночную ЛМЗ.

Нодальная ЛМЗ – наиболее редкий и наименее благоприятный по прогнозу вариант – составляет около 15 % всех ЛМЗ и около 2 % всех неходжкинских лимфом (НХЛ). Заболевание выявляется в пожилом возрасте, чаще у женщин. Первое и основное проявление болезни – локальная и/или генерализованная лимфаденопатия. Общее состояние долго остается удовлетворительным, симптомы интоксикации редки, а поражение костного мозга встречается менее чем у половины больных. Поражения почек при нодальной ЛМЗ в литературе не описаны.

Экстранодальная В-клеточная ЛМЗ MALT-типа – это опухоль, возникающая в экстранодальных органах, ассоциированных или не ассоциированных со слизистыми оболочками; составляет 50–70 % среди ЛМЗ и около 5–8 % среди НХЛ. Частота поражения различных органов и тканей неодинакова, наиболее часто в опухолевый процесс вовлекается желудок (34 %), реже – кожа и глазная орбита (10 %), голова и шея (11 %), легкие (9 %), кишечник (8 %), щитовидная железа (4 %), молочная железа (3 %). Поражение костного мозга наблюдается в 20 % случаев [1]. Первичное поражение почек встречается редко. В литературе представлено более 40 эпизодов вовлечения почек при В-клеточной MALT-лимфоме [1–10]. М. Garcia и соавт. [10] описали 10 случаев сочетания поражения различных органов и почек. В 5 из 10 случаев первично были поражены слюнная железа, орбита, желудочно-кишечный тракт, позже наблюдалось вовлечение в опухолевый процесс почек. В 2 случаях опухоль была обнаружена одновременно и в почке, и в околоушной железе. В 3 случаях зарегистрировано одновременное поражение ЛУ и почек. Авторы отмечают, что поражение почек преимущественно наблюдается в период прогрессии лимфатической опухоли, а при манифестации MALT-лимфомы встречается реже, описано около 18 случаев [3–10].

Приводим описание клинического случая сочетания ЛМЗ с поражением желудка, ЛУ, костного мозга и почек.

Клинический случай 1

Пациент Ф., 63 года. Болен с января 2014 г., когда в течение 5 дней стал отмечать черный кашицеобразный стул. При обследовании по месту жительства по данным эзофагогастродуоденоскопии выявлено утолщение слизистой оболочки желудка, 4 раза выполнена биопсия слизистой оболочки из разных участков желудка, однако морфологический материал был неинформативным. По данным биопсии одного из увеличенных подмышечных

ЛУ и костного мозга также не удавалось установить диагноз. В марте 2014 г. госпитализирован в Гематологический научный центр с жалобами на вздутие живота, запоры в течение 2–3 дней, снижение массы тела на 3 кг. При осмотре состояние больного было средней тяжести. Пальпировались паховые ЛУ диаметром до 1,5 см. По данным ультразвукового исследования (УЗИ) кроме умеренного увеличения печени (левая доля в пределах нормы, правая доля увеличена, размер 161 × 94 мм) и селезенки (137 × 45 мм) выявлено увеличение висцеральных ЛУ: мезентериальные – до 32 × 24 мм, забрюшинные – 20 × 13 мм, у ворот селезенки – 13 × 8 мм. Размеры почек были в пределах нормы, признаков нарушения оттока мочи не выявлено.

В анализах крови гемоглобин, количество тромбоцитов и лейкоцитов с лейкоцитарной формулой были в пределах нормы (лейкоциты – $5,6 \times 10^9/\text{л}$, эритроциты – $4,2 \times 10^{12}/\text{л}$, гемоглобин – 120 г/л, тромбоциты – $240 \times 10^9/\text{л}$, сегментоядерные нейтрофилы – 63 %, лимфоциты – 26 %, моноциты – 11 %); отмечено увеличение скорости оседания эритроцитов (СОЭ) до 30 мм/ч. Обнаружены гиперурикемия (мочевая кислота – 531 мкмоль/л), уремия (мочевина – 20,0 ммоль/л, креатинин – 252 мкмоль/л), снижение скорости клубочковой фильтрации (СКФ) до 33 мл/мин, а также протеинурия по смешанному типу (суточная протеинурия – 3–4 г), лейкоцитурия, микрогематурия (лейкоциты – 28–30 в поле зрения, эритроциты – 8–12 в поле зрения).

При иммунохимическом исследовании не обнаружена моноклональная секреция. Иммуноглобулины (Ig) IgG и IgM были в пределах нормы, а уровень поликлонального IgA несколько повышен (358 МЕ/мл). Также был увеличен уровень содержания κ- и λ-свободных легких цепей (СЛЦ) (κ-СЛЦ – 145 мг/л, λ-СЛЦ – 83,3 мг/л) с минимальным нарушением соотношения κ/λ-СЛЦ (1,8). Методом электрофореза и иммунофиксации белок Бенс-Джонса не выявлен.

Учитывая, что при ранних эндоскопических исследованиях желудка определялось утолщение его слизистой оболочки и результаты нескольких биопсий были неинформативными, выполнена эндоскопическая ультрасонография желудка (рис. 1), при которой выявлена инфильтрация слизистой оболочки на всем протяжении желудка; очаговое и сегментарное утолщение подслизистого и мышечного слоев в области антрума, а также угла и тела желудка до 35–37 мм; на своде большой кривизны обнаружено образование размером 30 мм; по малой кривизне сразу за пищеводно-желудочковым переходом выявлялось полукруглое утолщение подслизистой оболочки до 4–5 мм; отмечено увеличение перигастральных ЛУ и ЛУ в области чревного ствола до 7–17 мм.

При гистологическом исследовании гастробиоптата (рис. 2) обнаружена лимфоидная инфильтрация диффузно-нодулярного характера, представленная мелкими лимфоидными клетками, экспрессирующими CD20 и MUM1 и не экспрессирующими CD10, BCL2, CD23.

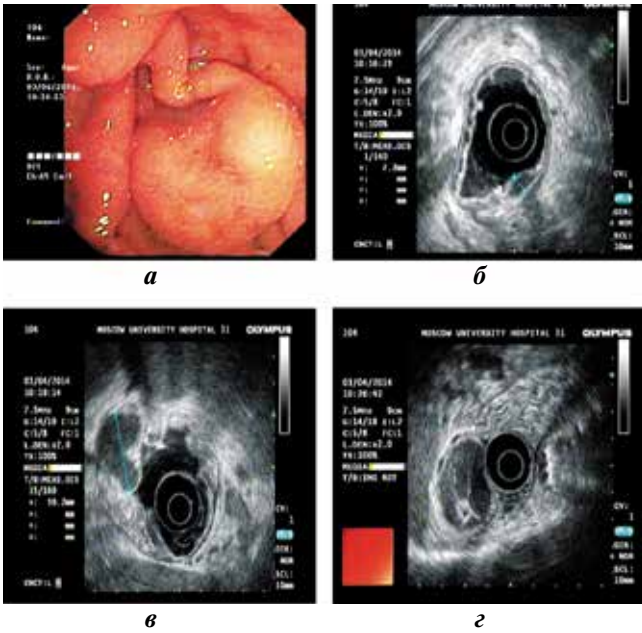


Рис. 1. Больной Ф., эндоскопическая ультрасонография желудка: а – отек слизистой оболочки на всем протяжении желудка; множественные уплощенные эрозии с налетом гематина; б – очаговое и сегментарное утолщение подслизистой оболочки; в, г – гипохозогенное, однородной структуры, овально-округлой формы образование в подслизистом слое размером до 30 мм; перигастральные ЛУ

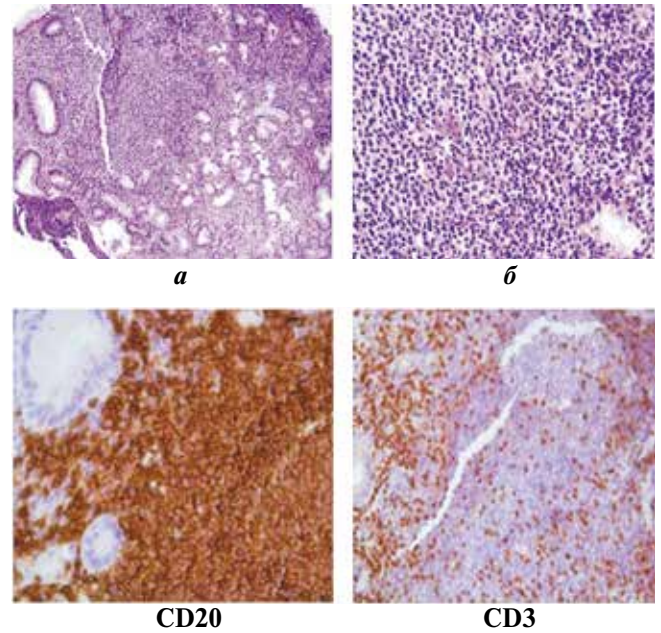


Рис. 2. Больной Ф., гистологическое (окраска гематоксилином и эозином) и иммуногистохимическое исследования гастробиоптата. Лимфоидная пролиферация диффузно-очагового характера (а, $\times 100$), представленная мелкими лимфоидными клетками (б, $\times 400$), позитивными по CD20. Среди них встречается небольшое количество CD3-позитивных клеток

CD3-позитивные клетки определялись в небольшом количестве.

Тест на наличие антигена *Helicobacter pylori* в гастробиоптате был отрицательный, антитела к нему в крови не обнаружены.

В трепанате также обнаружено мелко- и крупноочаговое меж- и паратрабекулярное скопление мелких лимфоидных клеток, позитивных к CD20 и MUM1.

На основе клинических, лабораторных, функциональных методов обследования, морфологического и иммуногистохимического исследований гастробиоптата и костного мозга установлен диагноз: В-клеточная ЛМЗ с поражением желудка, висцеральных ЛУ (мезентериальных, забрюшинных и у ворот селезенки), костного мозга; поражение почек и почечная недостаточность неясного генеза.

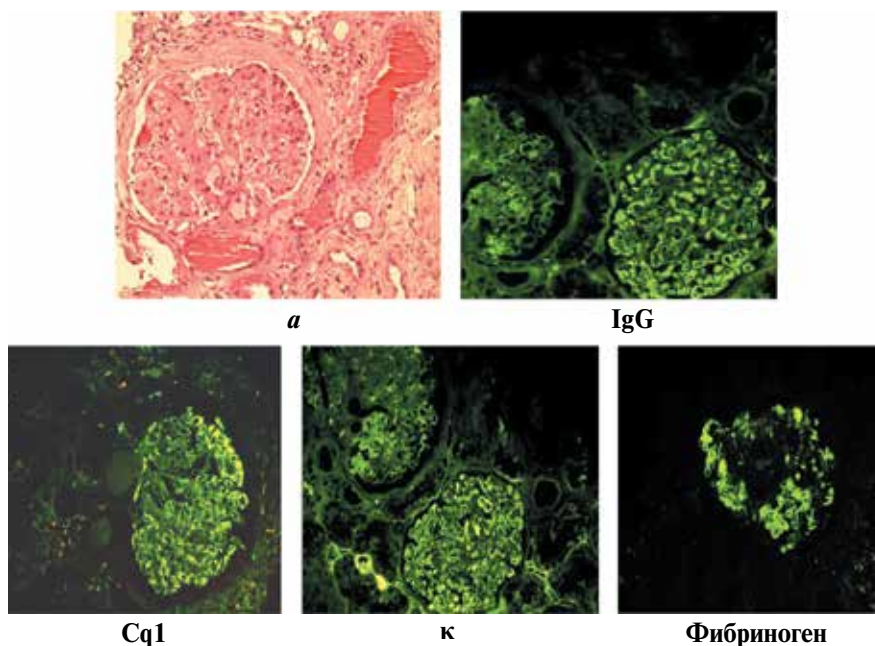


Рис. 3. Больной Ф., гистологическое (а; окраска гематоксилином и эозином) и иммунофлуоресцентное исследования биоптата почки

Для выяснения характера поражения почек выполнена биопсия почки. При гистологическом исследовании биоптата почки (рис. 3а) обнаружено утолщение базальной мембраны капилляров (БМК), расширение и склероз отдельных сосудистых петель, эритроциты и белковые флукуляты в просвете капилляров. Эпителий извитых канальцев в состоянии белковой дистрофии. Очаговый склероз стромы. Амилоид не найден.

При иммунофлуоресцентном исследовании определена фиксация IgG, IgA, IgM, C3, Cq1 на БМК очагово-гранулярного характера. Легкие цепи (κ -, λ -) и фибриноген фиксированы на БМК очагово-комковатого характера.

Электронная микроскопия не проводилась, так как доставленный материал был представлен фиброзной тканью. Данные морфологического и иммунофлуоресцентного исследований биоптата почки позволили установить мезангиопролиферативный гломерулонефрит в сочетании с тромботической микроангиопатией (ТМА). Учитывая, что выбор программ химиотерапии лимфом, сопровождающихся почечной недостаточностью, ограничен из-за нефротоксичности ряда применяемых в лечении препаратов, проведена терапия с использованием комбинации бендамустина с ритуксимабом (BR): ритуксимаб назначали в дозе 375 мг/м² внутривенно в 1-й день курса, бендамустин – 90 мг/м² внутривенно во 2-й и 3-й дни курса [11]. Курсы повторяли через 28 дней. Химиотерапия проводилась на фоне постоянной антикоагулянтной терапии (гепарин, клексан), учитывая наличие у пациента ТМА. После 5 курсов по программе BR достигнута полная ремиссия лимфомы и отмечено улучшение функции почек, купированы протеинурия и микрогематурия, уровень креатинина уменьшился с 252 до 190 мкмоль/л, СКФ возросла с 33 до 50 мл/мин. Осложнений в ходе терапии не наблюдалось. Длительность наблюдения составила 21 мес, полная ремиссия сохраняется по настоящий период – 16 мес.

Описанный клинический случай наглядно демонстрирует трудность диагностики экстранодальных поражений. При утолщенной слизистой оболочке желудка ее беспорядочная биопсия часто неинформативна, что может стать причиной постановки неправильного диагноза. В таких случаях эндоскопическая ультрасонография желудка определяет наличие очагов поражения в подслизистых слоях желудка, их размеры и четкую локализацию. Последующая прицельная глубокая биопсия желудка и гистологическое и иммуногистохимическое исследования гастробиоптата позволяют установить диагноз. Наличие признаков дисфункции почек послужило основанием для биопсии почки. Морфологически установлен мезангиопролиферативный гломерулонефрит в сочетании с ТМА. Иммунокомплексный характер поражения доказан на основании иммунофлуоресцентного исследования. Однако дифференциальный диагноз между первичным гломерулонефритом и гломерулонефритом, ассоциированным с лимфомой, в этом случае не представлялся возможным, так как не была обнаружена моноклональная

секреция и секреция криоглобулина. Принимая во внимание, что признаки поражения почек появились параллельно с симптомами лимфатической опухоли и что на фоне специфической противоопухолевой терапии достигнута не только ремиссия основного заболевания, но и улучшение функции почек, можно думать о патогенетической взаимосвязи этих 2 заболеваний.

Селезеночная ЛМЗ (СЛМЗ) составляет 20 % среди ЛМЗ и 3 % среди НХЛ. Заболевание чаще возникает в возрасте старше 50 лет. Основным проявлением болезни является спленомегалия. Симптомы интоксикации возникают редко. У 1/3 больных может быть обнаружена моноклональная протеинемия, несколько чаще – гипергаммаглобулинемия, изредка выявляется повышение вязкости крови.

Морфологически СЛМЗ свойственна нодулярная инфильтрация белой пульпы селезенки малыми лимфоцитами с вариабельной степенью вовлечения зоны красной пульпы. Могут выявляться «разбросанные» бластные клетки в зоне инфильтрации; иногда наблюдается плазмоклеточная дифференцировка опухолевых клеток (инфильтраты плазматических клеток присутствуют в центре фолликулов белой пульпы). Опухолевые изменения селезенки выявляются всегда, независимо от ее размера, и даже если установлено только поражение костного мозга.

ЛМЗ нередко ассоциируется с гепатитом С, при этом в 40–60 % случаев определяется циркулирующий криоглобулин, из них в 5–10 % случаев наблюдается клиника васкулита [12], при котором органами-мишенями являются прежде всего кожа, суставы, нервная система и почки. Поражение почек при криоглобулинемии определяется у 1/3 больных (20–35 %) [13–15]. Описаны случаи развития острого или хронического мембранопротрофиеративного гломерулонефрита с субэндотелиальным расположением депозитов, представленных криоглобулином и IgMк [14–16]. Клинически отмечаются острый нефротический (в 20 % случаев) или острый нефритический синдром (25 %) [15, 17], артериальная гипертензия (80 %). Хроническая почечная недостаточность развивается в 10–20 % случаев в течение 10 лет на фоне криоглобулинемии [15].

Приводим клинический пример СЛМЗ, ассоциированной с поражением печени, костного мозга, висцеральных ЛУ, почки, моноклональной гаммапатией и криоглобулинемией и сопровождающейся хроническим гепатитом С.

Клинический случай 2

Больная X., 38 лет, с диагнозом хронический гепатит С наблюдалась в медицинском учреждении по месту жительства в течение 6 лет (с 2006 по 2012 г.). Через 3 года от начала заболевания (в 2009 г.) выявлены спленомегалия (200 × 106 × 98 мм по данным УЗИ) и умеренная гепатомегалия (размер левой доли – 124 × 57 мм, правой доли – 194 × 123 мм по данным УЗИ), незначительный лейкоцитоз (12 × 10⁹/л) и абсолютный лимфо-

цитоз (65–76 %). К 2012 г. отмечено дальнейшее увеличение размера селезенки (305 × 107 мм по данным УЗИ) и появление увеличенных висцеральных ЛУ (в области воротной вены до 38 × 24 мм, в проекции малого сальника – 32 × 17 мм, у ворот селезенки – 24 × 11 мм, а также мезентериальных – 16 × 8 мм, забрюшинных – 23 × 11 мм). При этом тромбоз в системе портальной и печеночных вен, селезеночной и нижней полой вен не обнаружен. В анализе крови определялись умеренная анемия (гемоглобин – 82 г/л), тромбоцитопения ($112 \times 10^9/\text{л}$), лейкоцитоз ($17,32 \times 10^9/\text{л}$), лимфоцитоз (95 %), нейтропения (5 %), увеличение СОЭ (74 мм/ч). Креатинин, мочевина, мочевая кислота, трансаминазы, билирубин, щелочная фосфатаза, γ -глутамилтранспептидаза были в пределах нормы, уровень лактатдегидрогеназы был несколько повышен (566 Ед/л). СКФ составляла 70 мл/ч.

При иммунохимическом исследовании сыворотки определены выраженная гипогаммаглобулинемия, моноклональная секреция IgMк (13,7 г/л); снижение IgG (88 МЕ/мл) и повышение уровня поликлонального IgA (368 МЕ/мл), а также β 2-микроглобулина (12 мг/л), С-реактивного белка (7,85 мг/л) и высокая концентрация криоглобулина (++++). Белок Бенс-Джонса в моче при электрофоретическом исследовании и методом иммунофиксации не выявлен.

Методом проточной флуориметрии определен В-клеточный фенотип лимфоидных клеток в периферической крови. Выявлена экспрессия на лимфоцитах CD19, CD20, CD23, к-легких цепей и отсутствие экспрессии CD10 и CD5.

В миелограмме количество лимфоцитов составляло 78 %. В трепанобиоптате обнаружена диффузная мотоморфная мелкоклеточная лимфоидная инфильтрация (рис. 4). При иммуногистохимическом исследовании основная масса мелких лимфоидных клеток экспрессировала CD20 и единичные клетки – CD23; CD10, CD5 не экспрессировались. Единичные лимфоидные клетки были CD3-положительными (см. рис. 4).

Таким образом, спленомегалия, висцеральная лимфаденопатия, лейкоцитоз, лимфоцитоз в периферической крови и в миелограмме, диффузная мелкоклеточная лимфоидная пролиферация в трепанате, позитивность лимфоидных клеток по CD19, CD20, клональность по к-типу указывали на В-клеточную природу лимфоидной опухоли. Высокая концентрация криоглобулина, состоящая из моноклонального IgMк и поликлонального IgA, свидетельствовала о криоглобулинемии II типа.

При вирусологическом исследовании определены положительные результаты тестов к анти-HCV, анти-HCV-core и отрицательные – к анти-HCV NS3, анти-HCV NS4, анти-HCV NS5. Методом полимеразной цепной реакции обнаружена РНК вируса гепатита С, количественно составлявшая $1,4 \times 10^5$ МЕ/мл. При эластографии печени установлен фиброз стадии F1 по шкале MTTAVIR. Полученные данные позволяли считать, что у пациентки хронический гепатит (HCV RNA+, генотип 1b) малой степени активности.

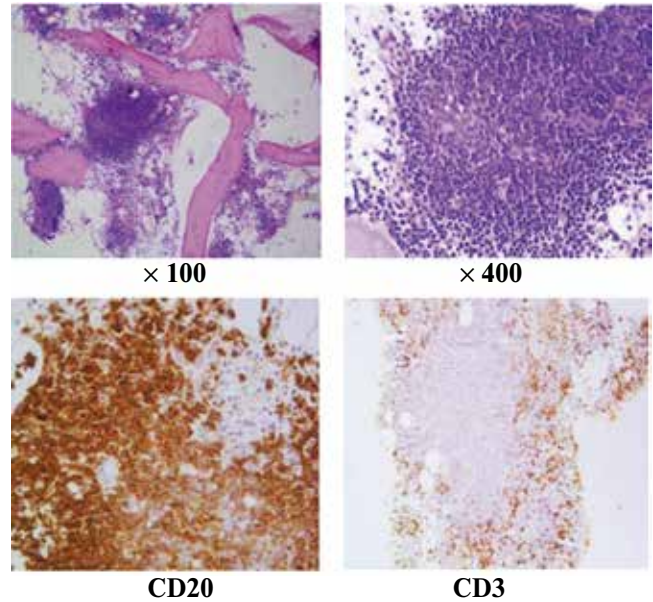


Рис. 4. Больная X., гистологическое (окраска гематоксилином и эозином) и иммуногистохимическое исследования костного мозга

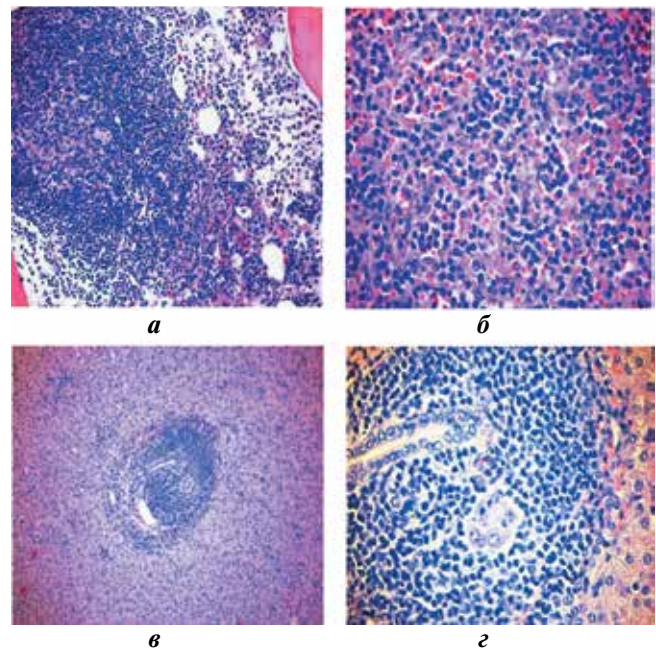


Рис. 5. Больная X., гистологическое исследование (окраска гематоксилином и эозином). Биоптат селезенки (а – $\times 200$; б – $\times 400$): мелкоклеточная лимфоидная пролиферация в красной и белой пульпе. Биоптат печени (в – $\times 200$; г – $\times 400$): признаки белковой дистрофии гепатоцитов, в портальных трактах – фиброз и лимфоидная инфильтрация из мелких клеток

Большие размеры селезенки, анемия и тромбоцитопения явились показанием к спленэктомии. 26.06.2012 выполнена спленэктомия, без осложнений. Размер удаленной селезенки – 38 × 20 × 15 см. Во время операции произведена также биопсия печени и, учитывая снижение СКФ, а также смешанную криоглобулинемию при малой степени активности гепатита, биопсия почки. При гистологическом исследовании селезенки и печени

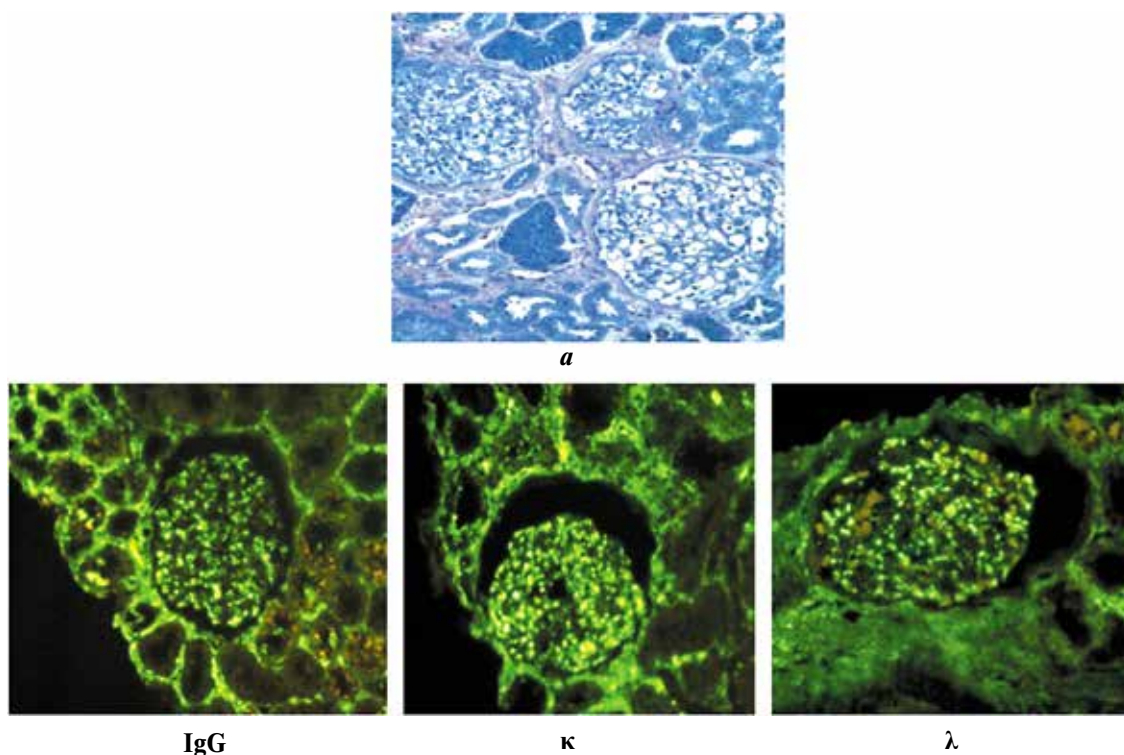


Рис. 6. Больная X., гистологическое и иммунофлуоресцентное исследования биоптата почки. Очаговое утолщение БМК (а, окраска метиленовым синим и фуксином, $\times 200$), очаговое расширение мезангия, очаговая пролиферация мезангиоцитов. Очаговая фиксация IgG на БМК клубочка, вдоль тубулярной базальной мембраны и БМК интерстиция; очаговая фиксация легких к-цепей на БМК клубочка, вдоль тубулярной базальной мембраны и БМК интерстиция; очаговая фиксация легких λ -цепей на БМК клубочка

обнаружена мелкоклеточная опухолевая лимфоидная пролиферация (рис. 5).

При гистологическом исследовании нефробиоптата обнаружена очаговая инфильтрация в паренхиме почки, представленная мелкими лимфоцитами, которые при иммуногистохимическом исследовании имели реактивный характер. Периваскулярный склероз. Эпителий извитых канальцев в состоянии белковой дистрофии. Отдельные канальцы с расширенным просветом заполнены белковыми цилиндрами. В клубочках отмечались очаговое утолщение БМК, очаговое расширение мезангия, очаговая пролиферация мезангиоцитов, что укладывалось в картину гломерулопатии с минимальными изменениями (рис. 6). Очаговый склероз стромы. При окраске конго красным амилоид не выявлен.

При иммунофлуоресцентном исследовании обнаружена фиксация IgG, IgM, IgA на БМК очагового крупно- и мелкогранулярного характера в клубочках. В отдельных клубочках на БМК наблюдалась фиксация легких к- и λ -цепей Ig очагового гранулярного характера, при этом свечение с антителами к λ -цепям было менее интенсивным (см. рис. 6).

Методом электронной микроскопии изучены 2 клубочка с одностипными изменениями (рис. 7). БМК с участками неравномерного утолщения. Субэндотелиально обнаруживается большое количество мелких рыхлых размывающихся иммунных комплексов. Мезангий расширен незначительно, количество мезангиоцитов не превыша-

ет 3. Между отростками мезангиоцитов выявляются немногочисленные иммунные комплексы. На местах разрушенных иммунных комплексов и в мезангии обнаруживаются небольшие скопления хаотически расположенных тубулярных структур, диаметром около 12 нм. Наблюдается очаговая субатрофия подоцитов и эндотелиоцитов. Подоциты в состоянии жировой и вакуольной дистрофии, малые отростки очагово редуцированы. Приведенные данные свидетельствуют о наличии у пациентки картины фибриллярного гломерулонефрита.

Таким образом, по данным гистологического и иммунофлуоресцентного исследований биоптата почки обнаружена картина гломерулонефрита с признаками

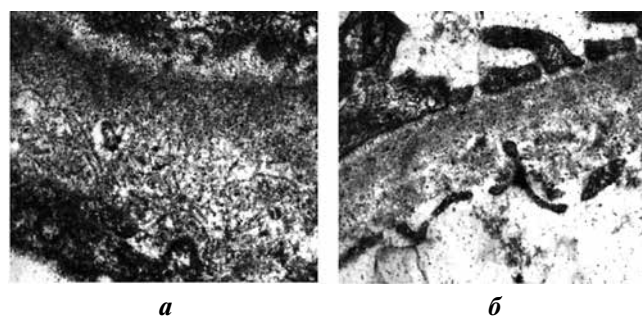


Рис. 7. Больная X., электронно-микроскопическое исследование биоптата почки ($\times 60\,000$): а — скопление в мезангии хаотически расположенных тубулярных структур диаметром около 12 нм; б — мелкие иммунные комплексы, расположенные субэндотелиально

минимальных изменений. Однако электронно-микроскопическое исследование позволило установить фибриллярный гломерулонефрит. Учитывая данные дополнительных морфологических исследований, установлен диагноз: В-клеточная СЛМЗ с поражением печени, костного мозга, висцеральных ЛУ, ассоциированная с фибриллярным гломерулонефритом; моноклональная секреция IgMκ; криоглобулинемия II типа; хронический гепатит С с незначительной степенью активности (HCV RNA+, генотип 1b).

Учитывая высокую концентрацию криоглобулина, на этапе диагностического исследования проводился плазмаферез № 5. Однако уровень криоглобулина снижался кратковременно. Данный факт и низкая степень активности гепатита С косвенно свидетельствовали, что криоглобулинемия с большей вероятностью была продуктом секреции В-клеточной лимфоидной опухоли.

После спленэктомии в раннем послеоперационном периоде наблюдался гипертромбоцитоз ($600-800 \times 10^9/\text{л}$), осложнившийся тромбозом селезеночной вены. На фоне круглосуточной антикоагулянтной (гепарин 1000 ЕД/ч внутривенно, круглосуточно инфузатом в течение 10 дней, затем фраксипарин по 0,3 мл (2850 МЕ) 2 раза в день подкожно в течение 1 мес) и антиагрегантной (тромбо АСС 100 мг/сут) терапии достигнута полная реканализация селезеночной вены. Количество тромбоцитов в течение 1 мес снизилось до $350-400 \times 10^9/\text{л}$. В течение 3 мес наблюдения после операции отмечалось увеличение количества и размеров внутрибрюшных и забрюшинных ЛУ, размеры печени оставались увеличенными, а также сохранялась высокая концентрация криоглобулина. Все это свидетельствовало о тенденции к прогрессии заболевания. Учитывая прогрессию заболевания и распространенность опухолевого процесса (вовлечение висцеральных ЛУ, селезенки, печени, костного мозга), ассоциацию лимфомы с фибриллярным гломерулонефритом, а также криоглобулинемию, было решено начать терапию по программе BR: ритуксимаб 375 мг/м² в 1-й день, бендамустин по 90 мг/м² во 2-й и 3-й дни курса внутривенно, курс повторялся через 28 дней. После 4 курсов терапии достигнута полная редукция висцеральных ЛУ, уменьшение размера печени до нормальных значений, полностью купирована секреция криоглобулина и моноклонального IgMκ, а также нормализовался уровень β2-микроглобулина и ревматоидного фактора. При контрольной трепанобиопсии обнаруживалось небольшое скопление лимфоидных клеток, которые при иммуногистохимическом исследовании экспрессировали CD3 и не экспрессировали CD20, CD79a, PAX5, CD30, что указывало на реактивный характер лимфоидной пролиферации. Общая выживаемость составила 29 мес, бессобытийная — 20 мес.

Таким образом, в этом случае описана В-клеточная СЛМЗ, ассоциированная с гепатитом С и фибриллярным гломерулонефритом, сопровождающаяся криоглобулинемией и моноклональной секрецией IgMκ. Клинически и лабораторно явных признаков пораже-

ния почек у пациентки в дебюте заболевания не наблюдалось, но снижение СКФ, наличие моноклональной секреции и высокая концентрация криоглобулина послужили основанием для биопсии почки. При гистологическом исследовании нефробиоптата обнаружена картина нефрита с минимальными изменениями. Однако данные электронной микроскопии позволили установить фибриллярный гломерулонефрит, имеющий неблагоприятный прогноз. После спленэктомии не было отмечено улучшения, наоборот, определялась тенденция к прогрессии опухолевого процесса. Терапия комбинацией BR оказалась эффективной. Достигнута полная ремиссия ЛМЗ, СКФ восстановлена до нормальных значений, купирована секреция криоглобулина и моноклонального IgMκ.

Обсуждение

ЛМЗ является одним из вариантов индолентных НХЛ, который составляет 1/3 (35 %) среди всех лимфом. Согласно современным представлениям, патогенетическое значение в возникновении ЛМЗ имеет хроническая иммунная стимуляция на фоне хронического инфекционного очага или аутоиммунного заболевания. Известна некоторая взаимосвязь между инфицированностью *Helicobacter pylori* и MALT-лимфомой желудка, *Borrelia burgdorferi* и ЛМЗ кожи, *Chlamydia psittaci* и ЛМЗ глазной орбиты, *Campylobacter jejuni* и иммунопролиферативным заболеванием тонкой кишки (immunoproliferative small intestine disease, IPSID), вирусом гепатита С и СЛМЗ. Экстранодальная ЛМЗ, протекающая с гломерулопатией, встречается редко и преимущественно наблюдается при прогрессии лимфоидной опухоли; в дебюте заболевание диагностируется редко, что может не соответствовать действительности, так как часто игнорируются незначительные симптомы поражения почек и не выполняется диагностическая биопсия почки [18].

В обоих наших наблюдениях симптомы поражения почек отмечались при манифестации лимфомы. В 1-м случае наблюдались протеинурия, артериальная гипертензия, возрастание уровня креатинина, снижение СКФ. Генез поражения почек неясен, у пациента не отмечалось хронической инфекции, не был обнаружен антиген *Helicobacter pylori* и не выявлена моноклональная секреция, хотя отмечен повышенный уровень κ-СЛЦ, но значение его в генезе поражения почки не доказательно. Морфологически при исследовании нефробиоптата установлен мезангиопролиферативный гломерулонефрит и определены признаки ТМА. Методом иммунофлуоресценции подтвержден иммунокомплексный характер поражения почки. Несмотря на то, что экстранодальные формы ЛМЗ относятся к медленно прогрессирующим, в демонстрируемом случае показано, что со времени появления первых признаков заболевания в течение 6 мес наблюдалось вовлечение в опухолевый процесс желудка, висцеральных ЛУ, костного мозга и почек, т. е. быстрая прогрессия опухоли.

Во 2-м случае при СЛМЗ с поражением висцеральных ЛУ, костного мозга, печени наблюдалась скудная клиническая симптоматика поражения почек — только незначительное снижение СКФ при нормальном уровне креатинина, но выявлена моноклональная секрция IgMκ и выраженная секрция криоглобулина, которые имели значение в генезе развития фибриллярного гломерулонефрита. Роль вируса гепатита С в генезе лимфомы дискутабельна, а в развитии гломерулонефрита — неизвестна. Частота сочетания гепатита С с В-клеточной НХЛ колеблется от 9 до 37 %, что значительно выше по сравнению с другими гематологическими заболеваниями в общей популяции [19–21]. Известно, что лимфомы с низкой степенью злокачественности наиболее часто ассоциируются с гепатитом С, чем лимфомы с высокой злокачественностью [19].

Выбор терапии был достаточно сложным. С одной стороны, имевший место в обоих случаях гломерулонефрит, наличие сопутствующего гепатита С (у 1 пациента) ограничивали выбор программ химиотерапии. С другой стороны, учитывая полиорганность поражения с вовлечением в опухолевый процесс костного мозга, имеющую неблагоприятный прогноз, необходимо было проводить терапию в полной дозе. Спленэктомия во 2-м случае не позволила достичь улучшения, наоборот, в первые 3 мес отмечались признаки прогрессии заболевания, о чем свидетельствовало увеличение размеров и количества ЛУ, а также повышенные уровни секрции моноклонального IgMκ и криоглобулина.

Терапия, включающая ритуксимаб и бендамустин, оказалась эффективной в обоих случаях. Достигнута полная ремиссия ЛМЗ (общая выживаемость в 1-м и 2-м случае составила 21 и 29 мес, безрецидивная выживаемость — 16 и 20 мес соответственно) и улучшение функции почек, что подтверждает наличие патогенетической взаимосвязи между лимфомой и поражением почек. Следует также отметить, что на терапии по указанной схеме достигнута полная купирование секрции криоглобулина и нормализация биохимических показателей. Следовательно, успешная терапия лимфомы с улучшением функции почек подтверждает паранеопластический характер поражения почек.

Заключение

При диагностике лимфом особое внимание следует уделять симптомам поражения почек. Ранняя диагностика клинических и лабораторных признаков поражения почек, а также морфологическое, иммунофлуоресцентное и электронно-микроскопическое исследования биоптата почек позволяют не только определить характер поражения, но и выбрать менее нефротоксичную и более эффективную программу терапии. Комбинация BR является эффективной и не нефротоксичной программой при экстранодальной ЛМЗ и СЛМЗ, протекающих с поражением почек, костного мозга, секрцией криоглобулина, моноклонального IgMκ и сопровождающихся гепатитом.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Pelstring R.J., Essell J.H., Kurtin P.J. et al. Diversity of organ site involvement among malignant lymphomas of mucosa-associated tissues. *Am J Clin Pathol* 1991;96(6):738–45.
2. Peces R., Vega-Cabrera C., Peces C. et al. MALT B-cell lymphoma with kidney damage and monoclonal gammopathy: a case study and literature review. *Nefrologia* 2010;30(6):681–6.
3. Parveen T., Navarro-Román L., Medeiros J. et al. Low-grade B-cell lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue arising in the kidney. *Arch Pathol Lab Med* 1993;117(8):780–3.
4. Colovic M., Hadzi-Djokic J., Cemerikic V. et al. Primary MALT lymphoma of the kidney. *Hematol Cell Ther* 1999;41(5):229–32.
5. Stokes M.B., Wood B., Alpers Ch.E. Membranoproliferative glomerulonephritis associated with low-grade B-cell lymphoma presenting in the kidney. *Clin Nephrol* 2002;57(4):303–9.
6. Tuzel E., Mungan M., Yorukoglu K. et al. Primary renal lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue. *Urology* 2003;61(2):463.
7. Qiu L., Unger P.D., Dillon R.W., Strauchen J.A. Low-grade mucosa associated lymphoid tissue lymphoma involving the kidney. Report of 3 cases and review of the literature. *Arch Pathol Lab Med* 2006;130(1):86–9.
8. Jindal B., Sharma S.C., Das A., Banerjee A.K. Indolent behavior of low-grade B-cell lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue arising in the kidney. *Urol Int* 2001;67(1):91–3.
9. Kato Y., Hasegawa M., Numasato S. et al. Primary mucosa-associated lymphoid tissue-type lymphoma arising in the kidney. *Int J Urol* 2008;15(1):90–2.
10. Garcia M., Konoplev S., Morosan C. et al. MALT lymphoma involving the kidney: a report of 10 cases and review of the literature. *Am J Clin Pathol* 2007;128(3):464–73.
11. Джумабаева Б.Т., Бирюкова Л.С., Гемджян Э.Г. и др. Опыт терапии хронического лимфолейкоза, сопровождающе-
- гося почечной недостаточностью. *Терапевтический архив* 2014;(12):37–41. [Dzhumabaeva B.T., Biryukova L.S., Gemdzhyan E.G. et al. Experience in the treatment of chronic lymphocytic leukemia, accompanied by renal insufficiency. *Terapevticheskiy archive = Therapeutic Archives* 2014;(12):37–41. (In Russ.)].
12. Nagasaka A., Takahashi T., Sasaki T. et al. Cryoglobulinemia in Japanese patients with chronic hepatitis C virus infection: host genetic and virological study. *J Med Virol* 2001;65(1):52–7.
13. 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(2):115–26.
14. Mazza C., Tirelli U., Pozzato G. Hepatitis C virus and non-Hodgkin's lymphoma 10 years later. *Dig Liver Dis* 2005;37(4):219–26.

15. Chelioti E., Efthimiou E., Sotiraki M. et al. Splenic marginal zone lymphoma and concurrent membranoproliferative glomerulonephritis with IgM κ deposits in a HCV-seropositive patient. *Nephrourol Mon* 2014;6(4):e18391.
16. Beddhu S., Bastacky S., Johnson J.P. The clinical and morphologic spectrum of renal cryoglobulinemia. *Medicine (Baltimore)* 2002;81(5):398–409.
17. Charitaki E., Liapis K., Moutzouris D.A. et al. Primary renal MALT lymphoma presenting with cryoglobulinaemia. *Nephrol Dial Transplant* 2011;26(11):3819–21.
18. 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;(1):68–73. [Dzhumabaeva B.T., Nikitin E.A., Kaplanskaya I.B. et al. Chronic lymphocytic leukemia and kidney cancer: review of the literature and own experiences. *Klinicheskaya onkogematologiya = Clinical Oncohematology* 2013;(1):68–73. (In Russ.)].
19. Zuckerman E., Zuckerman T. Hepatitis C and B-cell lymphoma: the hemato-hepatologist linkage. *Blood Rev* 2002;16(2):119–25.
20. Ferri C., Caracciolo F., Zignego A.L. et al. Hepatitis C virus infection in patients with non-Hodgkin's lymphoma. *Br J Haematol* 1994;88(11):392–4.
21. Duberg A.S., Nordstrom M., Torner A. et al. Non-Hodgkin's lymphoma and other nonhepatic malignancies in Swedish patients with hepatitis C virus infection. *Hepatology* 2005;41(3):652–9.