

## Роль парапротеинов в поражении почек у пациентов с лимфопролиферативными заболеваниями

О.Н. Писаревская, А.Н. Котельникова, С.П. Казаков, Н.П. Потехин, О.А. Рукавицын

ФГБУ «Главный военный клинический госпиталь им. Н.Н. Бурденко» Минобороны России;  
Россия, 105094 Москва, Госпитальная площадь, 3

**Контакты:** Ольга Николаевна Писаревская [sefeta@rambler.ru](mailto:sefeta@rambler.ru)

**Введение.** Течение лимфопролиферативных заболеваний, при которых пролиферация злокачественного клона сопровождается секрецией парапротеинов, часто осложняется поражением почек. Возможно поражение почек связано с физико-химическими свойствами моноклональных белков.

**Цель исследования** — определить взаимосвязь между типом моноклонального парапротеина, уровнем его секреции и поражением почек при лимфопролиферативных заболеваниях.

**Материалы и методы.** Проведен ретроспективный анализ данных 108 пациентов с лимфопролиферативными заболеваниями, сопровождающимися парапротеинемией и поражением почек. Возраст пациентов составил 31–86 лет (медиана 62,5 года). У 78 из 108 пациентов диагностировали хроническую болезнь почек (ХБП). Диагностику ХБП проводили в соответствии с клиническими рекомендациями KDIGO 2012.

**Результаты.** У пациентов с множественной миеломой ХБП III стадии диагностирована в 28 (35,9 %) случаях, IV стадии — в 14 (17,9 %), V стадии — в 19 (24,4 %). К группе высокого риска развития ХБП относились 10 (9,3 %) из 30 пациентов без ХБП. У 91 пациента диагностировали сопутствующие заболевания, предрасполагающие к развитию поражения почек. В группе пациентов с парапротеинемическими гемобластомами в сочетании с ХБП абсолютное большинство составляли пациенты с наличием парапротеинов крови IgGκ и IgGλ, свободных легких цепей (СЛЦ), белка Бенс-Джонса (BJ) в моче. При этом значительно реже встречались пациенты с секрецией парапротеинов IgDλ, IgAλ, IgAκ и IgMκ. Наибольший уровень патологических Ig всех классов и их структурных компонентов и фрагментов наблюдался у пациентов с III стадией ХБП, что характерно и для других лабораторных маркеров при ХБП. Отмечена отрицательная корреляция скорости клубочковой фильтрации (СКФ) с СЛЦκ в крови ( $r = -0,21$ ), СКФ с BJκ ( $r = -0,35$ ), СКФ с СЛЦλ в крови ( $r = -0,13$ ), СКФ с BJλ, что говорит о тенденции к повреждающему воздействию на почки СЛЦ и белка BJ.

**Заключение.** У пациентов с лимфопролиферативными заболеваниями, сопровождающимися моноклональной секрецией парапротеина и поражением почек с развитием ХБП, в большинстве случаев в крови определялись парапротеины IgGκ, IgGλ, СЛЦκ и СЛЦλ, белок BJ в моче. Значительно реже определялись в сыворотке парапротеины IgAκ, IgAλ, IgMκ, IgMλ, IgDλ. Наибольший уровень патологических Ig и их структурных компонентов отмечен у пациентов с III стадией ХБП. Связи с количественным уровнем, типом парапротеина и повреждением почек не выявлено. Отмечена роль СЛЦ и белка BJ в развитии нефропатии. Результаты исследования также показывают, что по мере развития заболевания и поражения почек с последующим прогрессированием стадии ХБП у пациентов с лимфопролиферативными заболеваниями и протеинемиями отмечается тенденция к временному снижению протеинурии и компенсаторному увеличению количества парапротеинов в крови. Это может рассматриваться как один из компенсаторных патофизиологических механизмов защитной функции почек.

**Ключевые слова:** лимфопролиферативное заболевание, парапротеины, поражение почек

**Для цитирования:** Писаревская О.Н., Котельникова А.Н., Казаков С.П. и др. Роль парапротеинов в поражении почек у пациентов с лимфопролиферативными заболеваниями. Онкогематология 2019;14(3):60–8.

DOI: 10.17650/1818-8346-2019-14-3-60-68

### The role of paraproteins in kidney damage in patients with lymphoproliferative diseases

O.N. Pysarevskaya, A.N. Kotelnikova, S.P. Kazakov, N.P. Potekhin, O.A. Rukavitsyn

N.N. Burdenko Main Military Clinical Hospital, 3 Gospital'naya Ploshchad', Moscow 105094, Russia

**Background.** The course of lymphoproliferative diseases, in which the proliferation of a malignant clone is accompanied by the secretion of paraproteins, is often complicated by kidney damage. Perhaps kidney damage is associated with the physicochemical properties of monoclonal proteins.

**The objective of the study** was to determine the relationship between the type of monoclonal paraprotein, its level of secretion, and kidney damage in lymphoproliferative diseases

**Materials and methods.** A retrospective analysis of the data of 108 patients with lymphoproliferative diseases accompanied by paraproteinemia and kidney damage was performed. The age of the patients was 31–86 years (median 62.5 years). 78 out of 108 patients were diagnosed with chronic kidney disease (CKD). CKD was diagnosed in accordance with the clinical guidelines of KDIGO 2012.

**Results.** In patients with multiple myeloma, stage III CKD was diagnosed in 28 (35.9 %) cases, stage IV – in 14 (17.9 %), stage V – in 19 (24.4 %). High risk group for CKD included 10 (9.3 %) of 30 patients without CKD. 91 patients were diagnosed with concomitant diseases predisposing to the development of kidney damage. In the group of patients with paraproteinemic hemoblastosis in combination with CKD, the vast majority were patients with the presence of IgG $\kappa$  and IgG $\lambda$  blood paraproteins, free light chains (FLC), and Bence-Jones protein (BJ) in the urine. At the same time, patients with the secretion of IgD $\lambda$ , IgA $\lambda$ , IgA $\kappa$  and IgM $\kappa$  paraproteins were much less common. The highest level of pathological Ig of all classes and their structural components and fragments was observed in patients with stage III CKD, which is also characteristic of other laboratory markers in CKD. A negative correlation of glomerular filtration rate (GFR) with FLC $\kappa$  in the blood ( $r = -0.21$ ), GFR with BJ $\kappa$  ( $r = -0.35$ ), GFR with FLC $\lambda$  in the blood ( $r = -0.13$ ), GFR c BJ $\lambda$ , which indicates a tendency to damage the kidneys of FLC and protein BJ.

**Conclusion.** In patients with lymphoproliferative diseases accompanied by monoclonal secretion of paraprotein and kidney damage with the development of CKD, in most cases IgG $\kappa$ , IgG $\lambda$ , FLC $\kappa$  and FLC $\lambda$  were determined in the blood, and protein BJ in urine. IgA $\kappa$ , IgA $\lambda$ , IgM $\kappa$ , IgM $\lambda$ , IgD $\lambda$  paraproteins were determined much less frequently in serum. The highest level of pathological Ig and their structural components was observed in patients with stage III CKD. No association with quantitative level, type of paraprotein, and kidney damage was found. The role of FLC and BJ protein in the development of nephropathy is noted. The results of the study also show that with the development of the disease and kidney damage with subsequent progression of the stage of CKD in patients with lymphoproliferative diseases and proteinemia, there is a tendency to a temporary decrease in proteinuria and a compensatory increase in the number of paraproteins in the blood. This can be considered as one of the compensatory pathophysiological mechanisms of the protective function of the kidneys.

**Key words:** lymphoproliferative disease, paraproteins, kidney damage

**For citation:** Pysarevskaya O.N., Kotelnikova A.N., Kazakov S.P. et al. The role of paraproteins in kidney damage in patients with lymphoproliferative diseases. *Onkogematologiya = Oncohematology* 2019;14(3):60–8.

## Введение

Имеется ряд заболеваний, у которых пролиферация клеток патологического клона сопровождается секрецией патологического иммуноглобулина (Ig) (парапротеина). Эти нозологии, ассоциированные с парапротеинами, можно разделить на 3 основные группы: предзаболевания, наиболее значительную группу онкологических (в основном онкогематологических) заболеваний и неонкологические заболевания.

К предзаболеваниям относятся моноклональная гаммапатия неясного генеза (monoclonal gammopathy of undetermined significance, MGUS), асимптоматическая (тлеющая) миелома. К группе онкологических заболеваний – В-клеточные лимфолифферативные заболевания, которые представляют собой опухоли системы В-лимфоцитов, дифференцирующихся до стадии секреции Ig, к ним относятся множественная миелома (ММ), макроглобулинемия Вальденстрема, солитарная плазмцитомы, некоторые неходжкинские лимфомы (лимфома из клеток маргинальной зоны селезенки, фолликулярная лимфома, диффузная В-крупноклеточная лимфома, хронический лимфолейкоз/мелкоклеточная лимфоцитарная лимфома, волосатоклеточный лейкоз, лимфома Ходжкина, Т-клеточные лимфомы, болезнь тяжелых цепей). Паранеопластическая нефропатия нередко встречается и при солидных опухолях (рак легких, желудка, почки, тимомы, уrogenитальный рак) [1]. Неонкологические заболевания – амилоидоз, болезнь Кастлемана, парапротеинемическая полинейропатия, POEMS-синдром, криоглобулинемия с продукцией моноклонального ревматоидного фактора, холодовая гемолитическая анемия (моноклональная), микседематозный лишай (склеромикседема), аутоиммунный тиреозит

Хашимото и др. Часто лимфолифферативные заболевания с секрецией парапротеинов протекают с поражением почек.

Поражение почек может быть осложнением ранее диагностированного В-клеточного заболевания или его первым проявлением.

Множественная миелома – В-клеточная злокачественная опухоль, морфологическим субстратом которой являются плазматические клетки, продуцирующие патологические Ig разных классов и/или их структурные компоненты – свободные легкие цепи (СЛЦ) [2, 3]. ММ составляет 1,3 % всех злокачественных новообразований и 15 % гематологических злокачественных опухолей [4]. У большинства больных ММ появляется парапротеин – моноклональный белок, который можно обнаружить в сыворотке крови, или его фрагменты – СЛЦ, которые можно определить в сыворотке крови и моче. Уровень общего белка сыворотки, как правило, повышен, а при электрофорезе в зоне глобулинов образуется острый пик, называемый М-градиентом [5].

Повреждение почек – распространенное осложнение ММ. Почечная недостаточность развивается у 20–40 % пациентов с ММ и является прогностически неблагоприятным фактором, расценивается как 2-я по частоте причина смерти больных после инфекционных осложнений [6].

В структуре поражения почек при ММ миеломная нефропатия составляет 60–80 %. В патогенезе миеломной нефропатии имеют значение высокая концентрация СЛЦ в сыворотке крови и экскреция их в просвет почечных канальцев [7]. Риск развития миеломной нефропатии высок при концентрации моноклональных СЛЦ в сыворотке более 500–1000 мг/л, количестве

белка Бенс-Джонса (BJ) в моче  $>2$  г/сут [3]. Клинически миеломная нефропатия чаще всего проявляется протеинурией, почечной недостаточностью, реже – нефротическим синдромом, гематурией. Развитию почечной недостаточности предшествует более или менее длительная протеинурия с наличием белка BJ. Выявление даже следовой секреции белка BJ играет важную роль в правильной диагностике и своевременном выявлении осложнений заболевания, в частности болезней отложения моноклональных СЛЦ и AL-амилоидоза. Генез этих осложнений обусловлен образованием депозитов моноклональных СЛЦ. Морфологические изменения гетерогенны. Миеломная цилиндр-нефропатия (cast-нефропатия, миеломная почка) встречается в 80 % случаев, AL-амилоидоз – в 10–20 %, болезнь депозитов легких цепей диагностируют у 5–10 % больных. Возможны редкие варианты: парапротеинассоциированный гломерулонефрит, иммунотактоидная нефропатия, хронический тубулоинтерстициальный нефрит, плазмноклеточная инфильтрация [4]. Вариант поражения почек определяется физико-химическими характеристиками моноклональных белков. При большой массе опухоли происходит секреция значительного количества моноклональных Ig или их фрагментов (СЛЦ), при заболеваниях с низкой пролиферативной активностью и низкой степенью злокачественности патогенность моноклональных белков определяется не их количеством, а структурными особенностями [8].

За несколько лет до развития MM практически у всех пациентов выявляется MGUS [9, 10]. Термин «моноклональная гаммапатия неопределенного значения» введен R. Kyle в 1978 г. [11] для обозначения состояния, характеризующегося наличием в сыворотке крови небольшого количества M-протеина, которое, долгое время оставаясь у части больных доброкачественным, является предстадией MM и других лимфолиферативных заболеваний [12]. O. Landgren и соавт. провели проспективное исследование, сформировав группу из 71 пациента с развившейся MM, включенных в US PLCO (Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian). В промежутке 2,0–9,8 года до развития MM были получены образцы сыворотки, их исследовали на наличие M-градиента (электрофорез/иммунофиксация) и СЛЦк/л. MGUS выявлялась в 100 % (87,2–100 %), 98,3 % (90,8–100 %), 97,9 % (88,9–100 %), 94,6 % (81,8–99,3 %), 100 % (86,3–100 %), 93,3 % (68,1–99,8 %) и 82,4 % (56,6–96,2 %) случаев за 2, 3, 4, 5, 6, 7 и 8+ лет до установления диагноза MM соответственно [9].

Изучение поражения почек при MGUS привело к выделению отдельной группы почечной патологии, для того чтобы подчеркнуть патогенетическую роль парапротеинемии и вывести ряд состояний из разряда «доброкачественной» MGUS. В 2012 г. N. Leung и соавт. выделили пациентов с MGUS, у которых повреждение почек M-компонентом привело к почечной недостаточности, был введен термин

«моноклональная гаммапатия почечного значения» (monoclonal gammopathy of renal significance, MGRS). Выделение отдельной группы почечной патологии позволяет определить причинно-следственные связи малых B-клонов с поражениями почек, главным образом за счет секретируемых этими клонами Ig или их фрагментов, и без непосредственной связи с пролиферацией B-клеток [13].

Поражение почек при лимфомах встречается реже, чем при MM, частота достоверно неизвестна [14]. При неходжкинских лимфомах поражение почек обнаруживается в основном при прогрессировании или рецидиве заболевания. Наиболее часто (40 %) вовлечение почек определяется при хроническом лимфолейкозе/лимфоме из малых лимфоцитов, несколько реже (20 %) – при неходжкинских лимфомах (диффузной B-крупноклеточной лимфоме и NK/T-клеточной лимфоме) [15]. Морфологически выявляются лимфоидная инфильтрация, гломерулонефрит, AL-амилоидоз, тромботическая микроангиопатия. Не исключается роль парапротеина, СЛЦ, криоглобулинов в генезе нефропатии при лимфомах [16]. Реже в результате аутоиммунного поражения при злокачественных лимфомах возможно развитие гломерулонефрита без парапротеинемии и криоглобулинемии [17].

Какой тип парапротеина, какое его количество и в течение какого времени приводит к развитию повреждения почек у пациентов с MM, парапротеинемическими гемобластомами и другими лимфолиферативными заболеваниями с секрецией парапротеина, до конца не ясно.

**Цель исследования** – определить взаимосвязь между моноклональной секрецией парапротеина и поражением почек при MM и других лимфолиферативных заболеваний. Выяснить имеют ли значение уровень секреции и тип парапротеина в развитии почечной патологии.

### Материалы и методы

Проведен ретроспективный анализ данных 108 пациентов (81 мужчины, 27 женщин) в возрасте 31–86 лет (медиана – 62,5 года), пролеченных в условиях гематологического центра и отделения гемодиализа ГВКГ им. Н.Н. Бурденко. Основные демографические характеристики пациентов представлены в табл. 1. В исследование были включены пациенты с лимфолиферативными заболеваниями, сопровождающимися парапротеинемией, также у них были выявлены повреждения почек (морфологическая верификация – 3 пациента), у 78 обнаружена нефропатия, диагностирована хроническая болезнь почек (ХБП). Группу сравнения составили 30 пациентов без повреждения почек.

Диагностику ХБП проводили в соответствии с клиническими рекомендациями KDIGO 2012 (Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease) [18]. Из 108 пациентов

**Таблица 1.** Основные демографические характеристики пациентов ( $n = 108$ )

**Table 1.** The main demographic characteristics of patients ( $n = 108$ )

Характеристика Parameter	$n$	%
Пол, $n$ (%): Gender, $n$ (%):		
мужской male	81	75
женский female	27	25
Возраст, лет: Age, years:		
<65	61	56,5
65–69	21	19,4
≥70	26	24,1

91 (84,3 %) – с ММ, 2 (1,9 %) – с солитарной плазмцитомой, 3 (2,8 %) – с лимфоплазмцитарной лимфомой, 2 (1,9 %) – с плазмклеточным лейкозом, 6 (5,6 %) – с макроглобулинемией Вальденстрема, 1 (0,9 %) – с хроническим лимфолейкозом, 1 (0,9 %) – с Т-клеточной лимфомой, 1 (0,9 %) – с фолликулярной лимфомой, 1 (0,9 %) – с диффузной В-крупноклеточной лимфомой. Пациенты с ММ распределены по стадиям ISS и D&S. Стадию по ISS определяли у 89 пациентов, из них I стадия отмечена у 11 (12,4 %), II стадия – у 16 (18,0 %), III стадия – у 62 (69,7 %) пациентов. Из 92 пациентов стадия IA по D&S была у 2 (2,2 %) пациентов, стадия IIA – у 16 (17,4 %), стадия IIB – у 9 (9,8 %), IIIA – у 27 (29,3 %), IIIB – у 38 (41,3 %). Из 6 пациентов с неходжкинскими лимфомами стадия IA отмечена у 2 (33,3 %) больных, стадия IIA – у 1 (16,7 %), IIIB стадия – у 3 (50,0 %). У 1 пациента с хроническим лимфолейкозом диагностирована стадия С по классификации Binet.

Статистическую обработку результатов исследования осуществляли с использованием приложения Microsoft Excel и пакета статистического анализа данных Statistica 10 для Windows (StatSoft Inc., США). Анализировали временные параметры, под точкой отсчета понимали начало терапии в условиях ГВКГ им. Н.Н. Бурденко. Различия считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ . Значимость различий между группами по частоте достижения объективного ответа выполнена с помощью непараметрического  $\chi^2$ -критерия.

### Результаты

В исследовании оценивали общий соматический статус, общий анализ крови и мочи, биохимический анализ крови, иммунохимический анализ крови и мочи, хромосомные aberrации и мутационный статус, результаты морфологического и цитогенетического исследований костного мозга, данные лучевых методов исследований.

**Таблица 2.** Характеристика хромосомных aberrаций и мутационного статуса

**Table 2.** Chromosomal aberrations and mutational status

Характеристика Parameter	$n$	%
IGH мутационный статус ( $n = 16$ ): IGH mutational status ( $n = 16$ )		
мутированный mutated	8	50,0
немутированный non-mutated	8	50,0
Хромосомные aberrации FISH ( $n = 13$ ): Chromosomal aberrations by FISH ( $n = 13$ )		
del17p (p53)	1	7,7
моносомия хромосомы 13 chromosome 13 monosomy	3	23,1
трисомия хромосомы 17 chromosome 17 trisomy	1	7,7
del (13q14.3)	8	61,5

**Примечание.** FISH – флуоресцентная *in situ* гибридизация.  
*Note.* FISH – fluorescence *in situ* hybridization.

Общий соматический статус оценивали по шкале ECOG. Из 108 пациентов ECOG 2 имели 45 (41,7 %), ECOG 3 – 41 (38,0 %), ECOG 4 – 7 (38,0 %) больных. Очаги деструкции в костях выявлены у 82 (75,9 %) пациентов, мягкотканый компонент зафиксирован у 42 (38,9 %) больных. У 20 (18,5 %) определялась гепатомегалия, у 9 (8,3 %) – спленомегалия. Из 30 пациентов без ХБП 10 (9,3 %) относились к группе высокого риска развития ХБП. ХБП III стадии диагностирована у 28 (35,9 %) пациентов, IV стадии – у 14 (17,9 %), V стадии – у 19 (24,4 %). Стерильная пункция выполнена 100 пациентам, у 69 (69 %) из них плазматических клеток в костном мозге обнаружено >10 %. За время наблюдения умерли 19 больных. Цитогенетическое исследование выполнено 16 больным. Неблагоприятные хромосомные aberrации выявлены у половины пациентов, которым было проведено FISH-исследование (флуоресцентная *in situ* гибридизация). У 8 (61,5 %) пациентов обнаружена del (13q), у 1 (7,7 %) – del (17p), у 1 (7,7 %) – трисомия хромосомы 17, у 3 (23,1 %) – моносомия хромосомы 13 (табл. 2).

У 91 пациента диагностированы сопутствующие заболевания, которые явились предрасполагающими факторами к развитию поражения почек (табл. 3).

Медиана скорости клубочковой фильтрации (СКФ) по Кокрофту–Голту у 108 пациентов составила 39,0 мл/мин (интерквартильный размах 4,4–182,4 мл/мин). У 61 (56,5 %) пациента СКФ была менее 60 мл/мин (табл. 4).

Уровень лактатдегидрогеназы измеряли у 107 пациентов, медиана составила 387 МЕ/л, интерквартильный размах – 138–3516 МЕ/л. Уровень лактатдегидрогеназы >450 МЕ/л зарегистрирован у 40 (37,4 %) больных. У 99 пациентов определен уровень



Таблица 3. Сопутствующие заболевания (n = 91)

Table 3. Concomitant diseases (n = 91)

Заболевание Disease	n	%
Кисты почек Kidney cysts	24	26,4
Рак левой почки, T2N0M0 Left kidney cancer, T2N0M0	1	1,1
Хронический пиелонефрит Chronic pyelonephritis	11	12,1
Мочекаменная болезнь Urolithiasis	14	15,4
Удвоение почек Duplex kidney	2	2,2
Нефроптоз Nephroptosis	2	2,2
Липома правой почки Right kidney lipoma	1	1,1
Сахарный диабет Diabetes mellitus	17	18,7
Гипертоническая болезнь Hypertonic disease	68	74,7
Ишемическая болезнь сердца Coronary heart disease	53	58,2

Таблица 4. Показатели скорости клубочковой фильтрации по Кокрофту–Голту (n = 108)

Table 4. Cockcroft–Gault glomerular filtration rates (n = 108)

Скорость клубочковой фильтрации, мл/мин Glomerular filtration rate, ml/min	n	%
<60	61	56,5
≥60	47	43,5

β2-микроглобулина, медиана – 6,18 мг/л, интерквартильный размах – 1,9–72,8 мг/л. Уровень β2-микроглобулина ≥3,5 мг/л, но <5,5 мг/л отмечен у 22 (22,2 %) пациентов; ≥5,5 мг/л – у 56 (56,6 %). Общий белок в крови определяли у 108 пациентов, медиана уровня составила 79,5 г/л, интерквартильный размах – 45–160 г/л. Уровень общего белка >90 г/л зафиксирован у 40 (37 %) пациентов. Уровень альбумина определяли у 107 пациентов, медиана – 46,7 г/л, интерквартильный размах – 23–70,4 г/л. Уровень альбумина ≤35 г/л отмечен у 25 (23,4 %) больных. Уровень С-реактивного белка измеряли у 78 пациентов, медиана – 7,7 мг/л, интерквартильный размах – 0,4–113 мг/л. Уровень креатинина составил 37–1936 мкмоль/л, медиана – 125,5 мкмоль/л. Уровень креатинина ≥177 мкмоль/л имели 35 (32,4 %) пациентов. Уровень калия определяли у 85 пациентов, ме-

диана – 4,5 ммоль/л, интерквартильный размах – 2,4–6,9 ммоль/л. Уровень калия 3,5–5,4 ммоль/л зафиксирован у 70 (82,4 %) пациентов, >5,4 ммоль/л – у 13 (15,3 %). Уровень кальция определяли у 100 больных, медиана – 2,3 ммоль/л, интерквартильный размах составил 1,0–3,3 ммоль/л. Уровень кальция >2,5 ммоль/л наблюдался у 20 (20 %) пациентов (табл. 5).

Уровень белка в моче составил 0–27,3 г/л. Протеинурия ≥0,1 г/л наблюдалась у 85 (78,7 %) пациентов. Относительная плотность мочи: медиана – 1,015, интерквартильный размах – 1,003–1,030. Относительная плотность <1,010 зафиксирована у 18 (16,7 %) пациентов, >1,025 – у 2 (1,9 %). Лейкоциты в моче >5 в поле зрения зафиксированы у 30 (27,8 %) пациентов, эритроцитурия >2 в поле зрения – у 26 (24,1 %) пациентов. Цилиндры в моче наблюдались у 19 (17,6 %) больных; соли в моче – у 11 (10,2 %), из них у 6 (46,2 %) пациентов были ураты, у 4 (30,8 %) – оксалаты, у 3 (23,1 %) – фосфаты. Медиана уровня гемоглобина у 108 пациентов составила 98 г/л, интерквартильный размах – 40–186 г/л. Уровень гемоглобина <100 г/л определялся у 55 (50,9 %) пациентов. Уровень тромбоцитов <100 × 10<sup>9</sup>/л определяли у 10 (9,3 %) пациентов, медиана – 186,5 × 10<sup>9</sup>/л, интерквартильный размах – 19–480 × 10<sup>9</sup>/л. Скорость оседания эритроцитов по Вестергрену измеряли у 75 пациентов, >20 мм/ч она отмечена у 67 (89,3 %) пациентов.

У пациентов с ХБП определялись в крови моноклональные секреты:

- IgGκ – у 25 пациентов (среднее арифметическое (M) 37,2 г/л, стандартное отклонение (σ) ± 26,7 г/л, медиана 40,3 г/л, межквартильный размах 16,3–53,1 г/л);

Таблица 5. Показатели биохимического и иммунохимического анализов сыворотки крови (n = 108)

Table 5. Serum biochemical and immunochemical analyzes (n = 108)

Показатель Parameter	n	%
Уровень лактатдегидрогеназы (n = 107), МЕ/л: Lactate dehydrogenase level (n = 107), IU/L:		
≤450	67	62,6
>450	40	37,4
Уровень β2-микроглобулина (n = 99), мг/л: β2-microglobulin level (n = 99), mg/L:		
<3,5	21	21,2
≥3,5, но <5,5	22	22,2
≥5,5	56	56,6
Уровень альбумина (n = 107), г/л: Albumin level (n = 107), g/L:		
≤35	25	23,4
>35	82	76,6

- IgG $\lambda$  – у 18 пациентов (M 25,8 г/л,  $\sigma \pm 22,1$  г/л, медиана 18,8 г/л, межквартильный размах 10,2–38,7 г/л);
- IgA $\kappa$  – у 7 пациентов (M 31,7 г/л,  $\sigma \pm 15$  г/л, медиана 26,6 г/л, межквартильный размах 18,6–46,7 г/л);
- IgA $\lambda$  – у 5 пациентов (M 28,2 г/л,  $\sigma \pm 18,4$  г/л, медиана 22,8 г/л, межквартильный размах 17,1–45,2 г/л);
- IgM $\kappa$  – у 2 пациентов (M 32,1 г/л,  $\sigma \pm 18,5$  г/л, медиана 32,1 г/л, межквартильный размах 19–45,1 г/л);
- IgM $\lambda$  – у 2 пациентов (M 15,5 г/л,  $\sigma \pm 2,8$  г/л, медиана 15,5 г/л, межквартильный размах 13,5–17,5 г/л);
- IgD $\lambda$  – у 5 пациентов (M 5,4 г/л,  $\sigma \pm 8,8$  г/л, медиана 0 г/л, межквартильный размах 0–6,6 г/л);
- ВJ $\kappa$  – у 12 пациентов (M 2,0 г/л,  $\sigma \pm 3,1$  г/л, медиана 1,3 г/л, межквартильный размах 0,1–2,6 г/л);
- ВJ $\lambda$  – у 10 пациентов (M 3,8 г/л,  $\sigma \pm 2,7$  г/л, медиана 4,2 г/л, межквартильный размах 1,4–5,1 г/л).
- СЛЦ $\kappa$  – у 21 пациента (M 2819,6 мг/л,  $\sigma \pm 6920,4$  мг/л, медиана 137 мг/л, межквартильный размах 16,6–2003 мг/л);
- СЛЦ $\lambda$  – у 22 пациентов (M 2005,7 мг/л,  $\sigma \pm 3896,4$  мг/л, медиана 435,5 мг/л, межквартильный размах 9,6–1640 мг/л);
- соотношение СЛЦ $\kappa/\lambda$  – у 13 пациентов (M 11,0 мг/л,  $\sigma \pm 19,3$  мг/л, медиана 1,6 мг/л, межквартильный размах 0,2–6,8 мг/л).

У 36 пациентов с ХБП в моче определялся белок ВJ (M 58,3 мг/л,  $\sigma \pm 25,1$  мг/л, медиана 61,7 мг/л, межквартильный размах 43,0–83,9 мг/л).

У пациентов без ХБП определялись в крови моноклональные секрети:

- IgG $\kappa$  – у 8 пациентов (M 43,9 г/л,  $\sigma \pm 20,1$  г/л, медиана 48,2 г/л, межквартильный размах 33,5–58,1 г/л);
- IgG $\lambda$  – у 8 пациентов (M 15,4 г/л,  $\sigma \pm 14,5$  г/л, медиана 11,4 г/л, межквартильный размах 4,5–24,6 г/л);
- IgA $\kappa$  – у 5 пациентов (M 44,0 г/л,  $\sigma \pm 19,5$  г/л, медиана 52,4 г/л, межквартильный размах 46,0–54,8 г/л);
- IgA $\lambda$  – у 1 пациента с секретией 18,1 г/л;
- IgM $\kappa$  – у 1 пациента с секретией 10,4 г/л;
- IgM $\lambda$  – у 1 пациента с секретией 38,4 г/л;
- IgD $\lambda$  – у 1 пациента со следовой секретией парапротеина;
- ВJ $\kappa$  – у 5 пациентов (M 0,4 г/л,  $\sigma \pm 0,5$  г/л, медиана 0,2 г/л, межквартильный размах 0,2–0,5 г/л);
- ВJ $\lambda$  – у 1 пациента с секретией 0,7 г/л;
- СЛЦ $\kappa$  – у 11 пациентов (M 6634,9 мг/л,  $\sigma \pm 20283$  мг/л, медиана 69,5 мг/л, межквартильный размах 2,0–1308 мг/л);

- СЛЦ $\lambda$  – у 11 пациентов (M 1074,4 мг/л,  $\sigma \pm 2060$  мг/л, медиана 20,7 мг/л, межквартильный размах 9,0–2000 мг/л);
- соотношение СЛЦ $\kappa/\lambda$  – у 8 пациентов (M 21,6 мг/л,  $\sigma \pm 52,0$  мг/л, медиана 2,0 мг/л, межквартильный размах 0,7–8,9 мг/л).

У 5 пациентов без ХБП в моче определялся белок ВJ (M 56,8 г/л,  $\sigma \pm 20,1$  г/л, медиана 45,2 г/л, межквартильный размах 41,9–68,8 г/л).

В моче у 1 пациента определялись СЛЦ, в связи с чем данные по экскреции СЛЦ с мочой не представлены. В табл. 6 отражены фенотипические особенности моноклональных парапротеинов у пациентов с лимфопролиферативными заболеваниями, отражены те показатели, у которых отмечена взаимосвязь.

Число пациентов без ХБП и с ХБП с наличием белка ВJ $\kappa$  составило 16,7 и 14,1 % соответственно ( $\chi^2 = 0,1$ ;  $p = 0,7$ ), что статистически незначимо; с наличием белка ВJ $\lambda$  – 3,3 и 12,8 % ( $\chi^2 = 2,5$ ;  $p = 0,1$ ), что статистически незначимо, но есть тенденция к повреждающему воздействию на почки; с наличием белка ВJ в моче – 16,7 и 46,2 % ( $\chi^2 = 8,6$ ;  $p = 0,003$ ), что статистически значимо. Таким образом, можно сделать вывод о том, что выделение белка ВJ с мочой является диагностическим и прогностическим критерием при повреждении почек.

Число пациентов без ХБП и с ХБП с секретией моноклонального парапротеина, представленного IgG $\kappa$ , составило 26,7 и 30,8 % соответственно ( $\chi^2 = 0,2$ ;  $p = 0,7$ ), с секретией моноклонального парапротеина IgG $\lambda$  – 26,7 и 23,1 % ( $\chi^2 = 0,2$ ;  $p = 0,7$ ), что статистически незначимо.

Число пациентов без ХБП и с ХБП с секретией парапротеина IgA $\kappa$  – 16,7 и 9,0 % соответственно ( $\chi^2 = 0,3$ ;  $p = 0,25$ ), IgA $\lambda$  – 3,3 и 6,4 % ( $\chi^2 = 0,4$ ;  $p = 0,5$ ), что статистически незначимо.

Моноклональные парапротеины, представленные IgD $\lambda$ , IgM $\kappa$  и IgM $\lambda$ , встречались у небольшого числа пациентов: IgD $\lambda$  – у 5 (интерквартильный размах от 20,3 г/л до следового количества); IgD $\kappa$  – ни у одного; IgM $\kappa$  – у 3 (интерквартильный размах 45–10,4 г/л); IgM $\lambda$  – у 3 (интерквартильный размах 38,4–13,5 г/л).

Пациенты без ХБП и с ХБП с секретией СЛЦ $\lambda$  составили 36,7 и 28,2 % соответственно ( $\chi^2 = 0,7$ ;  $p = 0,4$ ), с секретией СЛЦ $\kappa$  – 36,7 и 26,9 % ( $\chi^2 = 0,98$ ;  $p = 0,32$ ), т. е. статистической значимости не выявлено. Соотношение СЛЦ $\kappa/\lambda$  в группах пациентов без ХБП и с ХБП – 26,7 и 16,7 % соответственно ( $\chi^2 = 1,38$ ;  $p = 0,23$ ), что статистически незначимо.

Для проверки нашей гипотезы о роли парапротеинов в развитии нефропатии использовали  $\chi^2$ -критерий, сравнительный анализ процента пациентов в 2 подгруппах (с ХБП, без ХБП), у которых выявляли определенный тип парапротеина. При оценке связи парапротеинов и СЛЦ с развитием ХБП ( $p > 0,05$ ) статистически значимых различий между 2 группами пациентов не выявлено, отсутствует достоверная

Таблица 6. Фенотипические особенности моноклональных парапротеинов у пациентов с лимфопролиферативными заболеваниями  
Table 6. Phenotypic features of monoclonal paraproteins in patients with lymphoproliferative diseases

Наличие хронической болезни почек Chronic kidney disease	ВЖк			ВЛ			IgGк			IgAк			СЛЦк FLCк		
	М ± σ	Me (Q25–Q75)	n	М ± σ	Me (Q25–Q75)	n	М ± σ	Me (Q25–Q75)	n	М ± σ	Me (Q25–Q75)	n	М ± σ	Me (Q25–Q75)	n
Есть Yes	0,4 ± 0,5	0,2 (0,2–0,5)	5	0,7 ± 0	0,7 (0,7–0,7)	1	43,9 ± 20,1	48,2 (33,5–58,1)	8	44,0 ± 19,5	52,4 (46,0–54,8)	5	6634,9 ± 20283	69,5 (2,0–1308)	11
Нет No	2,0 ± 3,1	1,3 (0,1–2,6)	12	3,8 ± 2,7	4,2 (1,4–5,1)	10	37,2 ± 26,7	40,3 (16,3–53,1)	25	31,7 ± 15,0	26,6 (18,6–46,7)	7	2819,6 ± 6920,4	137 (16,6–2003)	21
Всего Total	1,6 ± 2,7	0,5 (0,1–1,4)	17	3,5 ± 2,7	4,0 (0,7–5,1)	11	38,8 ± 25,1	41,1 (16,5–53,1)	33	36,8 ± 17,4	46,3 (20,5–50,3)	12	4131,1 ± 12922,8	92,6 (15,9–1655,5)	32

**Примечание.** СЛЦ — свободные легкие цепи; М — среднее арифметическое; σ — стандартное отклонение; Me — медиана; Q25–Q75 — межквартильный размах.  
Note. FLC — free light chains; M — arithmetic mean; σ — standard deviation; Me — median; Q25–Q75 — Interquartile range.

Таблица 7. Коэффициент корреляции для пациентов с хронической болезнью почек  
Table 7. Correlation coefficient for patients with chronic kidney disease

	IgGк	IgDλ	IgGλ	ВЛ	IgAк	Igλ	ВЖк	СЛЦλ FLCλ	СЛЦк/λ FLCк/λ	СЛЦк FLCк	ВJ
Скорость клубочковой фильтрации Glomerular filtration rate	0,25	0,03	-0,17	-0,31	0,32	0,42	-0,35	-0,13	0,08	-0,21	-0,07
Хроническая болезнь почек Chronic kidney disease	-0,17	-0,13	0,21	0,3	-0,36	0,13	0,22	0,10	-0,06	0,15	0,06

**Примечание.** СЛЦ — свободные легкие цепи.  
Note. FLC — free light chains.

взаимосвязь поражения почек и типа парапротеина. При сравнении в 2 группах (с ХБП, без ХБП), у которых выявили определенный тип парапротеина, использовали непараметрический статистический критерий Манна–Уитни (U-test), при этом статистически значимых различий не получено.

Для оценки статистической взаимосвязи между типом парапротеина, СЛЦ и наличием ХБП использовали метод корреляционного анализа Спирмена (табл. 7).

Отмечена отрицательная корреляция СКФ с СЛЦ в крови ( $r = -0,21$ ), СКФ с СЛЦ в моче ( $r = -0,13$ ), а также СКФ с белком ВК ( $r = -0,35$ ), СКФ с белком ВЛ ( $r = -0,31$ ), что может свидетельствовать о тенденции к повреждающему воздействию на почки СЛЦ и белка ВЛ. Также отмечена отрицательная корреляция секреции моноклонального парапротеина, представленного IgАк, в крови с ХБП ( $r = -0,36$ ), что может свидетельствовать об отсутствии взаимосвязи между количеством парапротеина класса IgАк и развитием повреждения почечных структур у пациентов с лимфопролиферативными заболеваниями. Коэффициент корреляций между парапротеином IgGк и СКФ составил  $r = 0,25$ , что говорит о меньшем влиянии IgGк на снижение СКФ.

### Обсуждение

В группе пациентов с парапротеинемическими гемобластомами в сочетании с ХБП абсолютное большинство составили больные с наличием парапротеина крови IgGк и IgGλ, СЛЦ, белка ВЛ в моче. При этом значительно реже встречались пациенты с секрецией парапротеинов IgDλ, IgAλ, IgАк и IgMк. Наибольший

уровень патологических Ig всех классов и их структурных компонентов и фрагментов наблюдался у пациентов с III стадией ХБП, что характерно и для других лабораторных маркеров при ХБП [19–21]. Отмечена отрицательная корреляция СКФ с СЛЦ в крови, СКФ с белком ВЛ, что свидетельствует о тенденции к повреждающему воздействию на почки СЛЦ и белка ВЛ. Проведенный корреляционный анализ не выявил взаимосвязи между типом парапротеина и уровнем его секреции в крови у пациентов с лимфопролиферативными заболеваниями.

### Заключение

Таким образом, результаты исследования показывают, что по мере развития заболевания и поражения почек с последующим прогрессированием стадии ХБП у пациентов с лимфопролиферативными заболеваниями и протеинемиями отмечается тенденция к временному снижению протеинурии и компенсаторному увеличению количества парапротеинов в крови. Это может рассматриваться как один из компенсаторных патофизиологических механизмов защитной функции почек. В исследовании также обнаружено отсутствие взаимосвязи между количественным уровнем секреции патологического моноклонального компонента, его клональности (моноклонального, олигоклонального) в соответствии с выявленным фенотипом, фенотипическими характеристиками патологического парапротеина и повреждением почек при парапротеинемических гемобластомах. Однако можно отметить, что есть некоторая взаимосвязь между белками ВЛ, СЛЦ и их повреждающим действием на почки.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Колина И.Б., Бобкова И.Н. Поражение почек при злокачественных новообразованиях. Клиницист 2014;(2):7–16. [Kolina I.B., Bobkova I.N. Renal damage with malignant neoplasms. Klinitsist = Clinician 2014;(2):7–16. (In Russ.)].
2. Рукавицын О.А. Гематология: национальное руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015. 784 с. [Rukavitsin O.A. Hematology: National guidelines. Moscow: GEOTAR-Media, 2015. 784 p. (In Russ.)].
3. Рехтина И.Г., Менделеева Л.П., Бирюкова Л.С. Проект клинических рекомендаций по диагностике и лечению миеломной нефропатии. 2014. С. 5. [Rekhtina I.G., Mendeleeva L.P., Biryukova L.S. Draft clinical guidelines for the diagnosis and treatment of myeloma nephropathy. 2014. P. 5. (In Russ.)].
4. Jagannath S., Richardson P.G., Munshi N.C. Multiple myeloma and other plasma cell dyscrasias. Physicians Practice 2016;1–21. Available at: <http://www.physicianspractice.com>.
5. Хоффбранд В., Петтит Дж. Гематология. Атлас-справочник. М.: Практика, 2007. 274 с. [Hoffbrand V., Pettit J. Color Atlas of Clinical Hematology. Moscow: Praktika, 2007. 274 p. (In Russ.)].
6. Heher E.C., Rennke H.G., Laubach J.P., Richardson P.G. Kidney disease and multiple myeloma. Clin J Am Nephrol 2013;8(11):2007–17. DOI: 10.2215/CJN.12231212.
7. Leung N., Nasr S. Myeloma-related kidney disease. Adv Chronic Kidney Dis 2014; 21(1):36–47. DOI: 10.1053/j.ackd.2013.08.009.
8. Zakharova E.V., Stolyarevich E.S. Renal consequences of lymphoproliferative disorders and monoclonal gammopathy. Urol Nephrol Open Access J 2015;2(4):00047. DOI: 10.15406/unoaj.2015.02.00047.
9. Landgren O., Kyle R.A., Pfeiffer R.M. et al. Monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS) consistently precedes multiple myeloma: a prospective study. Blood 2009;113(22):5412–7. DOI: 10.1182/blood-2008-12-194241.
10. Weiss B.M., Abadie J., Verna P. et al. A monoclonal gammopathy precedes multiple myeloma in most patients. Blood 2009;113(22):5418–22. DOI: 10.1182/blood-2008-12-195008.
11. Kyle R.A. Monoclonal gammopathy of undetermined significance. Natural history in 241 cases. Am J Med 1978;64:814–26.
12. Козловская Л.В., Рамеев В.В., Когарко И.Н. и др. Поражения почек, ассоциированные с моноклональной гаммапатией неопределенного значения: клинические формы, механизмы развития, подходы к лечению. Клиническая медицина 2016;94(12):892–901. DOI <http://dx.doi.org/10.18821/10023-2149-2016-94-12-892-901>. [Kozlovskaya L.V., Rameev V.V., Kogarko I.N. et al. Renal lesions associated with monoclonal gammopathy of undetermined significance: clinical forms, development mechanisms, treatment approaches.



- Klinicheskaya meditsina = Clinical Medicine 2016;94(12):892–901. (In Russ.).
13. Leung N., Bridoux F., Hutchison C.A. et al. Monoclonal gammopathy of renal significance: when MGUS is no longer undetermined or insignificant. *Blood* 2012;120(22):4292–5.
  14. Поп В.П., Рукавицын О.А. Множественная миелома и родственные ей заболевания. 3-е изд., перераб. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016. 224 с. [Pop V.P., Rukavitsyn O.A. Multiple myeloma and related diseases. 3<sup>rd</sup> ed., Revised. Moscow: GEOTAR-Media, 2016. 224 p. (In Russ.).]
  15. Kowalewska J., Nicosia R.F., Smith K.D. et al. Patterns of glomerular injury in kidneys infiltrated by lymphoplasmacytic neoplasms. *Hum Pathol* 2011;42(6):898–903. DOI: 10.1016/j.humpath.2010.09.009.
  16. Джумабаева Б.Т., Бирюкова Л.С., Варшавский В.А. и др. Клинико-лабораторные и морфологические особенности поражения почек при лимфопролиферативных заболеваниях. *Онкогематология* 2017;12(1):44–54. DOI: 10.17650/1818-8346-2017-12-1-44-54. [Dzhumabaeva B.T., Biryukova L.S., Varshavsky V.A. et al. Clinical, laboratory, and morphological characteristics of kidney damage in lymphoproliferative disorders. *Onkohematologiya = Oncohematology* 2017;12(1):44–54. (In Russ.).]
  17. Lien Y.H., Lai L.W. Pathogenesis, diagnosis and management of paraneoplastic glomerulonephritis. *Nat Rev Nephrology* 2011;7(2):85–95. DOI: 10.1038/nrneph.2010.171.
  18. Official Journal of the International Society of Nephrology. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. Vol 3, issue 1. 2013. Available at: <http://www.kidney-international.org/>.
  19. Шилов Е.М., Швецов М.Ю. Хроническая болезнь почек и нефропротективная терапия. Методическое руководство для врачей. М., 2012. С. 9. [Shilov E.M., Shvetsov M.Yu. Chronic kidney disease and nephroprotective therapy. Physician guideline. Moscow, 2012. P. 9. (In Russ.).]
  20. Kazakov S.P., Skvortsov S.V., Zukova E.E. et al. Prognostic value of homocysteine in patients with chronic kidney disease. *Clin Chem Lab Med* 2017;55(Special Suppl):1347.
  21. Жукова Э.Э., Скворцов С.В., Казаков С.П. и др. Взаимотношение показателей уровня гомоцистеина в сыворотке крови и мочи у больных с хронической болезнью почек. *Лабораторная служба* 2017;6(3):162–3. [Zhukova E.E., Skvortsov S.V., Kazakov S.P. et al. The relationship between serum and urine homocysteine levels in patients with chronic kidney disease. *Laboratornaya sluzhba = Laboratory Service* 2017;6(3):162–3. (In Russ.).]

**Вклад авторов**

О.Н. Писаревская, А.Н. Котельникова: сбор и анализ материала;  
С.П. Казаков, Н.П. Потехин, О.А. Рукавицын: анализ материала, редактирование текста рукописи.

**Authors' contributions**

O.N. Pysarevskaya, A.N. Kotelnikova: material collection and analysis;  
S.P. Kazakov, N.P. Potekhin, O.A. Rukavitsyn: material analysis, article editing.

**ORCID авторов/ORCID of authors**

О.Н. Писаревская/O.N. Pysarevskaya: <https://orcid.org/0000-0001-5216-8321>  
А.Н. Котельникова/A.N. Kotelnikova: <https://orcid.org/0000-0002-6708-0717>  
С.П. Казаков/S.P. Kazakov: <https://orcid.org/0000-0001-6528-1059>  
О.А. Рукавицын/O.A. Rukavitsyn: <https://orcid.org/0000-0002-1309-7265>

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

**Финансирование.** Исследование проведено без спонсорской поддержки.

**Financing.** The study was performed without external funding.