

УДК 616.411

DOI 10.34014/2227-1848-2022-3-43-48

ХРОНИЧЕСКАЯ БОЛЕЗНЬ ПОЧЕК У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКИМ ЛИМФОЛЕЙКОЗОМ И ИХ ВЫЖИВАЕМОСТЬ

М.В. Марковцева¹, Е.Н. Згуральская²

¹ ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет», г. Ульяновск, Россия;

² ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный технический университет»,
г. Ульяновск, Россия

Хронический лимфолейкоз (ХЛЛ) – одно из наиболее распространенных лимфопролиферативных заболеваний европейской популяции с увеличением частоты встречаемости в пожилом и старческом возрасте. Однако именно среди пожилых снижение скорости клубочковой фильтрации (СКФ) и наличие хронической болезни почек (ХБП) ассоциировано с наибольшим ухудшением долгосрочного прогноза.

Цель исследования – проанализировать встречаемость и прогностическое значение ХБП у пациентов с ХЛЛ.

Материалы и методы. Был проведен ретроспективный анализ течения ХЛЛ у 132 пациентов (60 мужчин и 72 женщины). Хроническую болезнь почек диагностировали, основываясь на Рекомендациях НОФР, 2021.

Результаты. Среди исследованных пациентов у 64 (48,5 %) была обнаружена ХБП: стадия С2 – у 23 чел. (17,4 %), стадия С3а – у 41 чел. (31,1 %). Частота встречаемости ХБП у пациентов с ХЛЛ выше, чем в аналогичной популяции без ХЛЛ. Обнаружен факт отсутствия связи между стадией ХЛЛ и выраженностью ХБП. Анализ выживаемости показал, что только 43 пациента (32,5 %) преодолели расчетную медиану выживаемости по классификации Binet. Наличие у пациентов с ХЛЛ на момент постановки диагноза ХБП С3а находится в сильной прямой связи с выживаемостью.

Выводы. Хроническая болезнь почек наблюдается у 48,5 % пациентов с ХЛЛ. Установлено, что ХБП С3а ухудшает выживаемость больных с ХЛЛ.

Ключевые слова: хронический лимфолейкоз, хроническая болезнь почек, общая выживаемость.

Введение. Хронический лимфолейкоз (ХЛЛ) – одно из наиболее распространенных лимфопролиферативных заболеваний европейской популяции с дебютом в среднем возрасте (44–60 лет) и увеличением частоты встречаемости в пожилом (60–75 лет) и старческом (более 75 лет) возрасте [1]. Одновременно с этим известно, что снижение скорости клубочковой фильтрации (СКФ) и наличие хронической болезни почек (ХБП) все чаще встречается в общей популяции именно среди пожилых. Последнее ассоциировано с наибольшим ухудшением долгосрочного прогноза [2, 4].

Цель исследования. Проанализировать встречаемость и прогностическое значение ХБП у пациентов с ХЛЛ.

Материалы и методы. Проведен ретроспективный анализ течения ХЛЛ у 132 паци-

ентов (60 мужчин и 72 женщины), наблюдавшихся в гематологическом отделении ГУЗ УОКБ в период с января 2010 г. по февраль 2020 г. На момент постановки диагноза ХЛЛ у пациентов рассчитывалась СКФ по формуле СКД-ЕРІ и оценивалось наличие ХБП в соответствии с классификацией и стратификацией стадии по уровню СКФ [2]. При нормальном (Гауссовом) распределении данных применялись параметрические методы с вычислением выборочного среднего (M), ошибки среднего (m) и стандартного отклонения. Статистическая компьютерная обработка проводилась с использованием программы Microsoft Office Excel.

Результаты. Средний возраст пациентов составил $66,0 \pm 10,3$ года, что соответствует известным данным о росте частоты встречаемо-

сти заболевания именно в этот возрастной период [1]. У 64 пациентов (48,5 %) была обнаружена ХБП: стадия С2 – у 23 чел. (17,4 %), стадия С3а – у 41 чел. (31,1 %). Полученная частота встречаемости ХБП значительно превышает результаты российских эпидемиологиче-

ских исследований, в которых зафиксировано наличие признаков ХБП лишь у 36 % лиц в возрасте старше 60 лет [2].

Структура ХБП в зависимости от стадии ХЛЛ по классификации Binet представлена в табл. 1.

Таблица 1
Table 1

Структура ХБП в зависимости от стадии ХЛЛ по классификации Binet
CKD structure depending on CLL stage according to Binet classification

Стадия ХБП CLL stage	ХЛЛ А по Binet, n=40 CLL A according to Binet, n=40	ХЛЛ В по Binet, n=64 CLL B according to Binet, n=64	ХЛЛ С по Binet, n=21 CLL C according to Binet, n=21
С2	11 чел. (8,3 %)	10 чел. (7,6 %)	2 чел. (1,5 %)
С3а	13 чел. (9,8 %)	25 чел. (18,9 %)	3 чел. (2,3 %)
Всего Total	24 чел. (18,2 %)	35 чел. (26,5 %)	5 чел. (3,8 %)

Обращает на себя внимание отсутствие связи между стадией ХЛЛ и выраженностью ХБП. Анализ выживаемости исследованных пациентов показал, что только 43 пациента (32,5 %) преодолели расчетную медиану выживаемости согласно классификации Binet. Особый интерес представляет факт обнаруженной сильной связи между ХБП С3а и выживаемостью. Ранее нами было установлено, что наличие у пациента с ХЛЛ на момент постановки диагноза СКФ более 76,5 мл/мин/1,73 м² можно рассматривать в качестве предиктора преодоления расчетной медианы выживаемости по классификации Binet [5]. Пациенты с ХБП С3а не относятся к этой категории больных. В проведенном исследовании ни один пациент, имевший ХБП С3а на момент постановки диагноза ХЛЛ, не преодолел расчетную медиану выживаемости по классификации Binet.

Обсуждение. В настоящее время в литературе упоминание заболеваний почек, связанных с ХЛЛ, ограничивается описанием случаев иммуноопосредованных гломерулопатий и интерстициальной инфильтрации моноклональными лимфоцитами [6–12]. Почечная интерстициальная инфильтрация является частой находкой при аутопсии пациентов с

ХЛЛ: от 44 до 90 % пациентов имеют В-клеточный инфильтрат, который может быть как узловым, так и диффузным, и его классическая локализация – субкапсулярная кора, кортико-медуллярное соединение и вдоль сосудов [12–14]. Обычно инфильтрация почек моноклональными В-клетками является двусторонней и бессимптомной, ее диагностируют или подозревают на поздних стадиях заболевания [15]. Даже массивная инфильтрация обеих почек может оставаться полностью бессимптомной длительное время [8]. Осадок мочи обычно нормальный, протеинурия не превышает 1 г/сут. Одновременно с этим почечная инфильтрация может проявляться как острая почечная недостаточность или умеренная ХБП [9, 10, 16, 17]. Механизмы, посредством которых инфильтрат может способствовать снижению СКФ, не ограничиваются механической компрессией [18]. Провоспалительные и профибротические цитокины, высвобождаемые инфильтрирующими клетками, могут играть важную роль в тубуло-интерстициальном повреждении [19, 20]. Исследования показали, что интерстициальный фиброз чаще встречается именно в областях интерстициальной инфильтрации [13, 21].

Рассматривая генез ХБП у исследованных пациентов, можно сказать, что наличие у них ХЛЛ является значимым, но не единственным фактором повреждения почечной ткани. Пациенты имели пожилой возраст, а также ряд коморбидных состояний, относящихся к факторам риска ХБП: артериальная гипертензия зарегистрирована у 65,6 % (42 чел.), ожирение – у 28,1 % (18 чел.), табакокурение – у 15,6 % (10 чел.), неалкогольная жировая болезнь печени – у 10,9 % (7 чел.), сахарный диабет – у 7,8 % (5 чел.). Указанные состояния, несомненно, имеют значение в развитии ХБП у исследованных больных.

У больных ХЛЛ возможно развитие острого интерстициального нефрита, однако у исследованных пациентов подобной патологии не отмечалось. Согласно литературным данным у пациентов с ХЛЛ наиболее частыми поражениями являются мембранозно-пролиферативный гломерулонефрит (36 %) и мембранозная нефропатия (19 %). Последняя часто имеет атипичные характеристики [22]. Моноклональ-

ный белок, секретируемый В-клеточным клоном, может быть непосредственно вовлечен в патогенез указанных поражений. Напротив, преобладание Т-клеток и/или смешанной популяции лимфоцитов в интерстициальных скоплениях является веским аргументом против диагностики инфильтрации, связанной с ХЛЛ [21]. Необходимо учитывать возможность лекарственного поражения почек в связи с полипрагмазией у больных пожилого и старческого возраста [23].

Заключение. Таким образом, паранеопластические реакции и специфическая инфильтрация при ХЛЛ способны вносить существенный вклад в нарушение функции почек. Лимфопрролиферативное заболевание в совокупности с иными факторами риска ХБП связано с более высокой частотой встречаемости повреждения почек, чем в иных группах. В проведенном исследовании установлено, что ХБП С3а оказывает значимое негативное влияние на выживаемость больных с ХЛЛ.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Литература

1. Савченко В.Г., ред. Алгоритмы диагностики и протоколы лечения заболеваний системы крови. В 2 т. Т. 2. Москва: Практика; 2018.
2. Клинические рекомендации. Хроническая болезнь почек (ХБП). Нефрология. 2021; 25 (5): 10–82.
3. Coresh J., Astor B.C., Greene T. Prevalence of chronic kidney disease and decreased kidney function in the adult US population: Third National Health and Nutrition Examination Survey. Am. J. Kidney Dis. 2003; 41 (1): 1–12.
4. Li S., Foley R.N., Collins A.J. Anemia and cardiovascular disease, hospitalization, end stage renal disease, and death in older patients with chronic kidney disease. Int. Urol. Nephrol. 2005; 37: 395–402.
5. Марковцева М.В., Згуральская Е.Н. Патент РФ № 2725877 C1; 2020.
6. Uprety D., Peterson A., Shah B.K., Dou X., Hu H. Renal failure secondary to leukemic infiltration of kidneys in CLL – a case report and review of literature Concurrent nephrotic syndrome and acute renal failure caused by chronic lymphocytic leukemia (CLL): a case report and literature review. Ann Hematol. 2013; 92: 271–273.
7. Kamat A.V., Goldsmith D., O'Donnell P., van der Walt J., Carr R. Renal failure with granulomatous interstitial nephritis and diffuse leukemic renal infiltration in chronic lymphocytic leukemia. Ren Fail. 2007; 29: 763–765.
8. Da'as N., Polliack A., Cohen Y., Amir G., Darmon D. Kidney involvement and renal manifestations in non-Hodgkin's lymphoma and lymphocytic leukemia: a retrospective study in 700 patients. Eur. J. Haematol. 2001; 67: 158–164.
9. Phillips J.K., Bass P.S., Majumdar G., Davies D.R., Jones N.F. Renal failure caused by leukaemic infiltration in chronic lymphocytic leukaemia. J. Clin. Pathol. 1993; 46: 1131–1133.
10. Haraldsdottir V., Haanen C., Jordans J.G. Chronic lymphocytic leukaemia presenting as renal failure with lymphocytic infiltration of the kidneys. Neth J. Med. 1992; 41: 64–67.
11. Moulin B., Ronco P.M., Mougnot B., Francois A., Fillastre J.P. Glomerulonephritis in chronic lymphocytic leukemia and related B-cell lymphomas. Kidney Int. 1992; 42: 127–135.

12. Seney F.D.Jr., Federgreen W.R., Stein H., Kashgarian M. A review of nephrotic syndrome associated with chronic lymphocytic leukemia. *Arch Intern Med.* 1986; 146: 137–141.
13. Schwartz J.B., Shamsuddin A.M. The effects of leukemic infiltrates in various organs in chronic lymphocytic leukemia. *Hum Pathol.* 1981; 12: 432–440.
14. Norris H.J., Wiener J. The renal lesions in leukemia. *Am. J. Med. Sci.* 1961; 241: 512–518.
15. Ferreira A.C., Brum S., Carvalho D., Pataca I., Carvalho F. Renal dysfunction due to leukemic infiltration of kidneys in a case of chronic lymphocytic leukemia. *Hemodial Int.* 2010; 14: 87–90.
16. Comerma-Coma M.I., Sans-Boix A., Tuset-Andujar E., Andreu-Navarro J., Perez-Ruiz A. Reversible renal failure due to specific infiltration of the kidney in chronic lymphocytic leukaemia. *Nephrol Dial Transplant.* 1998; 13: 1550–1552.
17. Rockx M.A., Rizkalla K., Clark W.F. Acute renal failure and chronic lymphocytic leukaemia. *Nephrol Dial Transplant.* 2008; 23: 770–771.
18. Pagniez D.C., Fenaux P., Delvallez L., Dequiedt P., Gosselin B. Reversible renal failure due to specific infiltration in chronic lymphocytic leukemia. *Am. J. Med.* 1988; 85: 579–580.
19. Hsu S.M., Waldron J.W.Jr., Hsu P.L., Hough A.J.Jr. Cytokines in malignant lymphomas: review and prospective evaluation. *Hum Pathol.* 1993; 24: 1040–1057.
20. Lommatzsch S.E., Bellizzi A.M., Cathro H.P., Rosner M.H. Acute renal failure caused by renal infiltration by hematolymphoid malignancy. *Ann Diagn Pathol.* 2006; 10: 230–234.
21. Aymard B., Beghouira R., Molina T.J. Renal infiltrate by a plasmacytoid chronic B lymphocytic leukaemia and renal failure: a rare occurrence in nephropathology. A case report and review of the literature. *Nephrol Ther.* 2011; 7: 479–487.
22. Moulin B., Chantrel F., Petitjean P., Ronco P.M. Chronic lymphoproliferative disorders and glomerular diseases: review of the literature and pathophysiological considerations. *J. Nephrol.* 1995; 8: 20–26.
23. Панова Е.А., Серов В.А., Шутов А.М., Бакумцева Н.Н., Кузовенкова М.Ю. Полипрагматизация у амбулаторных пациентов пожилого возраста. *Ульяновский медико-биологический журнал.* 2019; 2: 16–22.

Поступила в редакцию 16.06.2021; принята 07.07.2022.

Авторский коллектив

Марковцева Мария Владимировна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры госпитальной терапии, ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет». 432017, Россия, г. Ульяновск, ул. Л. Толстого, 42; e-mail: mmark7@yandex.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-7299-5268>.

Згуральская Екатерина Николаевна – кандидат технических наук, доцент кафедры информационных технологий и общенаучных дисциплин, ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный технический университет». 432027, Россия, г. Ульяновск, ул. Северный Венец, 32; e-mail: iatu@inbox.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0003-1527-9692>.

Образец цитирования

Марковцева М.В., Згуральская Е.Н. Хроническая болезнь почек у пациентов с хроническим лимфолейкозом и их выживаемость. *Ульяновский медико-биологический журнал.* 2022; 3: 43–48. DOI: 10.34014/2227-1848-2022-3-43-48.

CHRONIC KIDNEY DISEASE IN PATIENTS WITH CHRONIC LYMPHATIC LEUKEMIA AND THEIR SURVIVABILITY

M.V. Markovtseva¹, E.N. Zgural'skaya²

¹ Ulyanovsk State University, Ulyanovsk, Russia;

² Ulyanovsk State Technical University, Ulyanovsk, Russia

Chronic lymphocytic leukemia (CLL) is one of the most common lymphoproliferative diseases in the European population with an increase in the incidence in the elderly and senile age. However, it is among the elderly that a decrease in glomerular filtration rate (GFR) and concomitant chronic kidney disease (CKD) are associated with the severity in long-term prognosis.

The aim of the study was to analyze CKD incidence and prognostic value in patients with CLL. Materials and Methods. CLL retrospective analysis was performed in 132 patients (60 men and 72 women). CKD was diagnosed according to the 2021-Guidelines of Russian Scientific Society of Nephrologists. Results. Among the examined patients, 64 (48.5 %) were diagnosed with CKD: stage C2 – in 23 patients. (17.4 %), stage C3a – in 41 patients. (31.1 %). CKD incidence in patients with CLL was higher than in the similar population without CLL. The authors revealed that there was no correlation between CLL stage and CKD severity. Survival analysis showed that only 43 patients (32.5 %) overcame the estimated Binet median survival. C3a in patients with CLL at the time of CKD diagnosis is strongly correlated with survival.

Conclusion. CKD occurs in 48.5 % of patients with CLL. It has been established that C3a CKD worsens CLL patient survivability.

Key words: chronic lymphocytic leukemia, chronic kidney disease, overall survivability.

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

References

1. Savchenko V.G. *Algoritmy diagnostiki i protokoly lecheniya zabolevaniy sistemy krovi* [Diagnostic algorithms and protocols for the treatment of hematologic diseases]. V 2 t. T. 2. Moscow: Praktika; 2018 (in Russian).
2. Klinicheskie rekomendatsii. Khronicheskaya bolezni' pochek (KhBP) [Clinical guidelines. Chronic kidney disease (CKD)]. *Nefrologiya*. 2021; 25 (5): 10–82 (in Russian).
3. Coresh J., Astor B.C., Greene T. Prevalence of chronic kidney disease and decreased kidney function in the adult US population: Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Am. J. Kidney Dis.* 2003; 41 (1): 1–12.
4. Li S., Foley R.N., Collins A.J. Anemia and cardiovascular disease, hospitalization, end stage renal disease, and death in older patients with chronic kidney disease. *Int. Urol. Nephrol.* 2005; 37: 395–402.
5. Markovtseva M.V., Zgural'skaya E.N. *Patent RF № 2725877 C1*; 2020 (in Russian).
6. Uprety D., Peterson A., Shah B.K., Dou X., Hu H. Renal failure secondary to leukemic infiltration of kidneys in CLL – a case report and review of literature Concurrent nephrotic syndrome and acute renal failure caused by chronic lymphocytic leukemia (CLL): a case report and literature review. *Ann Hematol.* 2013; 92: 271–273.
7. Kamat A.V., Goldsmith D., O'Donnell P., van der Walt J., Carr R. Renal failure with granulomatous interstitial nephritis and diffuse leukemic renal infiltration in chronic lymphocytic leukemia. *Ren Fail.* 2007; 29: 763–765.
8. Da'as N., Polliack A., Cohen Y., Amir G., Darmon D. Kidney involvement and renal manifestations in non-Hodgkin's lymphoma and lymphocytic leukemia: a retrospective study in 700 patients. *Eur. J. Haematol.* 2001; 67: 158–164.
9. Phillips J.K., Bass P.S., Majumdar G., Davies D.R., Jones N.F. Renal failure caused by leukaemic infiltration in chronic lymphocytic leukaemia. *J. Clin. Pathol.* 1993; 46: 1131–1133.
10. Haraldsdottir V., Haanen C., Jordans J.G. Chronic lymphocytic leukaemia presenting as renal failure with lymphocytic infiltration of the kidneys. *Neth. J. Med.* 1992; 41: 64–67.
11. Moulin B., Ronco P.M., Mougnot B., Francois A., Fillastre J.P. Glomerulonephritis in chronic lymphocytic leukemia and related B-cell lymphomas. *Kidney Int.* 1992; 42: 127–135.
12. Seney F.D.Jr., Federgreen W.R., Stein H., Kashgarian M. A review of nephrotic syndrome associated with chronic lymphocytic leukemia. *Arch Intern Med.* 1986; 146: 137–141.
13. Schwartz J.B., Shamsuddin A.M. The effects of leukemic infiltrates in various organs in chronic lymphocytic leukemia. *Hum Pathol.* 1981; 12: 432–440.
14. Norris H.J., Wiener J. The renal lesions in leukemia. *Am. J. Med. Sci.* 1961; 241: 512–518.
15. Ferreira A.C., Brum S., Carvalho D., Pataca I., Carvalho F. Renal dysfunction due to leukemic infiltration of kidneys in a case of chronic lymphocytic leukemia. *Hemodial Int.* 2010; 14: 87–90.
16. Comerma-Coma M.I., Sans-Boix A., Tuset-Andujar E., Andreu-Navarro J., Perez-Ruiz A. Reversible renal failure due to specific infiltration of the kidney in chronic lymphocytic leukaemia. *Nephrol Dial Transplant.* 1998; 13: 1550–1552.
17. Rockx M.A., Rizkalla K., Clark W.F. Acute renal failure and chronic lymphocytic leukaemia. *Nephrol Dial Transplant.* 2008; 23: 770–771.

18. Pagniez D.C., Fenaux P., Delvallez L., Dequiedt P., Gosselin B. Reversible renal failure due to specific infiltration in chronic lymphocytic leukemia. *Am. J. Med.* 1988; 85: 579–580.
19. Hsu S.M., Waldron J.W.Jr., Hsu P.L., Hough A.J.Jr. Cytokines in malignant lymphomas: review and prospective evaluation. *Hum Pathol.* 1993; 24: 1040–1057.
20. Lommatzsch S.E., Bellizzi A.M., Cathro H.P., Rosner M.H. Acute renal failure caused by renal infiltration by hematolymphoid malignancy. *Ann Diagn Pathol.* 2006; 10: 230–234.
21. Aymard B., Beghouri R., Molina T.J. Renal infiltrate by a plasmocytoid chronic B lymphocytic leukaemia and renal failure: a rare occurrence in nephropathology. A case report and review of the literature. *Nephrol Ther.* 2011; 7: 479–487.
22. Moulin B., Chantrel F., Petitjean P., Ronco P.M. Chronic lymphoproliferative disorders and glomerular diseases: review of the literature and pathophysiological considerations. *J. Nephrol.* 1995; 8: 20–26.
23. Panova E.A., Serov V.A., Shutov A.M., Bakumtseva N.N., Kuzovenkova M.Yu. Polipragmaziya u ambulatornykh patsientov pozhilogo vozrasta [Polypharmacy in elderly outpatients]. *Ul'yanovskiy mediko-biologicheskij zhurnal.* 2019; 2: 16–22 (in Russian).

Received 4 May 2022; accepted 13 August 2022.

Information about the authors

Markovtseva Mariya Vladimirovna, Candidate of Sciences (Medicine), Associate Professor, Department of Hospital Therapy, Ulyanovsk State University. 432017, Russia, Ulyanovsk, L. Tolstoy St., 42; e-mail: mmark7@yandex.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-7299-5268>.

Zgural'skaya Ekaterina Nikolaevna, Candidate of Technical Sciences, Associate Professor of Chair of Information Technologies and General Scientific Disciplines, Ulyanovsk State Technical University. 432027, Russia, Ulyanovsk, Severnyy Venets St., 32; e-mail: iatu@inbox.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0003-1527-9692>.

For citation

Markovtseva M.V., Zgural'skaya E.N. Khronicheskaya bolezn' pochk u patsientov s khronicheskim limfoleykozom i ikh vyzhivaemost' [Chronic kidney disease in patients with chronic lymphatic leukemia and their survivability]. *Ul'yanovskiy mediko-biologicheskij zhurnal.* 2022; 3: 43–48. DOI: 10.34014/2227-1848-2022-3-43-48 (in Russian).