

© А.В. Смирнов, В.А. Добронравов, М.С. Храброва, 2020
УДК 616.61-02 : 616.153.962.4]-036.8

doi: 10.36485/1561-6274-2020-24-6-19-27

А.В. Смирнов¹, В.А. Добронравов¹, М.С. Храброва^{2*}

КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА И ОТДАЛЕННЫЙ ПРОГНОЗ ПРИ МОНОКЛОНАЛЬНОЙ ГАММАПАТИИ РЕНАЛЬНОГО ЗНАЧЕНИЯ: ОПЫТ ОДНОГО ЦЕНТРА

¹Научно-исследовательский институт нефрологии, ²кафедра пропедевтики внутренних болезней с клиникой, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия

РЕФЕРАТ

ВВЕДЕНИЕ И ЦЕЛЬ. Моноклональная гаммапатия ренального значения (МГРЗ) представляет собой отдельную гетерогенную нозологическую группу, при которой поражение почек обусловлено моноклональным иммуноглобулином (ИГ), продуцируемым «небольшим» клоном В-клеточной линии дифференцировки. Анализ отдаленного почечного прогноза при различных клинико-морфологических формах заболевания и разной степени гематологического ответа (ГО) в российской популяции больных стал целью настоящего исследования. **ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ.** В одно-центровое проспективное исследование за период 01.01.2011–01.03.2020 гг. были отобраны пациенты, удовлетворяющие критериям МГРЗ: морфологически верифицированное поражение почек моноклональным ИГ, содержание aberrantного клона в костном мозге и/или уровень продуцируемого им парапротеина сыворотки/мочи, не удовлетворяющие онкогематологическим критериям для начала терапии. Проанализированы морфологический спектр МГРЗ, виды терапии, гематологический и почечный ответы. ГО оценивали в зависимости от типа моноклонального ИГ согласно принятым критериям. Наличием почечного ответа (ПО) считали снижение суточной протеинурии >30 % от исходного уровня или менее 0,5 г при отсутствии снижения рСКФ > 25 % на момент конца наблюдения. Прогрессирование дисфункции почек документировали при снижении рСКФ >25 % от исходного значения. Регистрировали почечный исход (начало заместительной почечной терапии или рСКФ < 15 мл/мин/1,73 м² на момент конца наблюдения) и наступление летального исхода. Почечную выживаемость оценивали методом Каплана–Мейера. Медиана периода наблюдения составила 18 (4; 38) мес. **РЕЗУЛЬТАТЫ.** Частота МГРЗ составила 4,9 % (n=102) от всех выполненных нефробиопсий (n=2042), большинство случаев составили пациенты с AL-амилоидозом (AL, n=73; 71,6 %). Среди случаев неамилоидного варианта МГРЗ (дрМГРЗ, n=29, 28,4 %) наиболее частыми типами поражения почек были болезнь отложения легких цепей (27,6 %) и пролиферативный гломерулонефрит с отложением моноклональных ИГ (27,6 %). Большинство пациентов (80,4 %) получили клон-ориентированное лечение, в 13 случаях была выполнена аутологичная трансплантация костного мозга. ГО достигнут у 74 % и 80 % получивших терапию больных с AL и дрМГРЗ соответственно. ПО был получен у 42 % пациентов с AL и 62 % пациентов группы дрМГРЗ. Пятилетняя кумулятивная почечная выживаемость достоверно не отличалась между группами и составила 66 % при AL и 44 % при дрМГРЗ (p=0,78). Кумулятивная почечная выживаемость у пациентов, не достигших ГО, составила 42 % и достоверно отличалась от таковой у больных, достигших полного ГО (86 %), p=0,0014. **ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** МГРЗ представляет собой клинически и морфологически гетерогенную нозологическую группу, которая характеризуется неблагоприятным почечным прогнозом, особенно при отсутствии клон-ориентированного лечения. Терапия МГРЗ должна быть проведена своевременно при участии онкогематолога и нефролога и преследовать целью предотвращение утраты функции почек и увеличение сроков жизни пациента.

Ключевые слова: AL-амилоидоз, неамилоидные варианты моноклональной гаммапатии ренального значения, моноклональный иммуноглобулин, почечный ответ, гематологический ответ, клон-ориентированное лечение

А.В. Смирнов¹, В.А. Добронравов¹, М.С. Храброва^{2*}

CLINICAL AND MORPHOLOGICAL SPECTRUM AND LONG-TERM OUTCOME IN MONOCLONAL GAMMOPATHY OF RENAL SIGNIFICANCE: ONE CENTER STUDY

¹Research Institute of Nephrology, ²Department of Propedeutics of Internal Diseases with the Clinic, Pavlov University, Saint Petersburg, Russian Federation

Контактная информация:

*Храброва М.С. 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 17, корп. 54. Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, кафедра пропедевтики внутренних болезней с клиникой. Тел.: +7(812)338-69-01; e-mail: hrabrovamc@gmail.com. ORCID: 0000-0002-8141-4488

Corresponding author:

*M.S. Khrabrova. 197022, Russian Federation, Saint Petersburg, L. Tolstoy st., 17, build. 54. Pavlov University, Department of Propedeutics of Internal Diseases with the Clinic. Phone: +7(812)338-69-01; e-mail: hrabrovamc@gmail.com. ORCID: 0000-0002-8141-4488

ABSTRACT

INTRODUCTION AND AIM. Monoclonal gammopathy of renal significance (MGRS), heterogeneous nosological entity, is caused by monoclonal immunoglobulin (IG) produced by a "small" B-cell lineage clone. The analysis of long-term prognosis in various clinical and morphological types of disease and in different degrees of hematological response (HR) in the Russian patient cohort became the goal of this study. **PATIENTS AND METHODS.** Patients met the criteria of MGRS (morphologically verified monoclonal IG related kidney damage, an aberrant clone in the bone marrow and/or the level of serum/urine paraprotein not met the oncohematological criteria for treatment initiation) were enrolled in this one-center prospective study from 01.01.2011 till 01.03.2020. The morphological spectrum of MGRS, types of therapy, hematological and renal responses (RR) were analyzed. HR was assessed depending on the type of monoclonal IG according to the accepted criteria. The presence of RR was considered as a decrease in daily proteinuria > 30 % from the initial level or less than 0.5 g in the absence of a decrease in eGFR > 25 % at the time of the end of follow-up. The progression of renal dysfunction was documented with a decrease in eGFR > 25 % from baseline. Renal outcome (initiation of renal replacement therapy or eGFR < 15 ml/min/1.73m² at the end of follow-up) and death were determined. Long-term renal survival was assessed by the Kaplan-Meier method. The median follow-up period was 18 (4; 38) months. **RESULTS.** The incidence of MGRS was 4.9 % (n = 102) of all performed kidney biopsies (n = 2042), the majority of cases represented with AL amyloidosis (AL, n = 73; 71.6 %). In cases of non-amyloid variant of MGRS (non-AL MGRS, n=29, 28.4 %) the most common types of renal injury were light chain deposition disease (27,6 %) and proliferative glomerulonephritis with deposition of monoclonal IG (27.6 %). The majority of patients (80.4 %) was treated with clone-specific agents, autologous bone marrow transplantation was performed in 13 cases. HR was achieved in 74 % and 80 % of the treated patients with AL and non-AL MGRS, respectively. RR was obtained in 42 % of patients with AL and in 62 % of patients with non-AL MGRS. The five-year cumulative renal survival did not differ significantly between the groups: 66 % in AL and 44 % in non-AL MGRS ($p=0,78$). Cumulative renal survival in patients who did not achieve HR was significantly lower (42 %) than in cases with complete HR (86 %), $p=0.0014$. **CONCLUSION.** MGRS is a clinically and morphologically heterogeneous nosological entity characterized by a poor renal prognosis, especially in the absence of clone-specific therapy. Treatment in MGRS should be carried out in a timely manner with the participation of a hematologist and nephrologist in order to prevent loss of kidney function and increase life expectancy.

Keywords: AL-amyloidosis, non-amyloid types of monoclonal gammopathy of renal significance, monoclonal immunoglobulin, renal response, hematological response, clone-specific treatment

Для цитирования: Смирнов А.В., Добронравов В.А., Храброва М.С. Клинико-морфологическая характеристика и отдаленный прогноз при моноклональной гаммапатии ренального значения: опыт одного центра. *Нефрология* 2020;24(6):19-27. doi: 10.36485/1561-6274-2020-24-6-19-27
For citation: Smirnov A.V., Dobronravov V.A., Khrabrova M.S. Clinical and morphological spectrum and long-term outcome in monoclonal gammopathy of renal significance: one center study. *Nephrology (Saint-Petersburg)*. *Nephrology (Saint-Petersburg)* 2020;24(6): 19-27 (In Russ.) doi: 10.36485/1561-6274-2020-24-6-19-27

ВВЕДЕНИЕ

Моноклональная гаммапатия ренального значения (МГРЗ) – относительно новая нозологическая группа, находящаяся на стыке нефрологии и онкогематологии. Термин МГРЗ был введен относительно недавно [1]. Под МГРЗ следует понимать патологическое состояние, обусловленное пролиферацией клона В-клеток или плазматических клеток, не достигающего критериев, необходимых для начала лечения по онкогематологическим показаниям, но продуцирующего нефротоксичный моноклональный иммуноглобулин (ИГ), что приводит к специфическому повреждению почек с неуклонным прогрессированием ренальной дисфункции и ухудшением прогноза болезни [2]. Механизмы патологического воздействия моноклонального ИГ на почечную паренхиму крайне разнообразны [3–6], что обуславливает гетерогенность как клинических, так и морфологических проявлений. Известно, что поражение почек при моноклональной гаммапатии ассоциировано с неблагоприятным прогнозом в отношении функции почек [7–9], особенно при отсутствии лечения, направленного на эли-

минацию aberrантного клона. Данных по оценке почечного прогноза при различных вариантах МГРЗ, особенно неамилоидных, представлено немного [7, 9]. Целью настоящей работы стал анализ клинических и морфологических особенностей различных вариантов МГРЗ, а также оценка отдаленного почечного прогноза при различных клинико-морфологических формах заболевания и наличии/отсутствии лечения (гематологического ответа). Исследование выполнено на базе клиники НИИ нефрологии ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова и является продолжением проспективного исследования, начатого в 2011 году [9].

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

В открытое одноцентровое проспективное исследование, проведенное в клинике НИИ нефрологии ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова с 01.01.2011 по 01.03.2020 г., были включены пациенты, которые удовлетворяли следующим критериям [10]: 1) парапротеин в сыворотке менее 30 г/л; 2) плазматические клетки/ лимфоплазмциты в костном мозге по данным миелограммы/ гистологического

исследования костного мозга менее 10%; 3) наличие aberrантного клона в костном мозге по данным иммунофенотипирования; 4) отсутствие органных поражений, ассоциированных с клоном; 5) наличие поражения почек, ассоциированных с моноклональным ИГ, верифицированным при морфологическом исследовании.

У пациентов регистрировали такие клинические параметры, как пол, возраст на момент морфологического исследования почечной ткани; креатинин и расчетную СКФ_{СКД-EP1} (рСКФ) [11], суточную протеинурию (СП), альбумин в сыворотке на момент биопсии почки и в конце наблюдения. При диагностике МГРЗ и рестадировании определяли следующие показатели: парапротеин в крови и моче методом иммунофиксации с типированием парапротеина, легкие цепи иммуноглобулина (ЛЦ) в сыворотке методом Freelite® и/или иммуноферментным анализом, соотношение ЛЦ kappa/lambda (k/λ), разницу между вовлеченной ЛЦ и невовлеченной ЛЦ, уровень плазматизации костного мозга по данным миелограммы, процентное содержание aberrантного клона от всех ядродержащих клеток в костном мозге при иммунофенотипировании.

Морфологическая диагностика нефробиоптатов включала световую микроскопию, иммуноморфологическое (иммунофлюоресценция и иммуногистохимия) и в некоторых случаях – ультраструктурное исследования нефробиоптата, для чего использовали стандартные методики обработки и окрашивания материала (гематоксилин/эозин, Конго-рот, ШИК-реакция, по Массону, серебрение по Джонсу), применяемые в морфологической лаборатории НИИ нефрологии [12]. Все морфологические исследования и их анализ были выполнены под руководством заведующего лабораторией клинической иммунологии и морфологии НИИ нефрологии к.м.н. В.Г. Сиповского.

Лечение и исходы

У всех пациентов учитывали факт проведения полихимиотерапии (ПХТ), включая аутологичную трансплантацию гемопоэтических стволовых клеток в сочетании с высокодозной химиотерапией (аутоТГСК/ВДХТ). Гематологический ответ оценивали в зависимости от типа моноклонального ИГ [13]: при AL-амилоидозе и других вариантах МГРЗ, ассоциированных с IgA/IgG k/λ, согласно критериям, предложенным Palladini и соавт. [14]; при МГРЗ, ассоциированном с IgM k/λ – в соответствии с принятыми критериями [15–17].

Почечный ответ оценивали по следующим критериям [18]: 1) наличием ответа считали сни-

жение суточной протеинурии >30% от исходного уровня или менее 0,5 г при отсутствии снижения рСКФ > 25% на момент конца наблюдения; 2) прогрессирование дисфункции документировали при снижении рСКФ >25% от исходного значения; 3) остальные случаи считали отсутствием ответа по протеинурии при стабильной функции почек.

Оценивали достижение почечного исхода – начало заместительной почечной терапии (ЗПТ) или рСКФ <15 мл/мин/1,73 м² на момент конца наблюдения и наступление летального исхода. Медиана периода наблюдения составила 18 (4; 38) мес.

Статистический анализ

Данные представлены в виде частот (%), медианы и интерквартильного размаха (М; 25–75%), средней величины и стандартного отклонения (m±SD). Для сравнения групп в зависимости от типа переменной и характера распределения применяли следующие тесты: t-критерий Стьюдента для парных и непарных сравнений, тест Манна–Уитни, точный критерий Фишера, критерий χ². Почечную выживаемость оценивали с помощью метода Каплана–Мейера. При этом дату летального исхода, наступившего при функционирующих почках, принимали за конец наблюдения, а такой случай учитывали как цензурированный. Достоверными различия считали при p<0,05.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В исследование были включены 102 пациента, соответствующих критериям МГРЗ, что составило 4,9% от числа всех нефробиопсий (n=2042), выполненных в клинике НИИ нефрологии за указанный период времени. Большинство случаев (71,6%) МГРЗ были представлены AL-амилоидозом (AL, n=73), другие неамилоидные варианты были диагностированы в 29,4% случаев (дрМГРЗ, n=29), из них у 9 пациентов поражение почек было опосредовано моноклональным IgM k/λ. Клинические параметры на момент биопсии почки представлены в табл. 1. Тип моноклонального ИГ в исследуемых группах указан в табл. 2. У 6 пациентов группы дрМГРЗ и у 5 пациентов группы AL парапротеин в сыворотке или моче не регистрировали, в том числе при повторных исследованиях. В этих случаях диагноз моноклональной гаммапатии основывался на совокупности данных иммуноморфологического исследования, иммунофенотипирования костного мозга и анализа свободных легких цепей в сыворотке.

По данным морфологического исследования нефробиоптата в группе AL в одном случае на-

Таблица 1 / Table 1

Клинические параметры у пациентов с моноклональной гаммапатией ренального значения на момент морфологического исследования почечной ткани

Clinical and demographic data in patients with monoclonal gammopathy of renal significance at the time of kidney biopsy

Показатель	AL, n=73	дрМГРЗ, n=29	p, M-U
Пол, ж/м	46/27	11/18	0,064
Возраст, лет (m±SD)	61±9	57±11	0,037
рСКФ, мл/мин/1,73 м ² (M, 25–75 %)	63 (32; 79)	33 (20; 61)	0,057
СП, г/сут (M, 25–75 %)	10 (6; 15)	8,2 (2,4; 12,4)	0,28
Альбумин сыворотки, г/л (M, 25–75 %)	19 (16; 26)	28 (22; 32)	0,002
% плазматических клеток по данным миелограммы (M, 25–75 %)	5 (2,6; 7,7)	2 (1,2; 4,8)	0,005
% аберрантного клона по данным иммунофенотипирования костного мозга (M, 25–75 %)	0,4 (0,8; 0,86)	0,24 (0,1; 0,83)	0,26
Парапротеин сыворотки, г/л (M, 25–75 %)	0,96 (0; 7,57)	0 (0; 5,4)	0,76
Парапротеин мочи, г/л (M, 25–75 %)	0 (0; 0,46)	0 (0; 1,54)	0,76

Примечание. AL – пациенты с AL-амилоидозом; дрМГРЗ – пациенты с неамилоидным вариантом моноклональной гаммапатии ренального значения; СП – суточная протеинурия; рСКФ – расчетная скорость клубочковой фильтрации.

Таблица 2 / Table 2

Тип выявленного при иммунофиксации парапротеина у больных с моноклональной гаммапатией ренального значения

Type of paraprotein detected by immunofixation in patients with monoclonal gammopathy of renal significance

Тип парапротеина, %	AL (n=68)	дрМГРЗ (n=23)
IgA/k	2,9	4,3
IgA/λ	10,4	–
IgG/k	7,3	13,1
IgG/λ	20,6	4,3
k	13,2	30,4
λ	45,6	13,1
IgM/k	–	21,7
IgM/λ	–	13,1

Примечание. AL – пациенты с AL-амилоидозом; дрМГРЗ – пациенты с неамилоидным вариантом моноклональной гаммапатии ренального значения.

блюдали сочетание паттерна мембранопролиферативного гломерулонефрита и AL-амилоидоза. Морфологическая структура неамилоидных вариантов МГРЗ представлена на рис. 1. В группе дрМГРЗ в двух случаях регистрировали болезнь отложения легких цепей в сочетании с тромботической микроангиопатией (ТМА).

Лечение и гематологический ответ

В качестве лечения большинство пациентов (80,4 %) получили клон-ориентированное лечение: при AL-амилоидозе (n=58) и МГРЗ, ассоциированной с IgA/G k/λ (n=15) – бортезомиб-содержащими схемами (рис. 2), а также аутоТГСК/ВДХТ (12,7 %). 5 пациентов с неамилоидным вариантом МГРЗ, ассоциированным с IgA/G k/λ, получили терапию глюкокортикостероидами и циклофосфамидом. В ходе лечения пациенты могли получать последовательно разные схемы ПХТ. Пациенты с IgM-ассоциированной МГРЗ в 8 случаях получили терапию ритуксимаб+преднизолон, в 1 случае в связи с противопоказаниями к назначе-

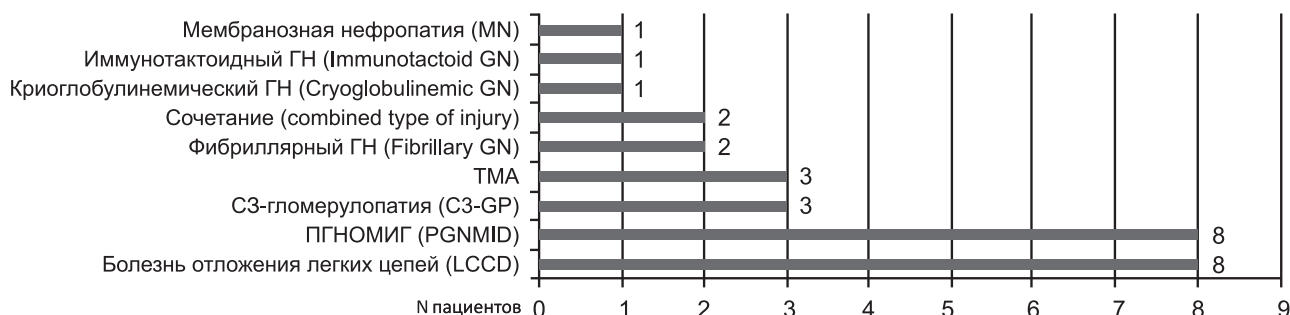


Рисунок 1. Структура поражения почек при неамилоидных вариантах МГРЗ

Figure 1. Spectrum of kidney injury in not amyloid type of monoclonal gammopathy of renal significance

ГН – гломерулонефрит; ПГНОМИГ – пролиферативный гломерулонефрит с отложением моноклональных иммуноглобулинов; ТМА – тромботическая микроангиопатия.

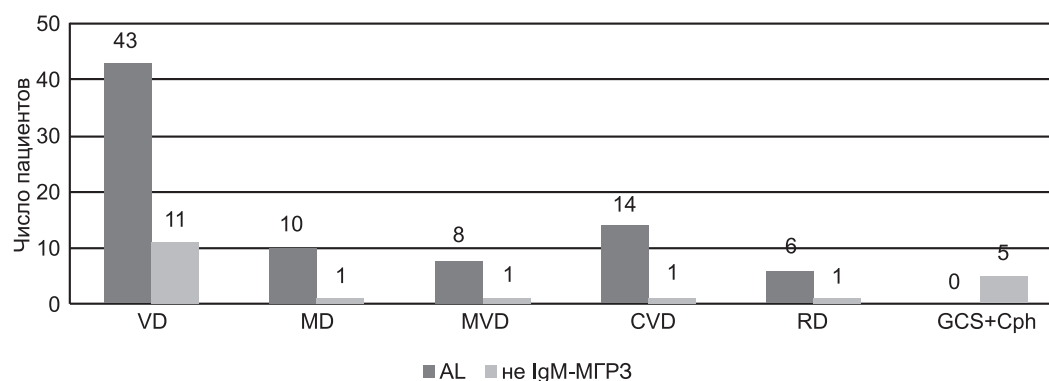


Рисунок 2. Клон-ориентированная терапия в группах AL-амилоидоза и МГРЗ, ассоциированной с IgA/G k/λ.

Figure 2. Clone-specific treatment in AL-amyloidosis and MGRS associated with IgA/G k/λ.

Примечание. AL – группа AL-амилоидоза; не IgM-MГРЗ – моноклональная гаммапатия ренального значения, ассоциированная с IgA/G k/λ; CVD – циклофосфамид + бортезомиб + дексаметазон; GCS – кортикостероиды; Cph – циклофосфамид; MD – мелфалан+дексаметазон; MVD – мелфалан + бортезомиб + дексаметазон; RD – леналидомид + дексаметазон; VD – бортезомиб + дексаметазон.

Таблица 3 / Table 3

Гематологический ответ у пациентов с моноклональной гаммапатией ренального значения

Hematological response in patients with monoclonal gammopathy of renal significance

Гематологический ответ	AL (n=50), %	дрМГРЗ (n=15), %
Полный ответ	52	53,3
Очень хороший частичный ответ	8	20
Частичный ответ	14	6,7
Отсутствие ответа	20	20
Рецидив после получения ответа	6	0

Примечание. AL – пациенты с AL-амилоидозом; дрМГРЗ – пациенты с неамилоидным вариантом моноклональной гаммапатии ренального значения.

Таблица 4 / Table 4

Почечный ответ у пациентов с моноклональной гаммапатией ренального значения

Renal response in patients with monoclonal gammopathy of renal significance

Почечный ответ	AL (n=50), %	дрМГРЗ (n=21), %
Наличие ответа	42	62
Прогрессирование дисфункции почек	46	23,8
Стабильная протеинурия без ухудшения функции почек	8	14,2

Примечание. AL – пациенты с AL-амилоидозом; дрМГРЗ – пациенты с неамилоидным вариантом моноклональной гаммапатии ренального значения.

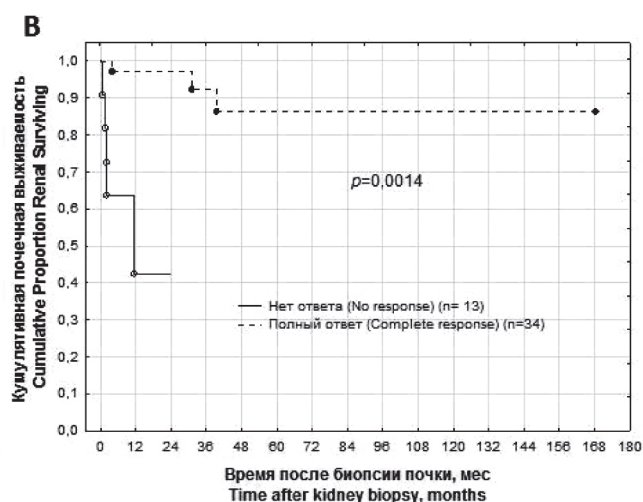
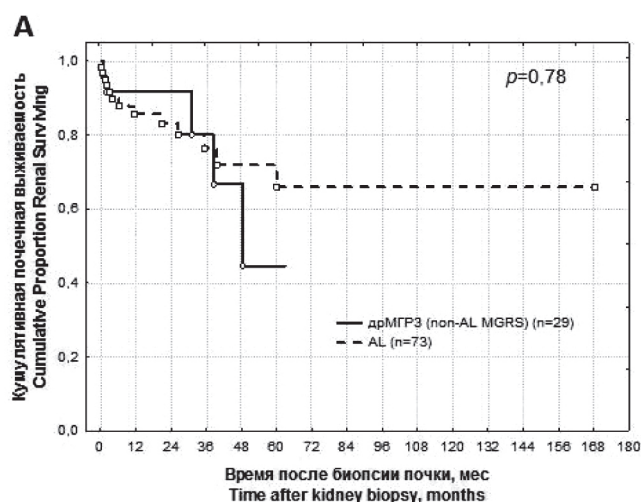


Рисунок 3. А – кумулятивная почечная выживаемость в группах МГРЗ; В – кумулятивная почечная выживаемость у пациентов с МГРЗ, достигших полного гематологического ответа (complete response) и без такового (no response). AL – пациенты с AL-амилоидозом; дрМГРЗ (non-AL MGRS) – пациенты с неамилоидным вариантом моноклональной гаммапатии ренального значения

Figure 3. A – Cumulative renal survival in MGRS groups; B – Cumulative renal survival in MGRS patients with complete hematological response and with no response

нию анти-CD20 моноклонального антитела была проведена терапия бортезомиб+дексаметазон.

У части пациентов оценка гематологического ответа не была проведена по следующим причинам: 1) пациент выбыл из-под наблюдения, не получив лечения ($n=16$, 15,7%); 2) пациенту было начато лечение, но он выбыл из-под наблюдения до первого рестадирирования ($n=15$, 14,7%). У шести пациентов группы дрМГРЗ оценить ответ было невозможно в связи с отсутствием детектируемого парапротеина в сыворотке и моче на момент постановки диагноза и отсутствием других диагностических возможностей на момент рестадирирования. Данные по гематологическому ответу представлены в табл. 3. Летальный исход был зафиксирован у 7 пациентов в группе AL, включая 4 случая, наступивших до начала лечения, и у 2 пациентов в группе дрМГРЗ.

Почечный ответ на момент конца наблюдения регистрировали у всех пациентов, получивших лечение и оставшихся под наблюдением (табл. 4). В семи случаях ЗПТ была начата до первого рестадирирования. Почечный ответ у 5 пациентов группы дрМГРЗ, которые получили терапию глюкокортикостероиды + циклофосфамид, был достигнут только в 2 случаях, у двоих больных сохранялся прежний уровень протеинурии и функции почек, одному пациенту была начата ЗПТ.

При оценке почечной выживаемости различий между изучаемыми группами МГРЗ выявлено не было (рис. 3А). Почечный прогноз у пациентов, достигших полного гематологического ответа, был достоверно лучше, чем при отсутствии такового (см. рис. 3В).

ОБСУЖДЕНИЕ

В современном представлении группа нозологий, объединенных термином МГРЗ, не включает такие случаи, когда имеет место критериальный онкогематологический диагноз – множественная миелома или какой-либо вариант лимфопролиферативного заболевания [1, 10]. Тем не менее, МГРЗ не является эксклюзивным вариантом вторичного поражения почек, несмотря на относительную новизну данной нозологической группы в нефрологии и онкогематологии. По представленным здесь данным распространенность обсуждаемой патологии составила почти 5% от числа выполненных морфологических исследований, что соотносится с результатами других исследований в этой области [8, 19–21]. «Львиную долю» в структуре МГРЗ составил AL-амилоидоз, что также подтверждается другими данными [2, 20].

Диагностика МГРЗ, помимо обязательного выполнения морфологического исследования почечной ткани [2, 10, 22], требует подтверждения моноклональной гаммапатии [10, 23], что и было выполнено в нашем исследовании во всех случаях. Однако, почти у 10% пациентов, несмотря на неоднократные тесты, выявить моноклональный ИГ в сыворотке или моче не удалось, а в остальных случаях уровень парапротеина в сыворотке чаще всего не достигал 10 г/л (см. табл. 1). Отсутствие парапротеина при иммунофиксации белков сыворотки/мочи может быть объяснено его низкой продукцией «небольшим» аберрантным клоном, аккумуляцией части моноклонального ИГ в тканях и соответствующей низкой концентрацией, а также чувствительностью метода [23, 24]. Описания серии случаев МГРЗ в литературе указывают на отсутствие парапротеина в сыворотке/моче у 20–25% обследованных больных [7, 20]. Подобная ситуация не исключает диагноза МГРЗ при наличии других данных в пользу поражения почек моноклональным ИГ, однако, в некоторых случаях вызывает затруднение в оценке гематологического ответа, как у 6 пациентов с неамилоидным вариантом МГРЗ в нашем исследовании.

Результат воздействия моноклонального ИГ на почечную паренхиму в силу реализации различных патологических механизмов может иметь крайне разнообразные морфологические проявления [3–6, 25], что и отражает богатый спектр неамилоидных вариантов МГРЗ в исследуемой нами когорте (см. рис. 1). Наиболее часто встречающимися типами неамилоидного поражения почек в представляемом здесь исследовании стали болезнь отложения легких цепей и пролиферативный гломерулонефрит с отложением моноклональных ИГ, что совпадает и с данными литературы [7, 20, 21]. В связи с тем, что воздействие моноклонального ИГ на почку может не ограничиваться только одним патологическим механизмом, нередко случаи сочетания двух различных морфологических паттернов [21, 26, 27]. Сочетание болезни отложения легких цепей и тромботической микроангиопатии, выявленное у двух пациентов в нашем исследовании, является довольно редким вариантом течения МГРЗ [27]. Спектр морфологических проявлений, ассоциированных с моноклональным IgM, у немногочисленной группы таких пациентов в нашем исследовании также соотносится с данными, представленными в литературе [28, 29]. Такой морфологический паттерн, как мембранозная нефропатия, ассоциированная с моноклональным ИГ, считается не-

типичной формой при МГРЗ [10]. В то же время описания случаев мембранозной нефропатии, ассоциированной с моноклональным IgM, как у одного пациента в нашей когорте, в литературе представлены [28, 30].

Достаточно изученным и обоснованным является факт неблагоприятного прогноза в отношении почечной функции как при AL-амилоидозе, так и при неамилоидных вариантах МГРЗ [8, 31–33], особенно при отсутствии клон-ориентированного лечения [2, 9, 24, 34–36]. В представляемом исследовании большая часть пациентов получила какой-либо вид терапии, направленный на элиминацию aberrантного клона, включая аутоТГСК/ВДХТ (см. рис. 2). Гематологический ответ был достигнут у большинства пациентов с неамилоидным вариантом МГРЗ, подвергнутых рестадированию, и в большинстве случаев при AL-амилоидозе (табл. 3). В задачи данного исследования не входил подробный анализ качества и количества курсов ПХТ и ее эффективности в плане достижения гематологического эффекта, который, в целом, не отличался от данных, полученных другими авторами у пациентов с МГРЗ [7, 34].

Оценку почечного ответа проводили согласно критериям, предложенным в 2014 году Palladini и соавт. [14]. Существуют и другие подходы к оценке ренального ответа на терапию при МГРЗ [37]. Оба основаны на динамике протеинурии и дисфункции почек, однако, на текущий момент ни один не являются окончательно валидизированным для обсуждаемой категории больных, особенно в при неамилоидном типе поражения почек моноклональным ИГ [38]. Согласно выбранным критериям почечный ответ был достигнут у большинства пациентов в группе неамилоидного варианта МГРЗ, наличие ответа или стабильный уровень протеинурии регистрировали у половины пациентов с AL-амилоидозом (см. табл. 4). Отдаленный почечный прогноз при МГРЗ нельзя назвать благоприятным: 5-летняя кумулятивная почечная выживаемость не отличалась при AL-амилоидозе и других типах МГРЗ и составила лишь 66% и 44%, соответственно (см. рис.3А). В нашем случае неблагоприятный отдаленный почечный прогноз при МГРЗ может быть скорее объяснен поздней диагностикой заболевания, осуществленной на продвинутых стадиях хронической болезни почек, что является нередким у данной категории пациентов, чем неэффективностью лечения. Так, на момент нефробиопсии пациенты с неамилоидным вариантом МГРЗ имели более низкую рСКФ, чем больные в группе AL,

но в большем проценте случаев достигли почечного ответа на фоне клон-ориентированной терапии (см. табл. 1).

Стандартные бортезомиб/мелфалан-содержащие схемы ПХТ не были применены у 5 пациентов с неамилоидным вариантом МГРЗ, ассоциированным с IgA/G k/λ, в связи с отсутствием возможности назначить данные виды лечения этой категории пациентов по причинам, которые подробно обсуждены в Консенсусе гематологов и нефрологов РФ по проблеме МГРЗ [2]. Лечение этих пациентов заключалось в применении доступных нефрологам кортикостероидов и цитостатической терапии циклофосфамидом. Почечный ответ не был достигнут в трех случаях, при этом одному пациенту была начата ЗПТ, что еще раз подтверждает необходимость применения при МГРЗ определенных схем клон-ориентированной терапии [3, 5, 13], которые, вероятно, в скором времени будут расширены в связи с появившимися данными об эффективности таких новых препаратов для лечения множественной миеломы, как даратумумаб и др. [39–42]. Важность проведения клон-ориентированной терапии и достижения гематологического ответа в отношении как почечного прогноза, так и прогноза жизни продемонстрирована и в работах других авторов [7, 34, 40] и подтверждена нами: в случае достижения полного гематологического ответа 5-летняя кумулятивная почечная выживаемость составила более 85% и только 42% при отсутствии ответа (см. рис. 3В). Эти результаты бесспорно указывают на необходимость своевременного начала клон-ориентированного лечения при любой форме МГРЗ, преследующего целью элиминацию aberrантного клона, подавление продукции им моноклонального ИГ и прекращение его повреждающего воздействия на почечную паренхиму, пролонгацию сроков функционирования почек и жизни пациента.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

МГРЗ представляет собой клинически и морфологически гетерогенную нозологическую группу, диагностика и лечение которой должны проводиться на мультидисциплинарной основе. МГРЗ характеризуется неблагоприятным прогнозом в отношении почек, особенно при отсутствии клон-ориентированного лечения, которое должно быть своевременно начато онкогематологом и нефрологом и преследовать целью предотвращение утраты функции почек и увеличение сроков жизни пациента.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК REFERENCES

1. Leung N, Bridoux F, Hutchison CA et al. Monoclonal gammopathy of renal significance: when MGUS is no longer under-terminated or insignificant. *Blood* 2012;120(22):4292-4295. doi: 10.1182/blood-2012-07-445304
2. Смирнов АВ, Афанасьев БВ, Поддубная ИВ и др. Моноклональная гаммапатия ренального значения: консенсус гематологов и нефрологов России по введению нозологии, диагностике и обоснованности клон-ориентированной терапии. *Нефрология* 2019; 23(6): 9-28. doi: 10.36485/1561-6274-2019-236-9-28
- Smirnov AV, Afanasyev BV, Poddubnaya IV et al. Monoclonal gammopathy of renal significance: Consensus of hematologists and nephrologists of Russia on the establishment of nosology, diagnostic approach and rationale for clone specific treatment. *Nephrology (Saint-Petersburg)* 2019;23(6):9-28. (In Russ.) doi: 10.36485/1561-6274-2019-236-9-28
3. Fermand JP, Bridoux F, Dispenzieri A et al. Monoclonal gammopathy of clinical significance: a novel concept with therapeutic implications. *Blood* 2018;132(14):1478-1485. doi: 10.1182/blood-2018-04-839480
4. 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
5. Jain A, Haynes R, Kothari J et al. Pathophysiology and management of monoclonal gammopathy of renal significance. *Blood Adv* 2019; 3(15): 2409-2423. doi: 10.1182/bloodadvances.2019031914
6. Zuo C, Zhu Y, Xu G. An update to the pathogenesis for monoclonal gammopathy of renal significance. *Crit Rev Oncol Hematol* 2020;149: 102926. doi: 10.1016/j.critrevonc.2020.102926
7. Khera A, Panitsas F, Djebbari F et al. Long term outcomes in monoclonal gammopathy of renal significance. *Br J Haematol* 2019;186(5):706-716. doi: 10.1111/bjh.15987
8. 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
9. Храброва МС, Добронравов ВА, Смирнов АВ. Поражения почек, ассоциированные с моноклональными гаммапатиями: одноцентровое исследование. *Нефрология* 2018; 22(6): 38-46. doi: 10.24884/1561-6274-2018-22-6-38-46
- Khrabrova MS, Dobronravov VA, Smirnov AV. 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
10. Leung N, Bridoux F, Batuman V et al. The evaluation of monoclonal gammopathy of renal significance: a consensus report of the International Kidney and Monoclonal Gammopathy Research Group. *Nat Rev Nephrol* 2019;15(1):45-59. doi: 10.1038/s41581-018-0077-4
11. Levey AS, Stevens LA, Schmid CH et al. A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med* 2009; 150(9): 604-612
12. Сиповский ВГ, Добронравов ВА, Карунная АВ, Смирнов АВ. Клинико-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
13. Fermand JP, Bridoux F, Kyle RA et al. How I treat monoclonal gammopathy of renal significance (MGRS). *Blood* 2013;122(22):3583-90. doi: 10.1182/blood-2013-05-495929
14. Palladini G, Dispenzieri A, Gertz MA et al. New criteria for response to treatment in immunoglobulin light chain amyloidosis based on freelite chain measurement and cardiac biomarkers: impact on survival outcomes. *J Clin Oncol* 2012;30(36):4541-9. doi: 10.1200/JCO.2011.37.7614
15. Gertz MA. Waldenström macroglobulinemia: 2018 update on diagnosis, risk stratification, and management. *Am J Hematol* 2018;1-11. doi: 10.1002/ajh.25292
16. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology version 4.2014. Non-Hodgkin's lymphomas. Режим доступа (available at): <https://www.nccn.org/about/nhl.pdf>
17. Owen RG, Kyle RA, Stone MJ et al. Response assessment in Waldenström macroglobulinaemia: update from the Vllth International Workshop. *Br J Haematol* 2013;160 (2): 171-176. doi: 10.1111/bjh.12102
18. Palladini G, Hegenbart U, Milani P et al. A staging system for renal outcome and early markers of renal response to chemotherapy in AL amyloidosis. *Blood* 2014;124(15):2325-2332. doi: 10.1182/blood-2014-04-570010
19. 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
20. Yu XJ, Zhang X, Li DY et al. Renal pathologic spectrum and clinical outcome of monoclonal gammopathy of renal significance: A large retrospective case series study from a single institute in China. *Nephrology (Carlton)* 2020; 25(3):202-211. doi: 10.1111/nep.13633
21. Zakharova EV, Makarova TA, Stolyarevich ES, Vorobyeva OA. Monoclonal immunoglobulin-mediated kidney disease: What is beyond amyloidosis in real practice? *Journal of Onco-Nephrology* 2019; 3(3):105-112. doi: 10.1177/2399369319870188
22. Menè P, De Alexandris L, Moiola A et al. Monoclonal Gammopathies of Renal Significance: Renal Biopsy and Beyond. *Cancers (Basel)* 2020;12(7):1741. doi: 10.3390/cancers12071741
23. Leung N, Barnidge DR, Hutchison CA. Laboratory testing in monoclonal gammopathy of renal significance (MGRS). *Clin Chem Lab Med* 2016;54(6): 929-937. doi: 10.1515/ccim-2015-0994
24. Gumber R, Cohen JB, Palmer MB et al. A clone-directed approach may improve diagnosis and treatment of proliferative glomerulonephritis with monoclonal immunoglobulin deposits. *Kidney Int* 2018;94(1):199-205. doi: 10.1016/j.kint.2018.02.020
25. Yui JC, Garceau D, Jhaveri KD et al. Monoclonal gammopathy-associated thrombotic microangiopathy. *Am J Hematol* 2019;94(10): E250-E253. doi: 10.1002/ajh.25569
26. Gnemmi V, Leleu X, Provot F et al. Cast nephropathy and light-chain deposition disease in Waldenström macroglobulinemia. *Am J Kidney Dis* 2012;60(3):487-491. doi: 10.1053/j.ajkd.2012.01.030
27. Kanjanabuch T, Bunruang R, Srisawat N et al. The combination of thrombotic microangiopathy and nodular sclerosis in light chain deposition disease. *J Med Assoc Thai* 2006; 89 Suppl 2:S248-52
28. Vos JM, Gustine J, Rennke HG et al. Renal disease related to Waldenström macroglobulinaemia: incidence, pathology and clinical outcomes. *Br J Haematol* 2016;175(4):623-630. doi: 10.1111/bjh.14279
29. Chauvet S, Bridoux F, Ecotièrre L et al. Kidney diseases associated with monoclonal immunoglobulin M-secreting B-cell lymphoproliferative disorders: a case series of 35 patients. *Am J Kidney Dis* 2015;66(5):756-767. doi: 10.1053/j.ajkd.2015.03.035
30. Lee B, Smith RS, Tanphaichitr N et al. Waldenström's macroglobulinemia and nephrotic syndrome with membranous nephropathy. *Scand J Urol Nephrol* 2011; 45(6): 473-477. doi: 10.3109/00365599.2011.568954
31. 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
32. Lin J, Markowitz GS, Valeri AM et al. Renal monoclonal immunoglobulin deposition disease: the disease spectrum. *J Am Soc Nephrol* 2001; 12(7):1482-1492

33. Nasr SH, Valeri AM, Cornell LD et al. Renal monoclonal immunoglobulin deposition disease: A report of 64 patients from a single institution. *Clin J Am Soc Nephrol* 2012; 7:231-239
34. 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
35. 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;88:1135-1143
36. Ziogas DC, Kastritis E, Terpos E et al. Hematologic and renal improvement of monoclonal immunoglobulin deposition disease after treatment with bortezomib-based regimens. *Leuk Lymphoma* 2017;58(8):1832-1839. doi: 10.1080/10428194.2016.1267349
37. Kastritis E, Gavriatopoulou M, Roussou M et al. Renal outcomes in patients with AL amyloidosis: Prognostic factors, renal response and the impact of therapy. *Am J Hematol* 2017;92(7):632-639. doi: 10.1002/ajh.24738
38. Zhu Z, Yue C, Sun Y, Li X, Li M. Light-chain amyloidosis with renal involvement: renal outcomes and validation of two renal staging systems in the Chinese population. *Amyloid* 2019;26(4):186-191. doi: 10.1080/13506129.2019.1639149
39. Amaador K, Peeters H, Minnema MC et al. Monoclonal gammopathy of renal significance (MGRS) histopathologic classification, diagnostic workup, and therapeutic options. *Neth J Med* 2019;77(7): 243-254
40. Palladini G, Kastritis E, Maurer MS et al. Daratumumab plus CyBORd for patients with newly diagnosed AL amyloidosis: safety run-in results of ANDROMEDA. *Blood* 2020;136(1):71-80. doi: 10.1182/blood.2019004460
41. Milani P, Basset M, Curci P et al. Daratumumab in light chain deposition disease: rapid and profound hematologic response preserves kidney function. *Blood Adv* 2020;4(7):1321-1324. doi: 10.1182/bloodadvances.2020001553
42. Kastritis E, Theodorakakou F, Roussou M et al. Daratumumab-based therapy for patients with monoclonal gammopathy of renal significance. *Br J Haematol* 2020 doi: 10.1111/bjh.17052

**Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
The authors declare no conflict of interest.**

Сведения об авторах:

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, научно-исследовательский институт нефрологии, дирек-

тор. Тел.: +7(921)949-59-32; e-mail: smirnov@nephrolog.ru. ORCID: 0000-0001-7863-9080

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 по научной работе научно-исследовательского института нефрологии. Тел.: +7(812)338-69-01; e-mail: dobronravov@nephrolog.ru. ORCID: 0000-0002-7179-5520

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 с клиникой. Тел.: +7(812)338-69-01; e-mail: hrabrovamc@gmail.com. ORCID: 0000-0002-8141-4488

About the authors:

Prof. Alexey V. Smirnov, MD, PhD, DMedSci
Affiliations: 197022, Russian Federation, Saint Petersburg, L. Tolstoy st., 17, build 54. Pavlov University, Research Institute of Nephrology, Director. Phone: +7(921)949-59-32; e-mail: smirnov@nephrolog.ru. ORCID: 0000-0001-7863-9080

Prof. Vladimir A. Dobronravov, MD, PhD, DSc
Affiliations: 197022, Russian Federation, Saint Petersburg, L. Tolstoy st., 17, build. 54. Pavlov University, Research Institute of Nephrology, Deputy Director for Research. Phone: +7(812)338-69-01; e-mail: dobronravov@nephrolog.ru. ORCID: 0000-0002-7179-5520

Associate professor Maria S. Khrabrova, MD, PhD
Affiliations: 197022, Russian Federation, Saint Petersburg, L. Tolstoy st., 17, build. 54. Pavlov University, Department of Propedeutics of Internal Diseases with the Clinic. Phone: +7(812)338-69-01; e-mail: hrabrovamc@gmail.com. ORCID: 0000-0002-8141-4488

Поступила в редакцию: 01.08.2020

Принята в печать: 20.10.2020

Article received: 01.08.2020

Accepted for publication: 20.10.2020