

© М.С. Храброва, В.А. Добронравов, А.В. Смирнов, 2018

УДК 616.153.96-06 : 616.61

Для цитирования: Храброва М.С., Добронравов В.А., Смирнов А.В. Поражения почек, ассоциированные с моноклональными гаммапатиями: одноцентровое исследование. Нефрология 2018; 22 (6): 38–46. DOI:10.24884/1561-6274-2018-22-6-38-46

For citation: Khrabrova M.S., Dobronravov V.A., Smirnov A.V. Kidney disease associated with monoclonal gammopathies: single-center study. Nephrology (Saint-Petersburg) 2018; 22 (6): 38–46 (In Russ.). DOI:10.24884/1561-6274-2018-22-6-38-46

*М.С. Храброва^{*1}, В.А. Добронравов², А.В. Смирнов²*

ПОРАЖЕНИЯ ПОЧЕК, АССОЦИИРОВАННЫЕ С МОНОКЛОНАЛЬНЫМИ ГАММАПАТИЯМИ: ОДНОЦЕНТРОВОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

¹Кафедра пропедевтики внутренних болезней с клиникой Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова; ²Научно-исследовательский институт нефрологии Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова, Россия

*M.S. Khrabrova^{*1}, V.A. Dobronravov², A.V. Smirnov²*

KIDNEY DISEASE ASSOCIATED WITH MONOCLONAL GAMMOPATHIES: SINGLE-CENTER STUDY

¹Department of Propedeutics of Internal Diseases, First Pavlov Saint-Petersburg State Medical University, ² Research Institute of Nephrology, First Pavlov Saint-Petersburg State Medical University, Russia

РЕФЕРАТ

ВВЕДЕНИЕ. Поражение почек, ассоциированное с моноклональными гаммапатиями (МГ), является областью интересов практической онконейрологии. Распространенность, структура, почечный прогноз и подходы к терапии этой группы заболеваний, в том числе в российской популяции, остаются не до конца определенными и нуждаются в уточнении. **ЦЕЛЬ.** Анализ распространенности, структуры, лечения и исходов поражений почек при МГ. **ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ.** В одноцентровое проспективное исследование за период с 01.01.2011 г. – 01.05.2018 г. включены пациенты с МГ и морфологически верифицированным поражением почек (n=119). Случаи МГ неопределенного значения при неамилоидном поражении почек расценивали как МГ ренального значения (МГРЗ). Проанализированы виды терапии, гематологический и почечный ответы. Прогрессированием дисфункции почек считали снижение рСКФ >25 % от исходной/ начало заместительной почечной терапии (ЗПТ), улучшением – нарастание рСКФ >25 %/ прекращение ЗПТ на момент конца наблюдения, остальные случаи считали стабильной функцией. Регистрировали исходы: начало ЗПТ или рСКФ <15 мл/мин/1,73 м² и смерть от всех причин. Почечную выживаемость оценивали методом Каплана–Мейера. Медиана периода наблюдения составила 12 (2; 27) мес. **РЕЗУЛЬТАТЫ.** Распространенность поражения почек, ассоциированного с МГ, составила 7,5 %, МГРЗ – 0,94 % от всех нефробиопсий (n=1580). Множественная миелома (ММ), AL-амилоидоз и лимфопролиферативное заболевание (ЛПЗ) диагностировали у 39, 55 и 10 больных, соответственно. Частота отдельных вариантов поражения почек была следующей: AL-амилоидоз (53 %), цилиндрическая нефропатия (12 %), болезнь отложения легких цепей (12 %), С3-гломерулопатия (3 %), пролиферативный гломерулонефрит (ГН) с отложением моноклональных иммуноглобулинов (3 %), криоглобулинемический ГН (2 %), тромботическая микроангиопатия (2 %), подоцитопатия (2 %), острый тубулярный некроз (2 %), иммунотактоидный, фибриллярный ГН, проксимальная тубулопатия (по 1 %), сочетание форм (6 %). Пациенты в основном получили лечение бортезомибом и дексаметазоном, в 13 случаях была выполнена аутологичная трансплантация костного мозга. Гематологический ответ получен у 48,8, 45,4 и 46,7 % больных с ММ, AL-амилоидозом и МГРЗ соответственно. Ухудшение функции почек наблюдали при ММ (11,1 %) и AL-амилоидозе (37,2 %), улучшение/стабилизация – в 88,9 и 62,7 % соответственно. При МГРЗ наблюдали улучшение (20 %) и стабилизацию почечной функции (80 %). Четырехлетняя кумулятивная почечная выживаемость в группах ММ, AL-амилоидоза, МГРЗ и ЛПЗ составила 63, 54, 80 и 39 % соответственно, и достоверно не отличалась. **ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** Поражение почек при МГ – нередкая патология с неблагоприятным почечным прогнозом, представленная разнообразными клинико-морфологическими паттернами, требует практической реализации высокоспециализированного мультидисциплинарного подхода к диагностике и лечению.

Ключевые слова: множественная миелома, AL-амилоидоз, лимфопролиферативное заболевание, моноклональная гаммапатия ренального значения, поражения почек, распространенность, диагностика, прогноз, лечение

ABSTRACT

INTRODUCTION: Renal injury associated with monoclonal gammopathies (MG) is an area of interest of practical onconeurology. Prevalence, spectrum and renal outcome as far as approaches to treatment in this pathological entity, particularly in Russian population, still remain unclear and need refinement. **AIM:** Analysis of the prevalence, spectrum, treatment approaches

*Храброва М.С. 197022, Санкт-Петербург ул. Л. Толстого, д. 17, корп. 54. Кафедра пропедевтики внутренних болезней с клиникой Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова. Тел./факс: +7(812)338-69-01, E-mail: hrabrovamc@gmail.com

and renal outcome in kidney injury associated with monoclonal gammopathies (MG). **PATIENTS AND METHODS:** Patients with MG and renal injury proven by kidney biopsies from 01.01.2011 till 01.05.2018 were enrolled into this one-center prospective study (n=119). Cases of MG of undetermined significance and non-amyloid kidney lesions were estimated as MG of renal significance (MGRS). Treatment approaches, haematological and renal responses were analysed. Worsening of kidney function was estimated as eGFR decrease >25 % from initial value or initiation of renal replacement treatment (RRT), improving – as eGFR increase >25 % from the initial value or the discontinuation of RRT. Other cases were determined as stable kidney function. Kidney outcome was determined in RRT initiation or eGFR<15 ml/min/1,73m² at the end of follow-up. Long-term kidney outcome was estimated by Kaplan-Meier survival analysis. The median follow-up period was 12 (2; 27) months. **RESULTS.** Prevalence of kidney injury associated with MG among all performed kidney biopsies was 7,5 %, MGRS – 0,94 %. Multiple myeloma (MM), AL-amyloidosis and lymphoproliferative disorder (LPD) were diagnosed in 39, 55 and 10 patients, respectively. Prevalence of kidney injury types was the following: AL-amyloidosis (53 %); cast nephropathy (12 %); light chain deposition disease (12 %); C3-glomerulopathy (3 %); proliferative glomerulonephritis (GN) with monoclonal immunoglobulin deposits (3 %); cryoglobulinemic GN (2 %); thrombotic microangiopathy (2 %); podocytopathy (2 %); acute tubular necrosis – 2 %; immunotactoid GN (1 %); fibrillary GN (1 %); proximal tubulopathy (1 %), combination of different types (6 %). Patients mostly were treated with bortezomib and dexamethasone. Autologous stem cell transplantation was performed in 13 patients. Haematological response was achieved in 48,8 %, 45,4 % and 46,7 % of patients with MM, AL-amyloidosis and MGRS, respectively. Worsening of kidney function was registered in 11,1 % of MM and in 37,2 % of AL-amyloidosis; improving or stable kidney function was in 88,9 % and 62,7 % MM and AL-amyloidosis patients, respectively. In MGRS improving (20 %) and stable kidney function (80 %) were detected. Four-years cumulative renal survival in MM, AL-amyloidosis, MGRS and LPD groups was 63 %, 54 %, 80 % and 39 %, respectively, and does not differ between 4 groups. **CONCLUSION:** MG-associated kidney disease represented by diverse clinical and morphological patterns is standard problem in routine clinical practice. It is associated with inferior renal outcome and requires a practical implementation of highly-specialized interdisciplinary approach to diagnostics and treatment.

Keywords: multiple myeloma, AL-amyloidosis, lymphoproliferative disorder, monoclonal gammopathy of renal significance, kidney injury, prevalence, diagnostics, prognosis, treatment

ВВЕДЕНИЕ

Поражение различных структур почек при моноклональных гаммапатиях (МГ) обусловлено воздействием патологического моноклонального белка, продуцируемого аберрантным клоном В-лимфоцитов или плазматических клеток (ПК). Масса опухолевого клона может существенно различаться и не достигать выраженности [1], соответствующей известным критериям множественной миеломы (ММ) [2], лимфоплазмцитомы [3] или лимфомы [4]. Повреждения почек, ассоциированные с «небольшим» клоном В-лимфоцитов/ПК, с недавнего времени обозначаются как «моноклональная гаммапатия ренального значения» (МГРЗ), что подчеркивает генез почечного поражения и необходимость этиологического лечения [5]. Поражение почек при МГ – гетерогенная группа заболеваний, которые отличаются по патогенезу, клиническим проявлениям, прогнозу и требуют дифференцированной диагностики и терапии [6–10]. Дисфункция почек при МГ – междисциплинарная проблема, которая относится и к сфере компетенций развивающейся области онконейрологии. С учетом необходимости накопления данных о распространенности, клинико-морфологических проявлениях и почечном прогнозе поражений почек при МГ, включая МГРЗ [6, 7, 10–14], было инициировано настоящее исследование.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

В открытое одноцентровое проспективное исследование, начатое в клинике НИИ нефрологии

01.01.2011 г., были включены впервые выявленные случаи, удовлетворяющие следующим критериям: 1) наличие плазмоклеточной дискразии [моноклональной гаммапатии неопределенного значения (МГНЗ)/ММ/AL-амилоидоза [2]] или лимфопролиферативного заболевания (ЛПЗ) [3, 4] и 2) морфологически верифицированное поражение почек. Случаи МГНЗ при неамилоидном поражении почек расценивали как МГРЗ.

Клинико-морфологические исследования

У всех пациентов регистрировали следующие клинико-демографические параметры: пол, на момент биопсии почки и конца наблюдения – возраст, креатинин и расчетную скорость клубочковой фильтрации_{СКД-ЕП} (pСКФ) [15], суточную протеинурию (СП), альбумин сыворотки. На момент диагностики МГ и при рестадировании определяли следующие показатели: парапротеин крови и мочи методом иммунофиксации с типированием парапротеина, легкие цепи иммуноглобулина (ЛЦ) методом Freelite® и/или иммуноферментным анализом в сыворотке и моче, соотношение ЛЦ kappa/lambda, разницу между вовлеченной ЛЦ и невовлеченной ЛЦ, уровень плазматизации костного мозга по данным миелограммы. Оценивали стадию ММ по ISS на момент диагноза [16, 17]. Экстраренальное поражение при AL-амилоидозе устанавливали при наличии клинических симптомов, ассоциированных с депозицией и токсическим действием амилоида на ткань вовлеченного органа, и гистологической верификации амилоида [18].

Для диагностики поражения почек использовали данные световой микроскопии, иммуноморфологического исследования (иммуофлюоресцентного на замороженных срезах и/или иммуногистохимического из парафиновых блоков) и ультраструктурного анализа в морфологической лаборатории НИИ нефрологии (зав. канд. мед. наук В.Г. Сиповский) [19].

Лечение и исходы

Анализировали характер и число курсов полихимиотерапии (ПХТ), выполнение высокодозной химиотерапии в сочетании с аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток (аутоТГСК). Гематологический ответ при ММ оценивали согласно рекомендациям Международной рабочей группы по множественной миеломе [20], при AL-амилоидозе – по критериям, предложенным Palladini и соавт. [21]. При МГРЗ гематологический ответ определяли в зависимости от типа моноклонального белка [22]: при ЛЦ-МГРЗ (κ или λ) подход к оценке ответа основывался на таковом при AL-амилоидозе, при Ig-МГРЗ (IgG κ/λ; IgA κ/λ; IgM κ/λ) – в соответствии с критериями оценки ответа при ММ. При ЛПЗ гематологический ответ оценивали в соответствии с принятыми критериями [3, 4, 23].

Оценка ренального ответа была основана на динамике почечной функции и протеинурии. Прогрессирование почечной дисфункции регистрировали при снижении рСКФ на момент конца наблюдения >25 % от исходного значения или начале заместительной почечной терапии (ЗПТ); улучшение – при нарастании рСКФ на момент конца наблюдения >25 % или прекращении ЗПТ; остальные случаи расценивали как стабильную функцию почек. Ответом по протеинурии считали снижение СП >30 % от исходного значения при стабильной функции почек [24]. В остальных случаях констатировали отсутствие ответа по протеинурии.

В качестве твердых конечных точек прогноза использовали почечный исход (начало ЗПТ или рСКФ <15 мл/мин/1,73 м² на момент конца наблюдения) и смерть от всех причин. Медиана периода наблюдения (до 01.05.2018 г.) составила 12 (2; 27) мес.

Статистический анализ

Данные представлены в виде частот (%), средних величин и стандартных отклонений ($m \pm SD$), медиан и интерквартильного размаха (М; 25–75 %), если не указано иное. Для оценки межгрупповых различий применяли однофакторный дисперсионный анализ (ANOVA), критерий χ^2 .

Почечную выживаемость оценивали с помощью метода Каплана–Мейера. При этом дату летального исхода, наступившего при функционирующих почках, принимали за конец наблюдения, а случай такого летального исхода учитывали как цензурированный. Достоверными считали различия при значении $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В анализ включили 119 пациентов с поражением почек на фоне различных вариантов МГ. У 39 больных диагностировали ММ (в 12 случаях в сочетании с AL-амилоидозом), в 55 случаях – AL-амилоидоз (один случай сочетания AL-амилоидоза с транстиретиновым). На момент постановки диагноза у пациентов с ММ I, II или III стадии заболевания по ISS были выявлены в 8,1, 35,1 и 56,8 % случаев соответственно. ЛПЗ было выявлено у 10 больных: лимфоплазматическая лимфома/макроглобулинемия Вальденстрема (ЛПЛ/МВ; $n=5$), В-клеточный хронический лимфолейкоз ($n=2$), лимфома маргинальной зоны ($n=2$) и мантийноклеточная лимфома ($n=1$). Критериям МГРЗ соответствовали 15 случаев. Клинико-морфологические параметры пациентов представлены в табл. 1.

Распространенность МГ-ассоциированного поражения составила 7,5 % от всего числа нефробиопсий, выполненных в центре за указанный период времени ($n=1580$). Структура изучаемой ренальной патологии представлена на рис. 1. В табл. 2 описано распределение форм поражения почек при различных вариантах МГ.

При AL-амилоидозе (в том числе при сочетании с ММ) моноорганное поражение почек выявили у 14,8 %, вовлечение двух органов – у 25 %, трех – у 33,8 %, четырех – у 19,1 %, пяти и больше – у 7,3 %. Поражение почек регистрировали у всех пациентов, сердца – в 73,5 %, печени – в 39,7 %, нервной системы – в 38,2 %, желудочно-кишечного тракта – в 13,2 %, легких – 8,8 %, других тканей – в 14,7 % случаев. Один случай был представлен сочетанием преимущественной депозиции амилоида в стенке артерий почки и иммуноглобулин- и С3-позитивного мембранопролиферативного гломерулонефрита III типа (Strife/Anders).

Лечение и гематологический ответ

Для лечения МГ с поражением почек, ассоциированных с плазмоклеточной пролиферацией, применяли следующие варианты ПХТ: бортезомиб + дексаметазон (VD), циклофосфамид + бортезомиб + дексаметазон (CVD), леналидо-

Таблица 1 / Table 1

Клинико-демографические показатели у пациентов с моноклональными гаммапатиями на момент биопсии почки

Clinical and demographic data in patients with monoclonal gammopathies at the time of kidney biopsy

Показатель	ММ	AL-амилоидоз	ЛПЗ	МГРЗ	P _{ANOVA}
Пол, ж/м	25/14	32/23	7/3	3/12	0,019
Возраст, г (m±SD)	60±9	62±8	61±8	52±10	0,003
рСКФ, мл/мин/1,73 м ² (М, 25–75 %)	25 (16; 45)	65 (31; 83)	23 (10; 61)	46 (21; 61)	0,005
% рСКФ ≥90	7,7	14,5	10	0	–
% рСКФ=60–89	17,9	40,0	20	33,3	–
% рСКФ=30–59	20,5	25,5	10	20,0	–
% рСКФ=15–29	30,8	9,1	20	40,0	–
% рСКФ<15	23,1	10,9	40	6,7	–
СПБ, г/сут (М, 25–75 %)	6,8 (2,8; 11,0)	9,6 (5,9; 13,8)	3,6 (1,5; 10,0)	10,0 (4,5; 22,0)	0,018
Альбумин сыворотки, г/л (М, 25–75 %)	33 (25; 40)	20 (16; 28)	31 (28; 32)	27 (20; 35)	<0,001
% плазматических клеток по данным миелограммы (М, 25–75 %)	20 (8; 35)	5,3 (2,6; 8)	5,6 (1,2; 9,2)	2,2 (1; 4,8)	<0,001
Парапротеин сыворотки, г/л (М, 25–75 %)	9,3 (4,2; 16,4)	7,7 (4,5; 11,7)	5,9 (5,4; 6,4)	1,1 (0,08; 7,9)	0,38
Парапротеин мочи, г/л (М, 25–75 %)	0,93 (0,33; 1,96)	0,2 (0; 0,91)	3,9 (3,1; 4,7)	0,3 (0; 1,5)	0,8
Тип парапротеина, %					–
- IgG/λ	7,7	21,8	10	0	
- IgG/κ	23,1	8,3	0	25	
- IgA/κ	10,2	2,8	0	0	
- IgA/λ	2,6	11,5	0	0	
- IgM/κ	0	1,8	90	0	
- κ	20,5	13,7	0	60	
- λ	35,9	40,1	0	15	

Примечание. ЛПЗ – лимфопролиферативное заболевание; МГРЗ – моноклональная гаммапатия ренального значения; ММ – множественная миелома; СПБ – суточная потеря белка; рСКФ – расчетная скорость клубочковой фильтрации.

Таблица 2 / Table 2

Типы повреждения почек у пациентов с различными формами моноклональной гаммапатии

Types of kidney injury in patients with different monoclonal gammopathies

Множественная миелома	Моноклональная гаммапатия ренального значения	Лимфопролиферативные заболевания
ЦН (n=13) AL-амилоидоз (n=12), 2 случая в сочетании с ЦН БОЛЦ (n=7), 1 случай в сочетании с ЦН СЗ-гломерулопатия (n=2) (СЗ-ГН) ПГНОМИГ (n=1) Проксимальная тубулопатия (n=1) Подцитопатия (n=1) Острый тубулярный некроз (n=2)	БОЛЦ (n=7) ТМА (n=3), из них 2 случая с вторичным ФСГС ПГНОМИГ (n=1) СЗ-гломерулопатия (n=2) (болезнь отложения плотных депозитов) Криоглобулинемический ГН (n=1) Фибриллярный гломерулонефрит (n=1)	ЦН (n=1) ПГНОМИГ (n=3), 1 случай в сочетании с AL-амилоидозом Криоглобулинемический ГН (n=3), 1 случай в сочетании с ТМА БОЛЦ (n=1) в сочетании с ТМА Иммунотактоидный ГН (n=1) Подцитопатия (n=1)

Примечание. БОЛЦ – болезнь отложения легких цепей иммуноглобулинов; ГН – гломерулонефрит; ПГНОМИГ – пролиферативный гломерулонефрит с отложением моноклональных иммуноглобулинов; ТМА – тромботическая микроангиопатия; ФСГС – фокально-сегментарный гломерулосклероз; ЦН – цилиндровая нефропатия.

мид + дексаметазон (RD), бортезомиб + леналидомид + дексаметазон (VRD), мелфалан + преднизолон (MP), бортезомиб + мелфалан + преднизолон (VMP), мелфалан + дексаметазон (MD), дексаметазон или преднизолон, а также аутоТГСК (табл. 3). В ходе лечения пациенты могли получить последовательно разные схемы ПХТ.

В группе ММ одному пациенту аутоТГСК выполнена дважды, после чего достигнута стабилизация опухоли. Также у одного пациента с ММ

применили 4 курса VRD с достижением полного гематологического ответа. Один пациент с сочетанием ММ и AL-амилоидоза получил 1 курс VMP и 1 курс MP с последующим переходом на терапию RD в течение 8 курсов с достижением ремиссии заболевания. Об эффективности лечения неизвестно в одном случае ММ в связи с выходом пациента из-под наблюдения и в трех случаях МГРЗ. Два случая МГРЗ оставлены под наблюдение в отношении прогрессии как гематологиче-

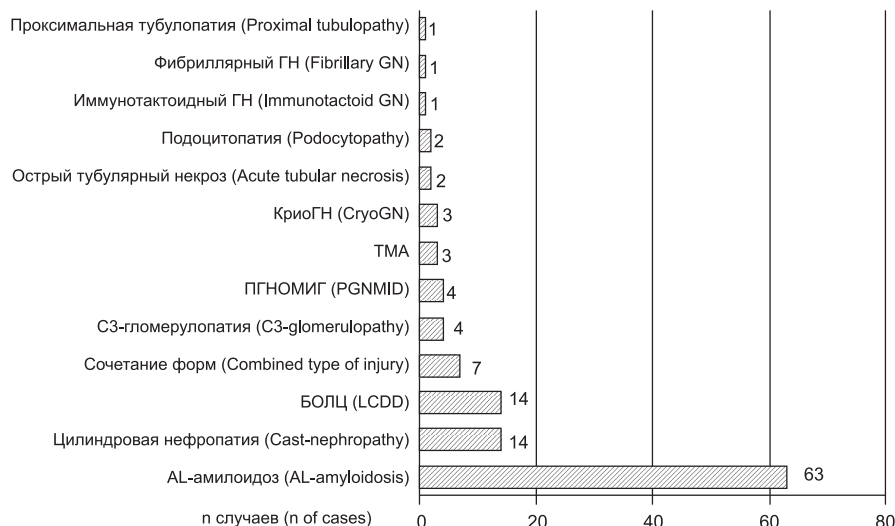


Рис. 1. Структура поражения почек, ассоциированного с МГ. БОЛЦ – болезнь отложения легких цепей иммуноглобулинов; ГН – гломерулонефрит; КривоГН – криоглобулинемический гломерулонефрит; ПГНОМИГ – пролиферативный гломерулонефрит с отложением моноклональных иммуноглобулинов; TMA – тромботическая микроангиопатия.

Figure 1. Spectrum of kidney disease associated with monoclonal gammopathy. CryoGN – cryoglobulinemic glomerulonephritis; GN – glomerulonephritis; LCDD – light chain deposition disease; PGNMID – proliferative glomerulonephritis with monoclonal immunoglobulin deposits; TMA – thrombotic microangiopathy.

Таблица 3 / Table 3

Виды лечения пациентов с поражением почек, ассоциированным с плазмоклеточной пролиферацией [указано % пациентов; число циклов, М (25–75 %)]

Treatment approaches in patients with plasma cell dyscrasia [% of patients; number of cycles, M (25–75%)]

Вид терапии	ММ	AL-амилоидоз	МГРЗ
VD	88,4; 4 (2; 6)	80; 4 (3,5; 6)	40; 4 (1; 4)
CVD	7,7; 3 (2; 4)	5,4; 4 (2; 4)	0
RD	7,7; 1,5 (1; 2)	3,6; 5,5 (5; 6)	0
MD	0	14,5; 4 (3,5; 6)	0
Дексаметазон/ преднизолон	0	0	20; 1 (1; 11)
АутоТГСК	15,4	12,7	6,7
Без ПХТ, количество пациентов n	1	10	5

Примечание. АутоТГСК – аутологичная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток в сочетании с высокодозной химиотерапией; МГРЗ – моноклональная гаммапатия ренального значения; ММ – множественная миелома; ПХТ – полихимиотерапия; CVD – циклофосфамид + бортезомиб + дексаметазон; MD – мелфалан + дексаметазон; RD – леналидомид + дексаметазон; VD – бортезомиб + дексаметазон.

ской, так и нефрологической патологии по соотношениям риска/польза лечения. В группе AL-амилоидоза 10 пациентов не получили лечения: вышли из-под наблюдения (n=6), умерли (n=4). Гематологический ответ и летальные исходы у пациентов с плазмоклеточными дискразиями представлены в табл. 4.

В группе пациентов с поражением почек вследствие ЛПЗ применяли: ритуксимаб (n=3) с достижением частичного ответа в двух случаях и одним летальным исходом; ритуксимаб + преднизолон (n=3) с достижением полного ответа в одном случае и стабилизации у двух пациентов, а также RVD (n=1; полный ответ), VD (n=1; полный ответ), ритуксимаб с последующим переходом на бортезомиб (n=1; прогрессирование), только дексаметазон (n=1; летальный исход).

Почечный ответ по функции и протеинурии на момент конца наблюдения регистрировали у всех пациентов за исключением вышедших из-под наблюдения (n=29) (табл. 5).

Почечный прогноз у пациентов с МГ, не получивших лечения, был достоверно хуже, чем таковой у больных, подвергшихся лечению (рис. 2, А). При оценке почечной выживаемости различий, в том числе при попарном сравнении между изучаемыми группами МГ, выявлено не было (рис. 2, В). Почечный исход, случившийся до начала лечения МГ, регистрировали у 4 пациентов с ММ, у 6 – при AL-амилоидозе, у 4 – при МГРЗ и у 2 пациентов с ЛПЗ. При исключении этих случаев 4-летняя кумулятивная выживаемость при ММ составила 51 %, при AL-амилоидозе – 56 %, при ЛПЗ – 42 %, при МГРЗ – 100 %.

ОБСУЖДЕНИЕ

Полученные нами и другими авторами данные [10, 14, 25] указывают на то, что поражения почек при МГ являются далеко не редкими в общей структуре ренальной патологии и обнаруживаются в каждом 12–13-м случае проведения клинико-морфологической диагностики в связи с протеину-

Таблица 4 / Table 4

**Гематологический ответ и летальные исходы у пациентов
с плазмоклеточной дискразией***
Haematological response and death in patients with plasma cell dyscrasia

Гематологический ответ / исходы, %	MM	AL-амилоидоз	МГРЗ	<i>p</i> _{ANOVA} для всех групп
Полный ответ	25,6	30,9	20	0,67
Очень хороший частичный ответ	2,7	1,8	0	0,82
Частичный ответ	20,5	12,7	26,7	0,37
Стабилизация	7,7	9,1	20	0,39
Прогрессия	7,7	12,8	0	0,29
Умерли	5,1	10,9	0	0,29
Выход из-под наблюдения	30,7	21,8	33,3	0,52

Примечание. * Гематологический ответ не был оценен у 12 больных в группе MM, у 12 – в группе AL-амилоидоза и у 5 больных – в группе МГРЗ. Основная причина – выход пациента из-под наблюдения. ЛПЗ – лимфопротеративное заболевание; МГРЗ – моноклональная гаммапатия ренального значения; MM – множественная миелома.

Таблица 5 / Table 5

**Почечный ответ по функции и протеинурии у пациентов
с моноклональными гаммапатиями**
**Renal response estimated by kidney function and proteinuria in patients
with monoclonal gammopathies**

Почечный ответ, %	MM (n=27)	AL-амилоидоз (n=43)	МГРЗ (n=10)	ЛПЗ (n=10)	<i>p</i> _{ANOVA}
Прогрессирование дисфункции	11,1	37,2	0	55,6	0,003
Улучшение функции	22,2	6,9	20	11,1	0,29
Стабильная функция почек	66,7	55,8	80	33,3	0,17
Наличие ответа по протеинурии	72,3	48,8	50	25	0,45

Примечание. ЗПТ – заместительная почечная терапия; ЛПЗ – лимфопротеративное заболевание; МГРЗ – моноклональная гаммапатия ренального значения; MM – множественная миелома; рСКФ – расчетная скорость клубочковой фильтрации; СП – суточная протеинурия.

рией и дисфункцией почек. Дисфункция почек является существенным фактором, усугубляющим риски неблагоприятных исходов при MM [26–29], и главным фактором прогноза при МГРЗ, что делает очевидным необходимость междисциплинарного подхода к диагностике и лечению таких больных. Многообразие почечных проявлений при плазмоклеточных или В-клеточных дискразиях требует существенных диагностических ресурсов и междисциплинарного подхода к проблеме с участием нефролога, зачастую сталкивающегося с обсуждаемой проблемой при первичной диагностике дисфункции почек. При соблюдении этих условий поражение почек, ассоциированное с МГ, перестает быть «трудным» диагнозом в многопрофильном центре, специализирующимся на данной проблеме и имеющим необходимые диагностические возможности в рамках новой специальности – онконейрологии.

Одним из решающих моментов диагностики является тщательное морфологическое исследование почек, позволяющее дифференцировать многочисленные варианты ренальных проявлений гампатий, помимо ЦН [6, 26, 30]. Полученные на основе такого подхода данные подтверждают

наблюдения о весьма разнообразной структуре поражении почек, ассоциированного с МГ [6, 7, 14], в отечественной популяции (см. рис. 1). Отдельные случаи выходили за рамки принятой в настоящее время классификации ренальной патологии, связанной с пролиферацией клон клетки костного мозга [8, 31]. Это касается случаев подоцитопатий на фоне МГ, выявленных в анализируемой группе, и отмеченных другими авторами [32–35]. Предполагаемый механизм повреждения подоцитов может заключаться в прямом/непрямом (иммуноопосредованном) действии на эпителиальные клетки клубочка aberrантного моноклонального белка [34] и требует дальнейшего изучения. Другим малоизвестным вариантом поражения почек при МГ является тромботическая микроангиопатия. Механизм развития этого типа эндотелиального повреждения у пациентов изучаемой группы может быть связан с повреждением эндотелия и активацией альтернативного пути компонента моноклональным белком [36], а включение этой формы в классификацию представляется вопросом времени [37]. Описанные ранее случаи сочетания AL-амилоидоза с БОЛЦ и ЦН [13, 26] были отмечены в анализируемой когорте (см.

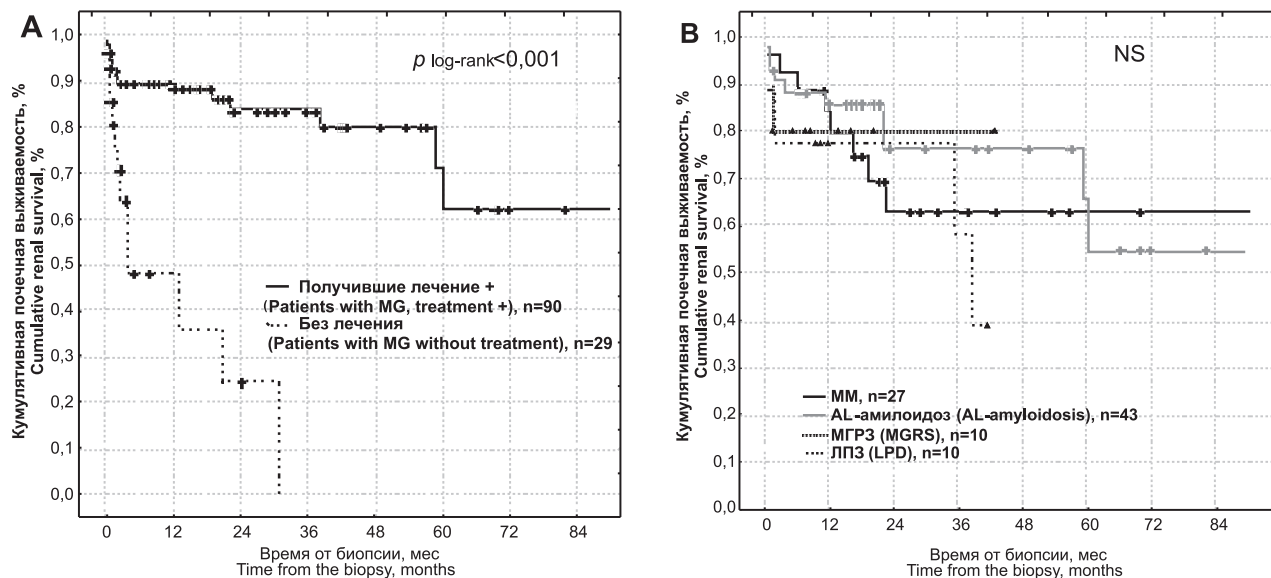


Рис. 2. Кумулятивная почечная выживаемость при поражении почек, ассоциированном с моноклональной гаммапатией. А – почечная выживаемость в группах пациентов с моноклональной гаммапатией с лечением и без; В – почечная выживаемость в группах разной МГ. ЛПЗ – лимфопролиферативное заболевание; МГ – моноклональная гаммапатия; МГРЗ – моноклональная гаммапатия ренального значения; ММ – множественная миелома.

Figure 2. Death-censored kidney survival in monoclonal gammopathy associated kidney injury. A) renal survival in patients with MG with and without treatment; B) renal survival in different forms of MG. LPD – lymphoproliferative disorder; MG – monoclonal gammopathy; MGRS – monoclonal gammopathy of renal significance; MM – multiple myeloma.

табл. 2). Кроме того, в двух случаях обнаружено сочетание парапротеин-опосредованного пролиферативного гломерулонефрита и амилоида, локализованного преимущественно в артериальной стенке. Возможность сочетания различных вариантов повреждения почек при МГ у одного пациента неувидительна с учетом разнонаправленных эффектов парапротеинов во всех компартментах органа, что следует учитывать при проведении первичной диагностики.

Представленные данные о тенденциях в подходах к терапии изучаемого контингента больных (см. табл. 3) носят описательный характер и не преследовали цели сравнительного анализа. Методы лечения злокачественных форм МГ и AL-амилоидоза соответствовали общепринятым, включая аутоТГСК [3, 4, 38]. Подходы к оптимальной терапии МГРЗ остаются неопределенными, в том числе в связи с отсутствием достаточной доказательной базы [22]. Тем не менее, очевидно, что в случае обсуждаемой патологии этиотропное лечение должно быть направлено на элиминацию клона, продуцирующего патогенный белок [5, 22, 27, 37]. Так, в представляемом исследовании большинство пациентов с МГРЗ получили химиотерапевтическое лечение, а в одном случае была выполнена высокодозная химиотерапия с последующей аутоТГСК с достижением полного гематологического и почечного ответов.

По гематологическому ответу пациенты изучаемых подгрупп существенно не отличались (см. табл. 4). Частота гематологического ответа у пациентов с МГРЗ в представляемой работе составила 46,7 %, что согласуется с результатами других наблюдений [27]. Своевременное лечение, направленное на элиминацию патологического клона, ассоциировано с более благоприятным почечным прогнозом не только при ММ, но и при менее злокачественных формах МГ. Этот вывод, сделанный ранее другими исследователями [26, 28, 39], подтверждают и наши результаты, демонстрируемые в отношении почечного ответа и прогноза (см. табл. 5, рис. 2). В отношении использованных нами индексов прогрессирования дисфункции почек большая часть пациентов имели либо улучшение, либо стабилизацию. По крайней мере, у половины больных с МГ регистрировали наличие ответа по протеинурии. Напротив, в отсутствие терапии прогрессирование дисфункции почек и развитие терминальной почечной недостаточности (ТПН) в короткие сроки было ультимативным (см. рис. 2, А).

Хорошо известно, что вовлечение почек при AL-амилоидозе и ММ ассоциировано с неблагоприятным прогнозом [13, 28, 29, 40]. Подтверждает эти наблюдения и анализ почечной выживаемости в анализируемых подгруппах пациентов (см. рис. 2). Почечная выживаемость в группе МГРЗ

также была низкой и достоверно не отличалась от таковой при других вариантах МГ. При этом у пациентов с МГРЗ, которые успели получить лечение до развития ТПН, почечная выживаемость составила 100 %. С учетом приведенных данных очевидно, что в отличие от МГНЗ без явных клинических проявлений больные с МГРЗ требуют этиотропной терапии, направленной на эрадикацию патологического клеточного клона и минимизации эффектов аберрантных иммуноглобулинов. Такой подход может быть эффективной стратегией ренопротекции и предупреждения ТПН. Вместе с тем, в системе отечественного здравоохранения диагноз МГРЗ остается в рамках моноклональных гаммапатий неизвестного значения, а следовательно, не является формальным показанием для назначения необходимой терапии и ее финансирования. В результате сроки начала лечения таких пациентов часто бывают лимитированными и запоздалыми, что может приводить к утрате функции почек и снижению продолжительности жизни пациентов. Очевидно, что эта организационная проблема требует решения на уровне профессиональных ассоциаций и службы здравоохранения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Поражение почек при моноклональных гаммапатиях, представленное разнообразными клиничко-морфологическими паттернами и связанное с неблагоприятным прогнозом, является стандартной клинической проблемой онкогематологии и нефрологии, которая требует развития высокоспециализированных междисциплинарных подходов к диагностике и лечению.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

- Merlini G, Stone MJ. Dangerous small B-cell clones. *Blood* 2006; 108 (8): 2520–2530. doi: 10.1182/blood-2006-03-001164
- International Myeloma Working Group (IMWG) criteria for the diagnosis of multiple myeloma. 2015. Режим доступа (available at): <https://imwg.myeloma.org/international-myeloma-working-group-imwg-criteria-for-the-diagnosis-of-multiple-myeloma>
- Gertz MA. Waldenström macroglobulinemia: 2018 update on diagnosis, risk stratification, and management. *Am J Hematol* 2018; 1–11. doi: 10.1002/ajh.25292
- NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology version 4.2014. Non-Hodgkin's lymphomas. Режим доступа (available at): <https://www.nccn.org/about/nhl.pdf>
- Leung N, Bridoux F, Hutchison CA et al. Monoclonal gammopathy of renal significance: when MGUS is no longer undetermined or insignificant. *Blood* 2012; 120 (22): 4292–4295. doi: 10.1182/blood-2012-07-445304
- Nasr SH, Valeri AM, Sethi S et al. Clinicopathologic correlations in multiple myeloma: a case series of 190 patients with kidney biopsies. *Am J Kidney Dis* 2012; 59 (6): 786–794. doi: 10.1053/j.ajkd.2011.12.028
- Decourt A, Gondouin B, Delarozziere JC et al. Trends in survival and renal recovery in patients with multiple myeloma or light-chain amyloidosis on chronic dialysis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2016; 11(3): 431–441. doi: 10.2215/CJN.06290615
- Bridoux F, Leung N, Hutchison CA et al. Diagnosis of monoclonal gammopathy of renal significance. *Kidney Int* 2015; 87(4): 698–711. doi: 10.1038/ki.2014.408
- Al-Hussain T, Hussein MH, Al Mana H, Akhtar M. Renal involvement in monoclonal gammopathy. *Adv Anat Pathol* 2015; 22 (2): 121–134. doi: 10.1097/PAP.0000000000000056
- Steiner N, Göbel G, Suchecki P et al. Monoclonal gammopathy of renal significance (MGRS) increases the risk for progression to multiple myeloma: an observational study of 2935 MGUS patients. *Oncotarget* 2017; 9 (2): 2344–2356. doi: 10.18632/oncotarget.23412
- Rosner MH, Edeani A, Yanagita M et al. Paraprotein-related kidney disease: diagnosing and treating monoclonal gammopathy of renal significance. *Clin J Am Soc Nephrol* 2016; 11 (12): 2280–2287. doi: 10.2215/CJN.02920316
- Paueksakon P, Revelo MP, Horn RG et al. Monoclonal gammopathy: significance and possible causality in renal disease. *Am J Kidney Dis* 2003; 42 (1): 87–95. doi: -
- Zand L, Nasr SH, Gertz MA et al. Clinical and prognostic differences among patients with light chain deposition disease, myeloma cast nephropathy and both. *Leuk Lymphoma* 2015; 56 (12): 3357–3364. doi: 10.3109/10428194.2015
- Fish R, Pinney J, Jain P et al. The Incidence of major hemorrhagic complications after renal biopsies in patients with monoclonal gammopathies. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010; 5 (11): 1977–1980. doi: 10.2215/CJN.00650110
- Levey AS, Stevens LA, Schmid CH et al. A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med* 2009; 150 (9): 604–612. doi: -
- Greipp PR, San Miguel J, Durie BG et al. International staging system for multiple myeloma. *J Clin Oncol* 2005; 23 (15): 3412–3420. doi: 10.1200/JCO.2005.04.242
- Palumbo A, Avet-Loiseau H, Oliva S et al. Revised international staging system for multiple myeloma: a report from international myeloma working group. *J Clin Oncol* 2015; 33 (26): 2863–2869. doi: 10.1200/JCO.2015.61.2267
- Gertz MA, Comenzo R, Falk RH et al. Definition of organ involvement and treatment response in immunoglobulin light chain amyloidosis (AL): a consensus opinion from the 10th international symposium on amyloid and amyloidosis. *Am J Hematol* 2005; 79 (4): 319–328. doi: 10.1002/ajh.20381
- Сиповский ВГ, Добронравов ВА, Карунная АВ, Смирнов АВ. Клиничко-морфологический анализ изменений перитубулярных микрососудов интерстиция почек у больных IgA-нефропатией (IgAN) с оценкой активности лектинового пути системы комплемента. *Нефрология* 2013; 17(4): 89–94. doi: 10.24884/1561-6274-2013-17-4-89-94 [Sipovskiy VG, Dobronravov VA, Karunnaya AV, Smirnov AV. Clinical and morphological analysis of changes of peritubular microcirculation vessels of kidney interstitial tissue in patients with IgA-nephropathy (IgAN) with estimation of lectin pathway of complement activation. *Nephrology (Saint-Petersburg)* 2013; 17(4): 89–94. (In Russ.) doi: 10.24884/1561-6274-2013-17-4-89-94]
- Kumar S, Paiva B, Anderson KC et al. International Myeloma Working Group consensus criteria for response and minimal residual disease assessment in multiple myeloma. *Lancet Oncol* 2016; 17 (8): e328–e346. doi: 10.1016/S1470-2045(16)30206-6
- Palladini G, Dispenzieri A, Gertz MA et al. New criteria for response to treatment in immunoglobulin light chain amyloidosis based on freelight chain measurement and cardiac biomarkers: impact on survival outcomes. *J Clin Oncol* 2012; 30 (36): 4541–4549. doi: 10.1200/JCO.2011.37.7614
- Fernand JP, Bridoux F, Kyle RA et al. How I treat monoclonal gammopathy of renal significance (MGRS). *Blood* 2013; 122 (22): 3583–3590. doi: 10.1182/blood-2013-05-495929
- Owen RG, Kyle RA, Stone MJ et al. Response assessment in Waldenström macroglobulinaemia: update from the Vth International Workshop. *Br J Haematol* 2013; 160 (2): 171–176. doi: 10.1111/bjh.12102
- Milani P, Merlini G, Palladini G. Light chain amyloidosis

sis. *Mediterr J Hematol Infect Dis* 2018; 10(1): e2018022. doi: 10.4084/MJHID.2018.022

25. Dispenzieri A, Katzmann JA, Kyle RA et al. Prevalence and risk of progression of light-chain monoclonal gammopathy of undetermined significance: a retrospective population-based cohort study. *Lancet* 2010; 375 (9727): 1721–1728. doi: 10.1016/S0140-6736(10)60482-5

26. Ecotièrre L, Thierry A, Debiais-Delpech C et al. Prognostic value of kidney biopsy in myeloma cast nephropathy: a retrospective study of 70 patients. *Nephrol Dial Transplant* 2016; 31(1): 64–72. doi: 10.1093/ndt/gfv283

27. Kourelis TV, Nasr SH, Dispenzieri A et al. Outcomes of patients with renal monoclonal immunoglobulin deposition disease. *Am J Hematol* 2016; 91(11): 1123–1128. doi: 10.1002/ajh.24528

28. Uttervall K, Duru AD, Lund J et al. The use of novel drugs can effectively improve response, delay relapse and enhance overall survival in multiple myeloma patients with renal impairment. *PLoS One* 2014; 9(7): e101819. doi: 10.1371/journal.pone.0101819

29. Gonsalves WL, Leung N, Rajkumar SV et al. Improvement in renal function and its impact on survival in patients with newly diagnosed multiple myeloma. *Blood Cancer J* 2015; 5: e296. doi: 10.1038/bcj.2015.20

30. Leung N. To biopsy or not to biopsy, that is the question in myeloma cast nephropathy. *Nephrol Dial Transplant* 2016; 31(1): 1–3. doi: 10.1093/ndt/gfv294

31. Dimopoulos MA, Sonneveld P, Leung N et al. International Myeloma Working Group recommendations for the diagnosis and management of myeloma-related renal impairment. *J Clin Oncol* 2016; 34 (13): 1544–1557. doi: 10.1200/JCO.2015.65.0044

32. Oweis AO, Al Shelleh SA, Aldaoud N et al. Multiple myeloma in a patient with focal segmental glomerulosclerosis: A Case Report. *Am J Case Rep* 2018; 19: 946–950. doi: 10.12659/AJCR.909696

33. Jeon YL, Lee WI, Choi Y et al. Crystalloid podocytopathy with focal segmental glomerulosclerosis in PCM: a case report. *Diagn Pathol* 2015; 10: 213. doi: 10.1186/s13000-015-0448-0

34. Dingli D, Larson DR, Plevak MF et al. Focal and segmental glomerulosclerosis and plasma cell proliferative disorders. *Am J Kidney Dis* 2005; 46(2): 278–282. doi: 10.1053/j.ajkd.2005.05.004

35. Salviani C, Guido G, Serriello I et al. Renal involvement in Waldenström's macroglobulinemia: case report and review of literature. *Ren Fail* 2014; 36(1): 114–118. doi: 10.3109/0886022X.2013.832859

36. Sethi S, Rajkumar SV. Monoclonal gammopathy-associated proliferative glomerulonephritis. *Mayo Clin Proc* 2013; 88(11): 1284–1293. doi: 10.1016/j.mayocp.2013.08.002

37. Goodship TH, Cook HT, Fakhouri F et al. Atypical hemolytic uremic syndrome and C3 glomerulopathy: conclusions from a «Kidney Disease: Improving Global Outcomes» (KDIGO) Controversies Conference. *Kidney Int* 2017; 91(3): 539–551. doi: 10.1016/j.kint.2016.10.005

38. Kumar SK, Callander NS, Alsina M et al. Multiple Myeloma, Version 3.2017, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw* 2017; 15 (2): 230–269. doi: 10.6004/jnccn.2017.0023

39. Cohen C, Royer B, Javaugue V et al. Bortezomib produces

high hematological response rates with prolonged renal survival in monoclonal immunoglobulin deposition disease. *Kidney Int* 2015; 88 (5): 1135–1143. doi: 10.1038/ki.2015.201

40. Kastiris E, Terpos E, Roussou M et al. Evaluation of the Revised International Staging System in an independent cohort of unselected patients with multiple myeloma. *Haematologica* 2017 Mar; 102(3): 593–599. doi: 10.3324/haematol.2016.145078

Сведения об авторах:

Доц. Храброва Мария Сергеевна, канд. мед. наук 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Л. Толстого, д. 17, корп. 54. Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, кафедра пропедевтики внутренних болезней. Тел.: (812) 338-69-01, E-mail: hrabrovamc@gmail.com

Associate prof. Maria S. Khrabrova, MD, PhD. Affiliations: 197022, Russia, Saint-Petersburg, Str. Leo Tolstoy, 17 build 54. First Pavlov St.-Petersburg State Medical University, Department of Propedeutics of Internal Diseases. Phone: +78123386901, E-mail: hrabrovamc@gmail.com

Проф. Добронравов Владимир Александрович, д-р мед. наук 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Л. Толстого, д. 17, корп. 54. Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, заместитель директора НИИ нефрологии по научной работе. Тел.: +7(812) 338-69-16, E-mail: dobronravov@nephrolog.ru

Prof. Vladimir A. Dobronravov, MD, PhD, DMedSci Affiliations: 197022 Russia, St. Petersburg, L. Tolstoy st., 17, build. 54, First Pavlov St.-Petersburg State Medical University, Research Institute of Nephrology, Vice Director, Phone (812) 338-69-16; E-mail: dobronravov@nephrolog.ru

Проф. Смирнов Алексей Владимирович, д-р мед. наук 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Л. Толстого, д. 17, корп. 54. Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, директор НИИ нефрологии. Тел.: +7(812) 338-69-01

Prof. Alexey V. Smirnov MD, PhD, DMedSci. Affiliations: 197022, Russia, St-Petersburg, L. Tolstoy st., 17, build. 54, First Pavlov St-Petersburg State Medical University, Research Institute of Nephrology, director. Phone: (812) 338-69-01; E-mail: smirnov@nephrolog.ru

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила в редакцию: 27.09.2018

Принята в печать: 14.11.2018

Article received: 27.09.2018

Accepted for publication: 14.11.2018