

Моноклональные гаммапатии почечного значения и парапротеинемические поражения почек при злокачественных лимфопролиферативных заболеваниях – клиничко-морфологическая характеристика 197 пациентов одного центра

Е.В. Захарова^{1,2,3}, А.С. Зыкова^{1,4}, Т.А. Макарова¹, Е.С. Леонова¹, Е.Н. Никитина¹, Е.С. Столяревич^{3,5}, О.А. Воробьева⁶, Е.В. Шутов^{1,2}

¹ ГБУЗ “Городская клиническая больница имени С.П. Боткина” Департамента здравоохранения города Москвы, 125284, Москва, 2й Боткинский проезд, д. 5, Москва, Российская Федерация

² ФГБОУ ДПО “Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования” Министерства здравоохранения Российской Федерации, 123995, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, Москва, Российская Федерация

³ ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 127473, Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1, Москва, Российская Федерация

⁴ ФФМ ФГБОУ ВО «Московский Государственный Университет имени М.В. Ломоносова», 119991, Москва, Ломоносовский пр-т., д. 27, корп. 1, Москва, Российская Федерация

⁵ ГБУЗ «Городская клиническая больница №52» Департамента здравоохранения города Москвы, 123182, Москва, ул. Пехотная, д. 3, Москва, Российская Федерация

⁶ ООО Национальный Центр Клинической Морфологической диагностики, 192071, Санкт-Петербург, проспект Славы, д. 32, Санкт-Петербург, Российская Федерация

Для цитирования: Захарова Е.В., Зыкова А.С., Макарова Т.А. и соавт. Моноклональные гаммапатии почечного значения и парапротеинемические поражения почек при злокачественных лимфопролиферативных заболеваниях – клиничко-морфологическая характеристика 197 пациентов одного центра. Нефрология и диализ. 2024. 26(1):55-70. doi: 10.28996/2618-9801-2024-1-55-70

Clinical and pathology characteristics of 197 patients with monoclonal gammopathies of renal significance and paraprotein-related kidney damage in malignant lymphoproliferative disorders

E.V. Zakharova^{1,2,3}, A.S. Zyкова^{1,4}, T.A. Makarova¹, E.S. Leonova¹, E.N. Nikitina¹, E.S. Stolyarevich^{3,5}, O.A. Vorobieva⁶, E.V. Shutov^{1,2}

¹ S.P. Botkin City Clinical Hospital, Moscow City Department of Healthcare, 5, 2nd Botkinsky drive, Moscow, 125284, Russian Federation

² Russian Medical Academy of Continuing Professional Education of the Ministry of Health of the Russian Federation, 2/1, Barrikadnaya st., Moscow, 123995, Russian Federation

Адрес для переписки: Захарова Елена Викторовна
e-mail: helena.zakharova@gmail.com

Corresponding author: Zakharova Elena Viktorovna
e-mail: helena.zakharova@gmail.com

<https://orcid.org/0000-0003-0178-7549>

³ A. I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, 20, Delegatskaya Str., bld. 1, Moscow, 127473, Russian Federation

⁴ M.V. Lomonosov Moscow State University, 27/1, Lomonosovsky prospect, Moscow, 119991, Russian Federation

⁵ City Clinical Hospital №52, Moscow City Department of Healthcare, 123182, Pekhotnaya Str. 3, Moscow, Russian Federation

⁶ National Center of Clinical Morphological Diagnostics, 32, Slavy avenue, Saint Petersburg, 192071, Russian Federation

For citation: Zakharova E.V., Zykova A.S., Makarova T.A. et al. Clinical and pathology characteristics of 197 patients with monoclonal gammopathies of renal significance and paraprotein-related kidney damage in malignant lymphoproliferative disorders. *Nephrology and Dialysis*. 2024. 26(1):55-70. doi: 10.28996/2618-9801-2024-1-55-70

Ключевые слова: амилоидоз, биопсия почки, моноклональные иммуноглобулины, нефротический синдром, почечная недостаточность, хроническая болезнь почек

Резюме

Обоснование. Морфологические варианты ассоциированных с парапротеинами поражений почек при лимфопролиферативных заболеваниях (ЗЛПЗ) в значительной мере совпадают со спектром моноклональных гаммапатий почечного значения (МГПЗ). Целью нашего ретроспективного исследования явилось проведение сравнительного анализа клинической симптоматики и морфологических особенностей МГПЗ и ассоциированного с парапротеинемией поражения почек при ЗЛПЗ.

Материалы и методы. В группу исследования вошли 197 пациентов с морфологически верифицированным парапротеинемическим поражением почек, наблюдавшихся в нефрологическом отделении ГБУЗ ГКБ им. С.П. Боткина за период с 1997 по 2022 год. Средний возраст пациентов составил $59,41 \pm 10,44$ лет; соотношение мужчин и женщин 47,7/52,8%. Для дальнейшего анализа пациенты были разделены на две подгруппы, в подгруппу МГПЗ вошли 168 (85,2%) случаев, в подгруппу ЗЛПЗ – 29 (14,7%) случаев.

Результаты. В подгруппе МГПЗ значимо чаще по сравнению с ЗЛПЗ наблюдались общая слабость, одышка, артериальная гипотензия, нефротический синдром, и присутствовали моноклональные легкие цепи лямбда ($p=0,011$, $p=0,009$, $p=0,010$, $p=0,011$, и $p=0,015$ соответственно); в подгруппе ЗЛПЗ значимо чаще присутствовали артериальная гипертензия, моноклональные легкие цепи кашпа и плазматизация костного мозга. ($p=0,048$, $p=0,003$ и $p < 0,001$ соответственно). В подгруппе МГПЗ преобладающим морфологическим вариантом явился AL амилоидоз, составивший 72,6% случаев, в подгруппе ЗЛПЗ он был найден в 31,0% случаев. Болезнь отложения моноклональных иммуноглобулинов чаще наблюдалась при ЗЛПЗ, чем в рамках МГПЗ (24,1% vs 11,3% соответственно), но и в подгруппе ЗЛПЗ она уступала по частоте AL амилоидозу (24,1% vs 31,0% соответственно). Как цилиндровая нефропатия, так и проксимальная тубулопатия легких цепей, обнаружены не только при множественной миеломе, но и в рамках МГПЗ, однако выявлялись при ЗЛПЗ более чем в 10 раз чаще (13,7% vs 1,1% и 10,3% vs 0,5% соответственно). Проллиферативный гломерулонефрит с депозитами моноклональных иммуноглобулинов, атипичная мембранозная нефропатия, криоглобулинемический гломерулонефрит и С3 гломерулонефрит обнаружены только в подгруппе МГПЗ, а гломерулонефрит с антителами к гломерулярной базальной мембране – только при ЗЛПЗ. Непролиферативный гломерулонефрит с депозитами моноклональных иммуноглобулинов М выявлен в единичных случаях в обеих подгруппах, а сочетание двух вариантов повреждения при ЗЛПЗ имело место в 2,5 раза чаще чем при МГПЗ (13,7% vs 5,3% соответственно).

Выводы. Независимо от злокачественной или доброкачественной природы секретирующего клона самым частым морфологическим вариантом парапротеин-ассоциированных поражений почек является AL амилоидоз, обусловленный продукцией моноклональных легких цепей лямбда, и клинически характеризующийся слабостью, одышкой, артериальной гипотензией и нефротическим синдромом; в рамках МГПЗ этот вариант наблюдается в 2,5 раза чаще, чем при ЗЛПЗ. Цилиндровая нефропатия, традиционно считавшаяся «визитной карточкой» множественной миеломы, может развиваться и при тлеющей миеломе и, тем самым, входит в спектр МГПЗ.

Abstract

Background. Paraprotein-related kidney damage in B-cell malignancies (BCM) often share common features with monoclonal gammopathy of renal significance (MGRS). In this single-center retrospective study, we aimed to analyze clinical presentation and pathology patterns of paraprotein-related kidney damage in malignant and non-malignant B-cell disorders.

Materials and methods. Study group included 197 patients (M/F ratio 47.7/52.8%, mean age 59.41±10.44 years), with pathology-proven paraprotein-related kidney disease, followed in 1997-2022. For the further analysis, we split the patients into two sub-groups; MGRS sub-group consisted of 168 (85.2%) cases, and BCM sub-group included 29 (14.7%) cases.

Results. In the MGRS sub-group general weakness, dyspnea, arterial hypotension, nephrotic syndrome and presence of monoclonal light chains lambda were found significantly more often compared to the BCM sub-group ($p=0.011$, $p=0.009$, $p=0.010$, $p=0.011$, and $p=0.015$ respectively). In the BCM sub-group significantly more often were arterial hypertension, presence of monoclonal light chains kappa and bone marrow plasmacytosis ($p=0.048$, $p=0.003$ and $p<0.001$ respectively). AL amyloidosis apparently dominated in the MGRS sub-group, constituting 72.6% of cases; in the BCM sub-group it was found in 31.0% of cases. Monoclonal immunoglobulin deposition disease was the more often finding in the BCM sub-group compared to MGRS (24.1% vs 11.3% respectively), however also yielding AL amyloidosis (24.1% vs 31.0% respectively). Cast-nephropathy, as well as light chain proximal tubulopathy, presented not exclusively in multiple myeloma, but also in the MGRS setting, but were both more than ten times often in BCM (13.7% vs 1.1% and 10.3% vs 0.5% respectively). Proliferative glomerulonephritis with monoclonal immunoglobulin deposits, atypical membranous nephropathy, cryoglobulinemic glomerulonephritis and C3 glomerulonephritis were found in MGRS sub-group only; and glomerulonephritis with antibodies to glomerular basement membrane. Non-proliferative glomerulonephritis with immunoglobulin M monoclonal deposits presented in the single cases in both sub-groups. Combination of two patterns of damage presented in BCM more than twice often, compared to MGRS (13.7% vs 5.3% respectively).

Conclusions. AL amyloidosis, associated with monoclonal light chains lambda and presenting with general weakness, dyspnea, arterial hypotension and nephrotic syndrome is the most often pattern of paraprotein-related kidney damage, regardless malignant or non-malignant nature of the secreting clone; however, it is much more typical for MGRS than for BCM. Cast-nephropathy, traditionally regarded as a hallmark of multiple myeloma, also seen in smoldering myeloma, thus representing MGRS.

Key words: amyloidosis, chronic kidney disease, kidney biopsy, kidney failure, monoclonal immunoglobulin, nephrotic syndrome

Список сокращений

Анти-ГБМ ГН	Гломерулонефрит с антителами к гломерулярной базальной мембране	МН	Мембранозная нефропатия
БОМИГ	Болезнь отложения моноклональных иммуноглобулинов	НС	Нефротический синдром
ЗАПЗ	Злокачественные лимфопролиферативные заболевания	НХЛ/ХЛЛ	Не-Ходжкинские лимфомы/лейкозы
ИТГН	Иммунотактоидный гломерулонефрит	ПГНМИД	Проллиферативный гломерулонефрит с депозитами моноклональных иммуноглобулинов
КГН	Криоглобулинемический нефрит	ПТАЦ	Проксимальная тубулопатия легких цепей
ККГН	(Крио)кристаллоглобулинемический гломерулонефрит	ТМ	Тлеющая миелома
ЛПЗ	Лимфопролиферативные заболевания	ТМА	Тромботическая микроангиопатия
ЛЦ	Легкие цепи иммуноглобулинов	ТМВ	Тлеющая макроглобулинемия Вальденстрема
МВ	Макроглобулинемия Вальденстрема	ТЦ	Тяжелые цепи иммуноглобулинов
МГПЗ	Моноклональные гаммапатии почечного значения	ФГН	Фибриллярный гломерулонефрит
МИг	Моноклональные иммуноглобулины	ЦН	Цилиндровая нефропатия
ММ	Множественная миелома	АЛ	АЛ амилоидоз
		АН	АН амилоидоз
		СЗ ГН	СЗ гломерулонефрит

Введение

В настоящее время отмечается рост числа пациентов с поражениями почек, опосредованными моноклональными иммуноглобулинами. С одной стороны, это связано с высоким, и в некоторых регионах увеличивающимся, количеством больных

с злокачественными лимфопролиферативными заболеваниями (ЛПЗ), и в особенности с множественной миеломой, при которой почки являются основным органом-мишенью [1-5]; с другой стороны, все большее значение в нефрологической практике приобретают моноклональные гаммапатии почечного значения (МГПЗ). МГПЗ представляют собой

Таблица 1 | Table 1

Состав подгрупп исследования
Composition of the sub-groups

Подгруппа МГПЗ	n	Подгруппа злокачественных ЛПЗ	n
Всего	168	Всего	29
Без гематологического диагноза	135	-	-
Тлеющая миелома	19	Множественная миелома	26
Тлеющая макроглобулинемия Вальденстрема	6	Макроглобулинемия Вальденстрема	3
Тлеющая болезнь Франклина	1	-	-
Низкодифференцированные неходжкинские лимфомы	7	-	-

ЛПЗ – лимфопролиферативные заболевания; МГПЗ – моноклональные гаммапатии почечного значения.

ЛПЗ – B-cell malignancies; МГПЗ – monoclonal gammopathies of renal significance.

группу заболеваний почек, обусловленных пролиферацией малых незлокачественных В-клеточных или плазматочных клонов, которые продуцируют моноклональные иммуноглобулины или моноклональные легкие либо тяжелые цепи с аномальными физико-химическими свойствами, преципитирующие в виде различных организованных и неорганизованных депозитов преимущественно, хотя и не исключительно, в почечной ткани [6-7]. Кроме того, к МГПЗ в настоящее время относят некоторые варианты ЛПЗ, не требующие специфической терапии по гематологическим показаниям – тлеющую миелому, тлеющую макроглобулинемию Вальденстрема и секретирующие В-клеточные низкодифференцированные неходжкинские лимфомы, протекающие с парапротеинемическим поражением почек [8, 9].

Ассоциированные с парапротеинами морфологические изменения в почечной ткани при злокачественных и незлокачественных состояниях в значительной части совпадают [5, 9-13], однако клиническая картина и, соответственно, диагностические алгоритмы, существенно различаются. При множественной миеломе, В-клеточных и лимфоплазмочитарных лимфомах симптоматика основного заболевания, как правило, достаточно ярко очерчена, биопсия почки требуется скорее для оценки почечного прогноза, чем для подтверждения диагноза [14-16], в то время как диагностика МГПЗ по определению базируется на данных нефробиопсии, и лишь обнаружение депозитов моноклональных белков в почечной ткани диктует необходимость дальнейшего обследования для выявления секреции и/или экскреции парапротеинов и идентификации малых патологических клонов [6-9, 17-19].

Наднурологическое понятие МГПЗ было введено лишь в 2012 году и дополнено в 2019 году [6, 9], и хотя публикаций, посвященных собственно МГПЗ уже достаточно много, нам удалось найти лишь одну работу, в которой выполнен анализ МГПЗ и ассоциированных с парапротеинами поражений почек множественной миеломе [20]. Целью нашего ретроспективного исследования явилось проведение сравнительного анализа клинической симптоматики и морфологических особенностей поражения почек при секретирующих злокачественных ЛПЗ и при МГПЗ.

Материалы и методы

В группу исследования вошли 197 пациентов, 93 (47,2%) мужчин и 104 (52,8%) женщин в возрасте с 28 до 82 лет (среднее значение возраста $59,41 \pm 10,44$ лет), с морфологически верифицированным парапротеинемическим поражением почек, наблюдавшихся

в нефрологическом отделении ГБУЗ ГКБ им. С.П. Боткина за период с 1997 по 2022 год.

Для анализа демографических показателей, клинических, лабораторных и морфологических данных группа исследования была разделена на две подгруппы. В первую подгруппу вошли 168 пациентов с МГПЗ, во вторую подгруппу – 29 пациентов с злокачественными ЛПЗ (Таблица 1).

Диагноз ЛПЗ устанавливали на основании классификации опухолей гематопоэтических и лимфоидных тканей ВОЗ и Критериев международной рабочей группы по изучению миеломы [21-25]. Диагноз МГПЗ устанавливали на основании обновленных критериев Консенсуса Международной исследовательской группы по изучению почек и моноклональных гаммапатий [9].

Извлеченные из медицинских карт пациентов для настоящего исследования данные включали: демографические показатели, сведения о длительности течения заболевания на момент выполнения биопсии почки, основной диагноз и клинические симптомы, уровень протеинурии и сывороточного креатинина и потребность в диализе на момент выполнения биопсии почки, показатели клинического анализа крови, иммунохимического исследования сыворотки крови и мочи, результаты пункции и/или трепанобиопсии костного мозга, данные визуализирующих методов исследования и результаты морфологического исследования биоптата почки.

Показаниями к биопсии почки служили нефротический синдром, нарушение функции почек или их сочетание. Морфологическая оценка материала биопсии почки во всех случаях включала световую микроскопию и иммуноморфологическое исследование, в отдельных случаях выполнялось электронномикроскопическое исследование. Для световой микроскопии на парафиновых срезах выполнялись окраски гематоксилин-эозином, трихром по Массону, ШИК-реакция и окраска Конго красным. Иммунофлюоресцентное исследование выполнялось на замороженных срезах с использованием антител

к IgA, IgG, IgM, C1q, C3, фибриногену, лямбда и кашпа легким цепям. В отдельных случаях при необходимости использовался метод демаскировки антигенов с обработкой проназой и выполнением иммуноморфологического исследования на парафиновых срезах.

Статистический анализ выполнен на базе пакета IBM Statistics SPSS v.23. Количественные данные представлены средним значением со стандартным отклонением при нормальном распределении или медианой с процентиями при отклонении распределения от нормального. Для частотного анализа между двумя независимыми выборками использовался точный критерий Фишера при анализе номинальных данных, при анализе количественных данных – критерий Манна-Уитни.

Результаты

Демографические показатели и клинические проявления

При сравнении демографических и клинических данных между подгруппами МГПЗ и злокачественных ЛПЗ (Таблица 2) статистически значимо различались только частота таких симптомов как общая слабость (71,4% vs 37,9% соответственно, $p=0,011$), одышка (33,9% vs 10,3% соответственно, $p=0,009$), артериальная гипотензия (17,2% vs 0% соответственно, $p=0,01$) и артериальная гипертензия (13,0% vs 27,5% соответственно, $p=0,048$) (Рисунок 1). По демографическим показателям и остальным клиническим параметрам значимых различий не найдено.

Таблица 2 | Table 2

Демографические и клинические показатели в подгруппах МГПЗ и ЗЛПЗ
Main demographic and clinical data in the MGRS and BCM sub-groups

Показатель/подгруппа	МГПЗ (n=168)	ЗЛПЗ (n=29)	p
Пол, М, n (%)	81 (48,2)	12 (41,4)	0,554
Средний возраст дебюта, лет	58,2±12	58,1±9,9	0,642
Длительность заболевания на момент выполнения биопсии почки, медиана [ИКР], мес	6,0 [2; 13,7]	6,5 [2; 13,5]	0,183
Слабость, n (%)	120 (71,4)	11 (37,9)	0,011
Отеки, n (%)	117 (69,6)	17 (58,6)	0,519
Одышка, n (%)	57 (33,9)	3 (10,3)	0,009
Симптомы поражения желудочно-кишечного тракта, n (%)	37 (22,0)	3 (10,3)	0,211
Артериальная гипотензия, n (%)	29 (17,2)	0 (0)	0,010
Периферическая невропатия, n (%)	21 (12,5)	2 (6,9)	0,539
Артериальная гипертензия, n (%)	22 (13,0)	8 (27,5)	0,048
Головокружение, n (%)	17 (10,1)	0 (0)	0,082
Снижение массы тела, n (%)	16 (9,5)	2 (6,8)	0,868
Геморрагическая сыпь на коже, n (%)	13 (7,7)	1 (3,4)	0,698
Ортостатизм, n (%)	10 (5,9)	1 (3,4)	0,709
Лимфаденопатия, n (%)	9 (5,3)	3 (10,3)	0,390
Скованность в суставах, n (%)	7 (4,1)	3 (10,3)	0,168
Макроглоссия, n (%)	4 (2,3)	0 (0)	0,899
Синдром карпального канала, n (%)	3 (1,7)	1 (3,4)	0,474
Судороги в икроножных мышцах, n (%)	3 (1,7)	1 (3,4)	0,474
Осиплость голоса, n (%)	2 (1,1)	2 (6,8)	0,126
Параорбитальные экхимозы («Глаза енота»), n (%)	2 (1,1)	0 (0)	1,0
Изолированное поражение почек, n (%)	90 (53,6)	18 (62,1)	0,427
Поражение почек и сердца, n (%)	19 (11,3)	2 (6,8)	0,200
Поражение трех и более органов, n (%)	59 (35,1)	9 (31,0)	0,831

ЗЛПЗ – злокачественные лимфопролиферативные заболевания; ИКР – интерквартильный размах; МГПЗ – моноклональные гаммапатии почечного значения.

ЗЛПЗ – B-cell malignancies; ИКР – interquartile range; МГПЗ – monoclonal gammopathies of renal significance.

Рис. 1. Статистически значимые различия клинических и лабораторных проявлений между подгруппами МГПЗ и ЗЛПЗ.

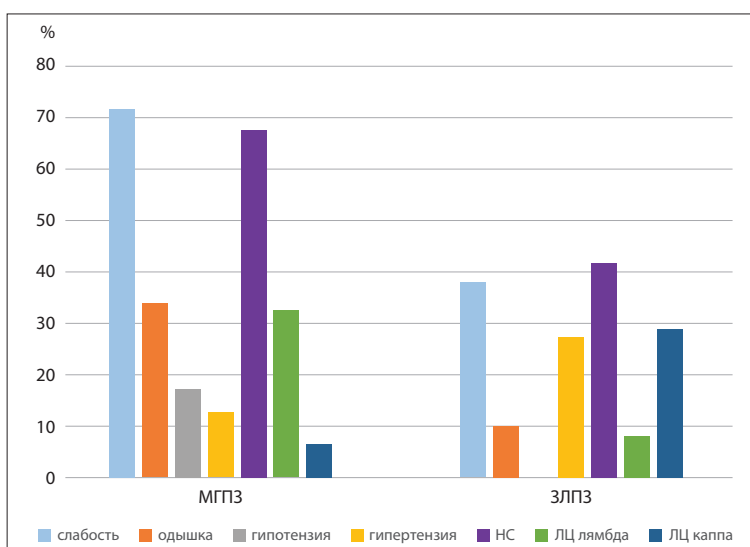
Различия между подгруппами МГПЗ и ЗЛПЗ, значения p: общая слабость $p=0,011$, одышка $p=0,009$, артериальная гипотензия $p=0,01$, артериальная гипертензия $p=0,048$.

ЗЛПЗ – злокачественные лимфопролиферативные заболевания; МГПЗ – моноклональные гаммапатии почечного значения; ЛЦ – легкие цепи; НС – нефротический синдром.

Fig. 1. Statistically significant differences in the clinical presentation and laboratory findings between MGRS and BCM sub-groups.

Differences between the MGRS and BCM sub-groups, p value: weakness $p=0.011$, dyspnea $p=0.009$, arterial hypotension $p=0.01$, arterial hypertension $p=0.048$.

ЗЛПЗ – B-cell malignancies; МГПЗ – monoclonal gammopathies of renal significance, ЛЦ – light chains; НС – nephrotic syndrome.



Гематологические показатели

Таблица 3 | Table 3

Гематологические показатели в подгруппах МГПЗ и ЗЛПЗ
Hematological data in the MGRS and BCM sub-groups

Показатель/подгруппа	МГПЗ	ЗЛПЗ	<i>p</i>
Анемия, <i>n</i> (%)	77 (45,8)	12 (41,4)	0,691
Тромбоцитоз, <i>n</i> (%)	26 (15,5)	2 (7,4)	0,138
Лимфоцитоз, <i>n</i> (%)	33 (19,6)	3 (11,1)	0,745
Тип моноклонального белка, <i>n</i>			
IgG/λ	35 (23,8)	5 (20,8)	1,0
IgG/κ	14 (9,5)	5 (20,8)	0,151
IgG/λ+κ	2 (1,3)	0 (0)	1,0
IgA/λ	5 (3,4)	1 (4,1)	1,0
IgA/κ	1 (0,6)	0 (0)	1,0
IgM/κ	6 (4,08)	0 (0)	0,597
IgM/λ	2 (1,36)	1 (4,1)	0,367
IgD/λ	2 (1,36)	1 (4,1)	0,367
λ	48 (32,6)	2 (8,3)	0,015
κ	10 (6,8)	7 (29,1)	0,003
Нет моноклонального белка в ни в сыворотке крови, ни в моче	22 (14,9)	2 (8,3)	0,535
Плазматические клетки в пунктате костного мозга, медиана [ИКР], %	2,0 [1,0; 5,1]	15 [9,5; 18,5]	<0,001

ЗЛПЗ – злокачественные лимфопролиферативные заболевания; ИКР – интерквартильный размах; МГПЗ – моноклональные гаммапатии почечного значения.

ЗЛПЗ – B-cell malignancies; ИКР – interquartile range; МГПЗ – monoclonal gammopathies of renal significance.

Данные клинического анализа крови в дебюте заболевания были доступны у 167 (84,7%) пациентов, наличие анемии, тромбоцитоза и лимфоцитоза устанавливали исходя из отличий показателей пациентов от референсных значений лаборатории. Иммунохимическое исследование сыворотки крови и мочи на момент выполнения биопсии почки, или непосредственно после биопсии было проведено у 171 (86,8%), а пункция костного мозга – у 153 (77,6%) из 197 пациентов. Основные гематологические лабораторные данные представлены в Таблице 3.

Частота выявления анемии, тромбоцитоза и лимфоцитоза между подгруппами не различалась. У пациентов с МГПЗ значимо преобладали моноклональные легкие цепи лямбда (32,5% vs 8,3% соответственно, $p=0,015$), а в подгруппе злокачественных ЛПЗ – моноклональные легкие цепи каппа (29,1% vs 6,8% соответственно, $p=0,003$). Процентное содержание плазматических клеток в костном мозге было статистически значимо выше в подгруппе ЛПЗ (15% и 2% соответственно, $p<0,001$) (Рисунок 1).

Поражение почек – клиническая характеристика

Как видно из Таблицы 4, частота нефротического синдрома в подгруппе МГПЗ была статистически значимо выше (67,3% vs 41,4% соответственно, $p=0,011$) (Рисунок 1), но при этом уровни протеинурии и общего белка сыворотки крови между подгруппами значимо не различались, а уровень альбумина сыворотки крови оказался в подгруппе злокачественных ЛПЗ даже ниже, чем в подгруппе МГПЗ (19,0 г/л vs 27,0 г/л соответственно, $p=0,027$). Частота нарушения функции почек, уровень сывороточного креатинина и потребность в диализе между подгруппами не различались.

Поражение почек – морфологические варианты

Среди всех вариантов повреждения в подгруппе МГПЗ значительно преобладал AL амилоидоз, составивший в изолированном виде 72,6% случаев; в подгруппе злокачественных ЛПЗ он был выявлен в 31,0%. Случаи сочетания AL амилоидоза с неамилоидными вариантами повреждения составили

2,9% в подгруппе МГПЗ и 3,4% случаев в подгруппе злокачественных ЛПЗ, так что всего частота амилоидоза достигла 75,6% и 34,5% соответственно.

Болезнь отложения моноклональных иммуноглобулинов чаще наблюдалась при злокачественных ЛПЗ по сравнению с МГПЗ (24,1% vs 11,3% соответственно). При этом сочетание БОМИГ с другими неамилоидными формами при злокачественных ЛПЗ составило 6,9%, а в подгруппе МГПЗ – 1,2%, и таким образом всего на долю БОМИГ пришлось 31,0% и 12,5% соответственно.

Таблица 4 | Table 4

Проявления поражения почек в подгруппах МГПЗ и ЗЛПЗ
Clinical presentation of kidney disease in the MGRS and BCM sub-groups

Показатель/подгруппа	МГПЗ	ЗЛПЗ	<i>p</i>
Нефротический синдром, <i>n</i> (%)	113 (67,3)	12 (41,4)	0,011
Протеинурия, медиана [ИКР], г/сутки	5,5 [2,4; 7,4]	4,9 [2,7; 7,1]	0,445
Общий белок сыворотки, медиана [ИКР], г/л	47 [41; 50]	53 [43; 60]	0,125
Альбумин сыворотки, медиана [ИКР], г/л	27,0 [25,5; 30,3]	19,0 [19,0; 24,5]	0,027
Нарушение функции почек, <i>n</i> (%)	85 (50,6)	15 (51,7)	1,0
Креатинин сыворотки, медиана [ИКР], мкмоль/л	125,0 [88; 204]	130,0 [98; 270]	0,280
Потребность в диализе, <i>n</i> (%)	10 (6,0)	1 (3,4)	0,972

ЗЛПЗ – злокачественные лимфопролиферативные заболевания; ИКР – интерквартильный размах; МГПЗ – моноклональные гаммапатии почечного значения.

ЗЛПЗ – B-cell malignancies; ИКР – interquartile range; МГПЗ – monoclonal gammopathies of renal significance.

Таблица 5 | Table 5

Морфологические варианты парапротеинемических поражений почек в подгруппах МГПЗ и ЛПЗ

Pathology patterns of paraprotein-related kidney damage in the MGRS and BCM sub-groups

Вариант/подгруппа	МГПЗ (n=168)	ЗЛПЗ (n=29)	Всего (n=197)
Организованные депозиты			
Иммуноглобулиновый амилоидоз, n (%)	122 (72,6)	9 (31,0)	131 (66,4)
Цилиндрическая нефропатия, n (%)	2 (1,1)	4 (13,7)	6 (3,0)
Проксимальная тубулопатия легких цепей, n (%)	1 (0,5)	3 (10,3)	4 (2,0)
Амилоидоз + цилиндрическая нефропатия, n (%)	1 (0,5)	1 (3,4)	2 (1,0)
Цилиндрическая нефропатия + проксимальная тубулопатия легких цепей, n (%)	1 (0,5)	1 (3,4)	2 (1,0)
Амилоидоз + проксимальная тубулопатия легких цепей, n (%)	1 (0,5)	-	1 (0,5)
Криоглобулинемический гломерулонефрит, n (%)	1 (0,5)	-	1 (0,5)
Неорганизованные депозиты			
Болезнь отложения моноклональных иммуноглобулинов, n (%)	19 (11,3)	7 (24,1)	26 (13,1)
Пролиферативный гломерулонефрит с депозитами моноклональных иммуноглобулинов, n (%)	7 (4,1)	-	7 (3,5)
Атипичная мембранозная нефропатия, n (%)	3 (1,7)	-	3 (1,5)
Непролиферативный гломерулонефрит с депозитами моноклонального иммуноглобулина М, n (%)	2 (1,1)	1 (3,4)	3 (1,5)
Гломерулонефрит с антителами к гломерулярной базальной мембране, n (%)	-	1 (3,4)	1 (0,5)
Сочетание организованных и неорганизованных депозитов			
Амилоидоз + болезнь отложения моноклональных иммуноглобулинов, n (%)	3 (1,7)	-	3 (1,5)
Болезнь отложения моноклональных иммуноглобулинов + цилиндрическая нефропатия, n (%)	-	2 (6,8)	2 (1,0)
Болезнь отложения моноклональных иммуноглобулинов + проксимальная тубулопатия легких цепей, n (%)	2 (1,1)	-	2 (1,0)
Индукцированное моноклональными иммуноглобулинами повреждение без депозитов			
С3 гломерулонефрит, n (%)	2 (1,1)	-	2 (1,0)
Сочетание организованных депозитов и индуцированного моноклональными иммуноглобулинами повреждения			
Проксимальная тубулопатия легких цепей + С3 гломерулонефрит, n (%)	1 (0,5)	-	1 (0,5)

ЗЛПЗ – злокачественные лимфолиферативные заболевания;

МГПЗ – моноклональные гаммапатии почечного значения.

ЗЛПЗ – B-cell malignancies; МГПЗ – monoclonal gammopathies of renal significance.

Цилиндрическая нефропатия как единственный вариант повреждения или в сочетании с проксимальной тубулопатией легких цепей выявлялась существенно реже, и при этом была обнаружена преимущественно, но не исключительно, при злокачественных ЛПЗ, где она наблюдалась в 10 раз чаще по сравнению с МГПЗ (17,2% vs 1,8%).

Остальные не-амилоидные варианты повреждения составили 10,1% в подгруппе МГПЗ и 17,2% в подгруппе злокачественных ЛПЗ. При этом пролиферативный криоглобулинемический гломерулонефрит, гломерулонефрит с депозитами моноклональных иммуноглобулинов, атипичная мембранозная нефропатия и С3 гломерулонефрит и его сочетание с проксимальной тубулопатией легких цепей были обнаружены только в подгруппе МГПЗ, а гломерулонефрит с антителами к гломерулярной базальной мембране – только в подгруппе злокачественных ЛПЗ (Таблица 5, Рисунки 2а и 2б).

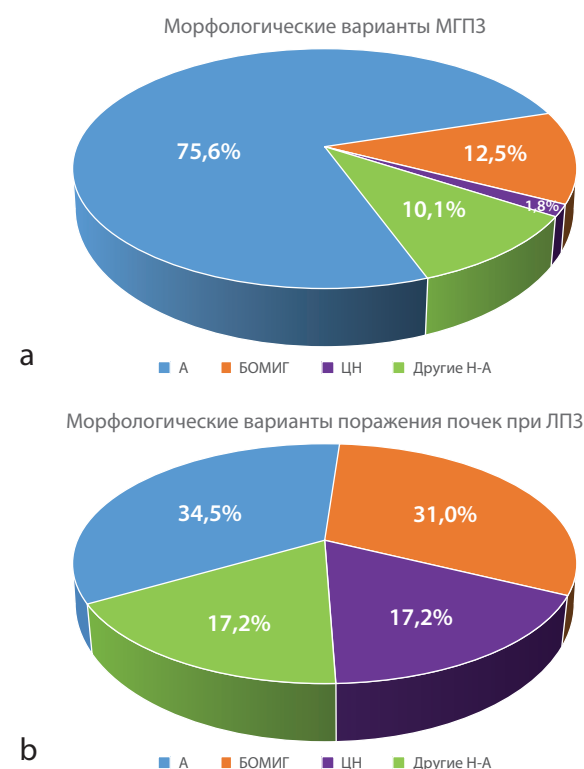


Рис. 2. Спектр морфологических вариантов поражения почек в подгруппах МГПЗ (а, n=168) и ЗЛПЗ (б, n=29)

А – иммуноглобулиновый амилоидоз; БОМИГ – болезнь отложения моноклональных иммуноглобулинов; ЗЛПЗ – злокачественные лимфолиферативные заболевания; МГПЗ – моноклональная гаммапатия почечного значения; другие Н-А – другие не-амилоидные варианты; ЦН – цилиндрическая нефропатия.

Fig. 2. Pathology spectrum of kidney damage in the MGRS (a, n=168) and BCM (b, n=29) sub-groups

A – immunoglobulin amyloidosis; БОМИГ – monoclonal immunoglobulin deposition disease; B-cell malignancies; МГПЗ – monoclonal gammopathies of renal significance; другие Н-А – other non-amyloid patterns; ЦН – cast nephropathy.

Обсуждение

Клинические проявления злокачественных ЛПЗ и МГПЗ зависят от характера и размера клона, морфологические варианты парапротеинемических повреждений многообразны и обусловлены физико-химическими свойствами моноклональных белков. Парапротеины могут откладываться в почечной ткани в виде организованных и неорганизованных депозитов, и повреждать как клубочки, так и канальцы и сосуды, причем нередко одновременно [8, 17, 18].

При множественной миеломе (ММ) клональная экспансия плазматических клеток, секретирующих моноклональные иммуноглобулины (МИг) G, A, и, реже, D, или моноклональные легкие цепи (ЛЦ) каппа либо лямбда, приводит к развитию остеодеструкции, гиперкальциемии и анемии, поражение почек проявляется преимущественно в виде почечной недостаточности, ассоциированной с цилиндрической нефропатией (ЦН). Помимо ЦН, при ММ может развиваться проксимальная тубулопатия легких цепей (ПТЛЦ), AL амилоидоз (AL), болезнь отложения моноклональных иммуноглобулинов (БОМИГ) с депозитами ЛЦ или тяжелых цепей (ТЦ), либо и ЛЦ и ТЦ, пролиферативный гломерулонефрит с депозитами моноклональных иммуноглобулинов (ПГНМИД), чаще всего МИг G, криоглобулинемический нефрит (КГН), иммунотоксидный гломерулонефрит (ИТГН), монотипный фибриллярный гломерулонефрит (ФГН), (крио)кристаллоглобулинемический гломерулонефрит (ККГН), монотипная мембранозная нефропатия (МН), СЗ гломерулонефрит (СЗ ГН), гломерулонефрит с антителами к гломерулярной базальной мембране (анти-ГБМ ГН) и, крайне редко, тромботическая микроангиопатия (ТМА) [3-5, 11, 14, 15, 23, 26].

При макроглобулинемии Вальденстрема (МВ) клон с лимфоплазматитарной дифференцировкой продуцирует МИг М, нередко обладающий свойством преципитировать при низких температурах и вызывающий гипервискозный синдром и полиневропатию; характерная клиническая симптоматика включает также анемию, лимфаденопатию, гепатоспленомегалию, слабость и потерю веса. Поражение почек при МВ проявляется в виде почечной недостаточности и/или нефротического синдрома (НС), при морфологическом исследовании ассоциированные с парапротеинемией повреждения включают иммуноглобулиновый амилоидоз, КГН, БОМИГ, неамилоидную гломерулопатию с интракапиллярными депозитами МИг М, ПТЛЦ и, в редких случаях, ЦН [12, 27].

Секретирующие злокачественные не-Ходжкинские лимфомы/лейкозы (НХЛ/ХЛЛ), при которых В-клеточные клоны могут вырабатывать моноклональные ЛЦ или, реже, МИг, в целом характеризуются лимфаденопатией и/или гепато-

спленомегалией, анемией, тромбоцитопенией, кровоточивостью, конституциональными симптомами (лихорадка, ночные поты, потеря веса) и, при экстранодальных вариантах, иной разнообразной симптоматикой в зависимости от первичной локализации; ассоциированные с парапротеинемией поражения почек клинически проявляется в виде почечной недостаточности или НС. Ассоциированные с моноклональной секрецией нефропатии при НХЛ/ХЛЛ включают ПГНМИД, КГН, ИТГН, ФГН, СЗ ГН, AL, МН и ТМА [13, 28-32].

К МГПЗ в настоящее время относят все В-клеточные лимфопрлиферативные и плазматические пролиферативные заболевания, ассоциированные с парапротеинемическим поражением почек, но не удовлетворяющие критериям ММ, МВ, злокачественных НХЛ/ХЛЛ [8, 9]. При МГПЗ чаще выявляются моноклональные ЛЦ и реже – целые МИг и моноклональные ТЦ; клинические проявления МГПЗ обусловлены типом секретируемого малыми клонами моноклонального белка и характером и локализацией его депозитов в почечной ткани, а в части случаев (иммуноглобулиновый амилоидоз, БОМИГ, КГН I типа, кристаллический гистиоцитоз, ТМА и СЗ ГН) – и в других органах [6, 8, 9].

Большинство случаев иммуноглобулинового амилоидоза составляет AL, при котором амилоидогенным белком чаще всего являются ЛЦ лямбда, гораздо реже встречается AN амилоидоз (AN) и ANL амилоидоз (ANL). Наиболее характерными внепочечными проявлениями AL являются кардиомиопатия, периферическая и автономная невропатия, макроглоссия, гепатомегалия, мальабсорбция, периорбитальная пурпура, кровоточивость, артериальная гипотензия, слабость, потеря веса. Поражение почек при AL характеризуется чаще всего развернутым НС, реже проявляется умеренной протеинурией и/или медленно прогрессирующей ХБП [33-42].

БОМИГ, обусловленная отложением неорганизованных депозитов моноклональных ЛЦ (чаще), ТЦ или и ЛЦ и ТЦ (реже) как правило протекает с внепочечными проявлениями – поражениями сердца, печени и периферической нервной системы; поражение почек характеризуется сочетанием НС с микрогематурией, артериальной гипертензией и/или почечной недостаточностью, морфологически наиболее частым профилем повреждения является нодулярная гломерулопатия [43-47].

При КГН I типа (с моноклональной криоглобулинемией) часто наблюдаются поражения кожи, суставов и периферической нервной системы; почечная симптоматика включает нефритический синдром и почечную недостаточность, морфологически чаще всего выявляется мембранопрлиферативный профиль повреждения [48]. Для кристаллического гистиоцитоза, обусловленного чаще всего секрецией моноклональных ЛЦ каппа, свойственны поражения кожи, печени, селезенки, лимфатических узлов,

костного мозга и роговицы, повреждение почек чаще проявляется в виде прогрессирующей почечной недостаточности, реже протекает с НС [49].

МГПЗ может проявляться в виде ТМА, при этом признаки микроангиопатического гемолиза и тромбоцитопения выражены умеренно, а системные проявления ТМА, ассоциированной с парапротеинемией, в отличие от других патогенетических вариантов, наблюдаются нечасто и включают преимущественно поражения кожи и нервной системы; поражение почек характеризуется протеинурией, микрогематурией, артериальной гипертензией и почечной недостаточностью. К МГПЗ относится также ассоциированный с моноклональными иммуноглобулинами С3 ГН, при котором в отдельных случаях могут наблюдаться поражения кожи. Описаний ретинальных друз и парциальной липодистрофии, которые встречаются у пациентов с С3 ГН, обусловленном генетическими дефектами системы комплемента, в контексте С3 ГН в рамках МГПЗ нам найти не удалось, хотя поражения глаз при ММ, МВ, амилоидозе и моноклональных гаммапатиях неопределенного значения описаны в литературе. Клинические проявления С3 ГН варьируют от изолированного мочевого синдрома до быстро прогрессирующего гломерулонефрита, морфологически чаще всего, хотя не исключительно, выявляется мембранопротериофильный профиль повреждения. Необходимо отметить, что как при ТМА, так и при С3 ГН (как в рамках МГПЗ, так и при злокачественных ЛПЗ) моноклональные депозиты в почечной ткани не определяются, парапротеины играют роль антигенов к различным компонентам системы комплемента [7, 9, 25, 50-55].

Клинические проявления остальных, ограниченно-почечных МГПЗ, значительно различаются в зависимости от локализации моноклональных депозитов в почечной ткани. При гломерулярных повреждениях (ПГНМИД, ИГН, ФГН, МН, ККГН и кристаллическая подоцитопатия легких цепей) наблюдается клубочковая протеинурия от умеренной до нефротической, в том числе и с формированием НС. Повреждение канальцев (ПТЛЦ), характеризуется медленно прогрессирующей ХБП, канальцевой протеинурией или симптомами дисфункции канальцев (глюкозурией, фосфатурией, почечным канальцевым ацидозом вплоть до формирования синдрома Фанкони) [8, 9, 55-60]. Необходимо также отметить, что ЦН (историческое название – «миеломная нефропатия»), считающаяся патогномоничной для множественной миеломы [4, 14, 23, 59], также может наблюдаться в рамках МГПЗ [62, 63].

В нашей группе пациентов с морфологически верифицированным поражением почек преобладали больные с МГПЗ, этим пациентам биопсия почки выполнялась в связи с наличием НС и/или нарушения функции почек неуточненного генеза, а гематологическое обследование и диагноз основывались на гистологических находках.

Согласно критериям Консенсуса Международной исследовательской группы по изучению почек и моноклональных гаммапатий [9], к подгруппе МГПЗ были отнесены также случаи тлеющей миеломы (ТМ), тлеющей макроглобулинемии Вальденстрема (ТМВ), тлеющей болезни тяжелых цепей γ (болезни Франклина) и В-клеточных низкодифференцированных НХЛ; причем следует отметить, что у всех этих пациентов гематологический диагноз был установлен в результате целенаправленного диагностического поиска лишь после выполнения биопсии почки. Подгруппа злокачественных ЛПЗ включила почти в шесть раз меньше случаев, поскольку у пациентов с уже установленным гематологическим диагнозом возможность проведения нефробиопсии была ограничена тяжестью основного заболевания и/или очевидными гематологическими показаниями к безотлагательному началу специфической терапии, и биопсия выполнялась преимущественно в ситуациях, когда поражение почек выступало на первый план и/или его связь с основным заболеванием вызывала сомнения.

Выявленное в нашем исследовании значимое преобладание в подгруппе МГПЗ таких клинико-лабораторных проявлений, как общая слабость, одышка, артериальная гипотензия, НС, и присутствие преимущественно моноклональных ЛЦ лямбда, а также наличие только в этой подгруппе пациентов с макроглобулинемией и параорбитальными экхимозами (Таблицы 2-4, Рисунок 1), объясняется тем, что среди всех МГПЗ три четверти случаев составили больные с АЛ амилоидозом, для которого указанные проявления характерны [33-42], тогда как в подгруппе злокачественных ЛПЗ две трети случаев составили не-амилоидные формы, протекающие либо без НС, либо с НС, но без гипотензии [3-5, 11, 12-14, 15, 23, 26-32, 43-48, 52, 53] (Рисунок 2). Стоит упомянуть, что обнаруженный нами значимо более низкий уровень сывороточного альбумина в подгруппе злокачественных ЛПЗ по сравнению с подгруппой МГПЗ при отсутствии различий в уровне протеинурии и значимо более высокой частоте НС при МГПЗ, можно, вероятно, объяснить за счет нарушений питания у части пациентов с злокачественными ЛПЗ, уже получавших химиотерапию на момент выполнения биопсии почки, но следует оговорить, что анализ схем лечения и побочных эффектов терапии не входил в задачу данного исследования.

Значимое преобладание артериальной гипертензии и выявление преимущественно моноклональных ЛЦ каппа (Таблицы 2 и 3, Рисунок 1) в подгруппе злокачественных ЛПЗ объясняется тем, что среди этих пациентов, а это были преимущественно больные с ММ, ЦН закономерно выявлялась в 10 раз чаще, а БОМИГ – в 2,5 раза чаще, чем среди больных с МГПЗ (Таблица 5, Рисунок 2); по данным ли-

тратуры оба эти варианта повреждения как правило обусловлены моноклональными ЛЦ капша и для них характерна артериальная гипертензия [3-5, 47, 64-66]. Закономерной находкой является значимо более массивная плазматизация костного мозга в подгруппе злокачественных ЛПЗ, поскольку 26 из 29 пациентов в этой подгруппе страдали ММ, для которой одним из критериев диагностики является содержание плазматических клеток более 10% [23, 67].

Важно отметить, что у 22 (14,9%) пациентов из подгруппы МГПЗ и у 2 (8,3%) из подгруппы злокачественных ЛПЗ ни в сыворотке крови, ни в моче не были выявлены моноклональные белки (Таблица 3); статистической значимости различия не достигли ($p=0.535$), однако при МГПЗ этот феномен отмечался почти в два раза чаще. По данным литературы, у пациентов с МГПЗ, в частности с ПГНМИД, моноклональный белок может не обнаруживаться даже высокочувствительными методами [6, 9, 68, 69], и в нашей подгруппе МГПЗ моноклональный белок также чаще всего не выявлялся именно при ПГНМИД. Что касается злокачественных ЛПЗ, то не-секретирующая ММ составляет по данным литературы 1-5% от всех случаев ММ, и становится еще более редким вариантом при использовании иммуноферментного метода определения свободных легких цепей [70, 71], однако случаев не-секретирующей ММ с парапротеинемическим поражением почек нам найти не удалось. В нашем исследовании у двух больных с ММ и БОМИГ на момент выполнения биопсии почки не было выявлено моноклональных белков ни в сыворотке крови, ни в моче, однако в обоих случаях в последующем при исследовании иммуноферментным методом была обнаружена секреция свободных ЛЦ капша, что соответствует данным литературы [71].

Мы не выявили различий между подгруппами в частоте остальных клинических и лабораторных проявлений, в том числе и в уровне сывороточного креатинина и в потребности в диализе, а также в частоте полиорганных поражений (Таблицы 2-4). Можно полагать, что это объясняется за счет преобладания AL амилоидоза в подгруппе МГПЗ и высокой частоты как AL так и БОМИГ в подгруппе злокачественных ЛПЗ (Рисунок 2), поскольку как оба эти варианта повреждения характеризуются поражением не только почек, но и сердца, печени, нервной системы и других органов [33-47]. Следует отметить, частоту гиперкальциемии и остеодеструктивных изменений мы не анализировали, поскольку эти проявления относятся к критерияльным для диагностики ММ [23, 27, 28, 40, 44, 67]. Необходимо также подчеркнуть, что в данном исследовании мы проводили сравнения по уровню сывороточного креатинина и частоты почечной недостаточности в целом, поскольку во многих случаях, в соответствии с положениями согласительной конференции Инициативы по улучшению глобальных

исходов болезней почек (Kidney Disease: Improving Global Outcomes/KDIGO) не представлялось возможным стадировать хроническую болезнь почек во время эпизода острого повреждения почек [72].

При анализе распределения морфологических данных самым частым вариантом поражения почек оказался амилоидоз (Таблица 5, Рисунки 2а и 2b), составивший как единственный вариант или в сочетании с другими вариантами 69,5% от всех случаев; в подгруппе МГПЗ 75,6% и в подгруппе злокачественных ЛПЗ 34,5% (в этой подгруппе одним случаем был выявлен АН амилоидоз). Выявленное нами доминирование AL амилоидоза в спектре МГПЗ полностью согласуется с данными отечественных и международных исследований, где частота амилоидоза составляла 63-78,5% от всех случаев МГПЗ [20, 56, 59, 73]. В подгруппе злокачественных ЛПЗ AL амилоидоз также преобладал, но наблюдался в 2,5 раза реже, чем при МГПЗ; по данным литературы на долю AL амилоидоза приходится 10-30,7% случаев поражения почек при ММ [20, 74], и наши результаты полностью совпадают с полученными в отечественном исследовании данными [20]. Кроме того, имеются указания, что AL амилоидоз может осложнять менее тяжелое течение ММ [75]; в нашем исследовании мы не анализировали специально тяжесть течения ММ, но можно предположить, что определенную роль в более частом развитии AL амилоидоза у наших пациентов сыграла именно эта особенность.

Вторым по частоте вариантом в обеих подгруппах явилась болезнь отложения моноклональных иммуноглобулинов, которая, в противоположность AL амилоидозу, была более чем в два раза чаще выявлена при злокачественных ЛПЗ (31,0%) по сравнению с МГПЗ (12,5%) (Таблица 5, Рисунки 2а и 2b). По некоторым данным БОМИГ чаще встречается в рамках МГПЗ, в том числе при ТМ, нежели чем при ММ [44, 45, 76], однако результаты других исследований показали, что у 18,3-22,5% пациентов с ММ и другими злокачественными ЛПЗ выявляется БОМИГ [20, 77], и это сопоставимо с полученными нами результатами. Кроме того по данным упомянутых выше исследований, частота БОМИГ составляла 10-27,6% от всех случаев МГПЗ [20, 56, 59, 73], и наши данные полностью совпадают с результатами одного из отечественных исследований [20]. Стоит отметить, что также как и в ряде исследований [20, 44, 77, 78], среди наших пациентов были выявлены случаи сочетания БОМИГ с AL, с ЦН и с ПТАЦ.

Цилиндровая нефропатия и ее сочетание с ПТАЦ, с AL и с БОМИГ всего были обнаружены у 12 (6%) пациентов, из них у 8 (27,5%) в подгруппе злокачественных ЛПЗ и у 4 (2,3%) в подгруппе МГПЗ (Таблица 5). Относительная редкость ЦН в нашей подгруппе злокачественных ЛПЗ объясняется тем, что нефробиопсия, которая является золотым стандартом дифференциальной диагностики пораже-

ний почек при ММ [79], у пациентов с клинически очевидной ММ и острым повреждением почек, как в нашем исследовании, так и по данным литературы, выполнялась редко [65, 79]. Кроме того, в уже упомянутом неоднократно отечественном исследовании частота ЦН у пациентов с злокачественными ЛПЗ составила 28,5% [20], что полностью совпадает с нашими данными. Важно подчеркнуть, что во всех четырех случаях ЦН (два изолированной и по одному – в сочетании с ПТАЦ или с АЛ) в подгруппе МГПЗ нашего исследования, по результатам гематологического обследования была диагностирована ТМ, что также согласуется с данными литературы [62, 63, 80].

Проксимальная тубулопатия легких цепей и ее сочетание с АЛ, с БОМИГ и с СЗ ГН была выявлена в общей сложности у 8 (4%) пациентов (Таблица 5), причем в подгруппе злокачественных ЛПЗ у троих (10,3%), в подгруппе МГПЗ у пятерых (2,9%), последнее согласуется с данными крупного международного исследования, в котором ПТАЦ составила 3,9% от всех случаев МГПЗ [59]. В отечественном исследовании ПТАЦ выявлена в 2% случаев злокачественных ЛПЗ, и не была найдена в рамках МГПЗ [20], что также не противоречит нашим данным. По результатам исследования, посвященного специально изучению ПТАЦ, 69,8% случаев относились к МГПЗ и у 32,6% больных была диагностирована ММ [81], однако сведений об общем количестве пациентов с МГПЗ и верифицированном поражении почек при злокачественных ЛПЗ в этой работе не приведено, поэтому сопоставлять наши данные с этими результатами не представляется возможным. Среди наших пациентов с ПТАЦ не было случаев синдрома Фанкони, что не противоречит данным литературы, согласно которым синдром Фанкони наблюдается лишь примерно в трети случаев [81, 82].

ПГНМИД был диагностирован у 7 (3,5%) пациентов, и все эти больные относились к подгруппе МГПЗ (Таблица 5), что совпадает с данными литературы, указывающими на характерный для этого варианта малый размер клона, отсутствие зачастую выявляемых моноклональных иммуноглобулинов и редкое развитие ПГНМИД в рамках злокачественных ЛПЗ [20, 68, 69, 83-85]. По данным исследований, посвященных МГПЗ, частота этого варианта колеблется в широких пределах – от 5% до 27,6% [56, 59], в нашем исследовании она значительно ниже – по-видимому за счет трудностей диагностики этого варианта, связанных с его отмеченными выше гематологическими особенностями.

Непролиферативный гломерулонефрит с депозитами МИГ М выявлен всего в трех случаях (1,5%), в двух из них была диагностирована МГПЗ (ТМВ) и в одном – МВ; редкость этой патологии, соответствующая данным литературы [27, 86, 87] не позволяет проанализировать соотношение между подгруппами. Такие варианты, как атипичная МН,

КГН, СЗ ГН и сочетание АЛ и БОМИГ были обнаружены в единичных случаях (0,5-1,7%), и только в подгруппе МГПЗ (это были пациенты с ТМВ и ТМ). В уже цитированных ранее исследованиях, как и по нашим данным, СЗ ГН составил 2,5-2,8% случаев, а КГН – 0,7-1,4% случаев от всех МГПЗ [20, 59]. С другой стороны, в работе, посвященной неассоциированному с инфекцией КГН показано, что среди случаев, ассоциированных с ЛПЗ, 34,7% могут быть отнесены к МГПЗ, и 65,2% – к злокачественным ЛПЗ, в том числе МВ [88]; однако в нашей подгруппе злокачественных ЛПЗ пациентов с КГН не было, вероятно в связи с относительно малым количеством случаев. Гломерулонефрит с антителами к гломерулярной базальной мембране был выявлен только у одной пациентки с ММ; большинство литературных источников рассматривают анти-ГБМ ГН, ассоциированный с МИГ, в рамках МГПЗ, однако в редких случаях этот вариант встречается и при ММ [4, 9, 89-91].

Анализ случаев комбинированного поражения почек показал, что сочетание двух вариантов повреждения составило всего 6,5% случаев, что полностью согласуется с данными единственного доступного исследования, посвященного МИГ-ассоциированными поражениями почек, в котором такое сочетание составило 6% случаев [20]. При этом сочетание двух вариантов повреждения при МГПЗ имело место в 5,3%, а при злокачественных ЛПЗ – в 13,7%, в большинстве случаев это были комбинации ЦН с другими вариантами у пациентов с ММ.

Таким образом, в подгруппе МГПЗ, как и по данным крупного международного исследования [56], самыми частым вариантом оказался АЛ амилоидоз (75,6%), все другие на-амилоидные варианты повреждения, среди которых преобладала БОМИГ, составили 24,4% случаев (Рисунок 2а). В подгруппе злокачественных ЛПЗ иммуноглобулиновый амилоидоз и БОМИГ, как и в исследовании проведенном в клинике Мейо [77], распределились почти поровну (34,5% и 31,0% соответственно) с небольшим преобладанием амилоидоза, на долю ЦН и всех остальных не-амилоидных вариантов пришлось по 17,2% случаев соответственно (Рисунок 2б).

Заключение

Количество больных с МГПЗ в нашем исследовании почти в шесть раз превышало количество больных с злокачественными ЛПЗ, что объясняется различиями в показаниях к биопсии почек у пациентов с нефротическим синдромом и/или нарушением функции почек неуточненного генеза по сравнению с больными с уже установленным гематологическим диагнозом.

Значимые различия клинических проявлений с преобладанием нефротического синдрома, артериальной гипотензии и общей слабости, обуслов-

лены не столько злокачественной или незлокачественной природой патологического клона, сколько физико-химическими особенностями продуцируемых независимо от размера клона парапротеннов и их депозицией в амилоидной или же не-амилоидной форме.

AL-амилоидоз является доминирующим вариантом парапротенин-ассоциированного поражения почек, его развитие обусловлено преимущественно продукцией моноклональных легких цепей лямбда и в рамках МГПЗ он встречается более чем в два раза чаще, чем при множественной миеломе.

Цилиндрическая нефропатия, ранее считавшаяся присущей исключительно множественной миеломе, может наблюдаться и как вариант МГПЗ – в случаях «глетящего» течения миеломы.

Сочетание двух вариантов повреждения не является редкостью и в 2,5 раза чаще (за счет комбинации цилиндрической нефропатии с другими вариантами)

выявляется при множественной миеломе по сравнению с МГПЗ.

Ограничения исследования

В нашей группе больных не было пациентов с ФГН, ИГН, ККГН, КГц, кристаллической подцитопатией легких цепей иГМА, что обусловлено как редкостью этих вариантов, так и, вероятно, недостаточной частотой выполнения электронной микроскопии. Последнее является существенным ограничением нашего исследования, наряду с недостаточным использованием иммуоферментного метода определения свободных легких цепей в сыворотке крови. Мы также не анализировали лечение и исходы заболевания, эта задача лежит за пределами данного исследования, но мы планируем продолжить работу и впоследствии провести соответствующий анализ.

Вклад авторов:

Е.В.З. – разработка концепции, поиск и анализ литературы, сбор и анализ данных, написание и редактирование текста, подготовка иллюстраций, ответственность за целостность всех частей статьи; А.С.З. – сбор и анализ данных, статистическая обработка данных; Т.А.М. – сбор клинических данных; Е.С.Л. – сбор клинических данных; Е.Н.Н. – сбор клинических данных; Е.С.С. – проведение гистологических исследований; О.А.В. – проведение гистологических исследований; Е.В.Ш. – общее руководство.

Author's contribution:

E.V.Z. – conceptualization, literature search and analysis, data collection and analysis, text writing and editing, figures preparation, responsibility for the integrity of all parts of the article; A.S.Z. – data collection and analysis, statistics; T.A.M. – clinical data collection; E.S.L. – clinical data collection; E.N.N. – clinical data collection; E.S.S. – histological examination; O.A.V. – histological examination; E.V.S. – supervision.

Информация об авторах:

Захарова Елена Викторовна – канд. мед. наук, врач-нефролог, заведующая нефрологическим отделением №24, старший научный сотрудник, ГБУЗ ГКБ им. С.П. Боткина ДЗМ; доцент кафедры нефрологии и гемодиализа ФГБОУ ДПО РМАНПО МЗ РФ; доцент кафедры нефрологии лечебного факультета Научно-образовательного института клинической медицины им. Н.А. Семашко ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова МЗ РФ; Москва; <https://orcid.org/0000-0003-0178-7549>, e-mail: helena.zakharova@gmail.com

Зыкова Анастасия Сергеевна – канд. мед. наук, врач-нефролог клинко-диагностического отделения Межклубного нефрологического центра ГБУЗ ГКБ им. С.П. Боткина ДЗМ, ассистент кафедры внутренних болезней ФМ ФГБОУ ВО МГУ им. М.В. Ломоносова; Москва; <https://orcid.org/0000-0002-7674-8643>, e-mail: ansezy@gmail.com

Макарова Татьяна Александровна – врач-нефролог нефрологического отделения №24 ГБУЗ ГКБ им. С.П. Боткина ДЗМ; Москва; e-mail: tmakarova24@gmail.com

Леонова Евгения Сергеевна – врач-нефролог нефрологического отделения №24 ГБУЗ ГКБ им. С.П. Боткина ДЗМ; Москва; e-mail: janeleonova999@gmail.com

Никитина Елена Николаевна – врач-нефролог нефрологического отделения №24 ГБУЗ ГКБ им. С.П. Боткина ДЗМ; Москва; e-mail: md.nikitina@gmail.com

Столяревич Екатерина Сергеевна – доктор мед.наук, профессор кафедры нефрологии лечебного факультета Научно-образовательного института клинической медицины им. Н.А. Семашко ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова МЗ РФ, врач-патологоанатом отделения патологической анатомии ГБУЗ ГКБ №52 ДЗМ, Москва, <https://orcid.org/0000-0002-0402-8348>, e-mail: Stolyarevich@yandex.ru

Воробьева Ольга Алексеевна – канд. мед. наук, заведующая отделением патологии почки и сложного морфологического диагноза ООО «Национальный центр клинической морфологической диагностики», Санкт-Петербург, <https://orcid.org/0000-0002-6946-6816>, e-mail: olvorob70@gmail.com

Шутов Евгений – доктор мед.наук, профессор, руководитель Межклубного нефрологического центра, ведущий научный сотрудник ГБУЗ ГКБ им. С.П. Боткина ДЗМ, заведующий кафедрой нефрологии и гемодиализа РМАНПО, Москва, <https://orcid.org/0000-0002-1047-0378>, e-mail: shutov_e_v@mail.ru

Author's information:

Zakharova Elena Viktorovna, <https://orcid.org/0000-0003-0178-7549>, e-mail: helena.zakharova@gmail.com

Zykova Anastasia Sergeevna, <https://orcid.org/0000-0002-7674-8643>, e-mail: ansezy@gmail.com

Makarova Tatyana Alexandrovna, e-mail: tmakarova24@gmail.com

Leonova Eugenia Sergeevna, e-mail: janeleonova999@gmail.com

Nikitina Elena Nikolaevna, e-mail: md.nikitina@gmail.com

Stolyarevich Ekaterina Sergeevna, <https://orcid.org/0000-0002-0402-8348>, e-mail: Stolyarevich@yandex.ru

Vorobieva Olga Alexeevna, <https://orcid.org/0000-0002-6946-6816>, e-mail: olvorob70@gmail.com

Shutov Evgeny Viktorovich, <https://orcid.org/0000-0002-1047-0378>, e-mail: shutov_e_v@mail.ru

Список литературы

1. Mousavi S.E., Ilaghi M., Aslani A., et al. A population-based study on incidence trends of myeloma in the United States over 2000–2020. *Sci Rep.* 2023. 13: 20705. doi: 10.1038/s41598-023-47906-y.
2. Siegel R.L., Miller K.D., Wagle N.S., Jemal A. Cancer statistics, 2023. *CA Cancer J Clin.* 2023. 73(1): 17-48. doi: 10.3322/caac.21763
3. Kyle R.A., Gertz M.A., Witzig T.E., et al. Review of 1027 patients with newly diagnosed multiple myeloma. *Mayo Clin Proc.* 2003. 78(1): 21-33. doi: 10.4065/78.1.21.
4. Leung N., Nasr S.H. Myeloma-related kidney disease. *Advances in Chronic Kidney Disease.* 2014. 21(1): 36-47. doi: 10.1053/j.ackd.2013.08.009
5. Shah S., Perazella M. AKI in multiple myeloma: paraproteins, metabolic disturbances, and drug toxicity. *J Onco-Nephrol.* 2017. 1(3):188-197. doi: 10.5301/jo-n.5000030
6. Leung N., Bridoux F., Hutchinson C.A., et al. Monoclonal gammopathy of renal significance (MGRS): when MGUS is no longer undetermined or insignificant. *Blood.* 2012. 120(22): 4292-4295. doi: 10.1182/blood-2012-07-445304
7. Bridoux F., Leung N., Hutchinson C.A., et al. Diagnosis of monoclonal gammopathy of renal significance. *Kidney Int.* 2015. 87: 698-711. doi: 10.1038/ki.2014.408
8. Rosner M.H., Edani A., Yanagita M., et al. for the American Society of Nephrology Onco-Nephrology Forum. Paraprotein-Related Kidney Disease: Diagnosing and Treating Monoclonal Gammopathy of Renal Significance. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2016. 11: 2280-2287. doi: 10.2215/CJN.02920316.
9. 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. *Nature Reviews Nephrol.* 2019; 15(1): 45-59. doi: 10.1038/s41581-018-0077-4.
10. Montseny J.J., Kleinknecht D., Meyrier A., et al. Long-term outcome according to renal histological lesions in 118 patients with monoclonal gammopathies. *Nephrol Dial Transplant.* 1998. 13:1438. doi: 10.1093/ndt/13.6.1438
11. Nasr S.H., Valeri A.M., 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
12. Higgins L., Nasr S.H., Said S.M., et al. Kidney involvement of patients with Waldenström macroglobulinemia and other IgM-producing B cell lymphoproliferative disorders. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2018. 13: 1037-1046. doi: 10.2215/CJN.13041117
13. Strati P., Nasr S.H., Leung N., et al. Renal complications in chronic lymphocytic leukemia and monoclonal B-cell lymphocytosis: the Mayo Clinic experience. *Haematologica.* 2015. 100(9): 1180-1188. doi: 10.3324/haematol.2015.128793
14. Nemvirt H., Rudnicki M., Schramek H., Mayer G. Monoclonal Light Chains and the Kidney. *Nephrology Reviews.* 2011. 3: e3. doi: 10.2215/CJN.13041117
15. 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.
16. Рехмуна И.Г., Казарина Е.В., Столяревич Е.С., и соавт. Прогностическое значение фиброза интерстиция в нефробиоптате в обратимости острого почечного повреждения при цилиндрической нефропатии у пациентов с множественной миеломой. *Нефрология и диализ.* 2019. 21(3):312-319. doi: 10.28996/2618-9801-2019-3-312-319.
17. Rekbina I.G., Kazarina E.V., Stolyarevich E.S., et al. Prognostic value of interstitial fibrosis in the kidney biopsy for reversibility of acute kidney injury in cast-nephropathy in the patients with multiple myeloma. *Nephrology and Dialysis.* (In Russ.). 2019. 21(3):312-319. doi: 10.28996/2618-9801-2019-3-312-319
18. Cabrita A. Monoclonal Gammopathy of Renal Significance: Why is it Significant? *J Blood Disord.* 2014; 1(2): 1006.
19. Hogan J.J. Demystifying the monoclonal gammopathies of renal significance. *J Onco-Nephrol.* 2017; 1(3): 165-162.
20. 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
21. Khrabrova M.S., Dobronravov V.A., Smirnov A.V. Kidney disease associated with monoclonal gammopathies: single-center study. *Nephrology* (In Russ.). 2018. 22(6): 38-46. doi: 10.24884/1561-6274-2018-22-6-38-46
22. McKenna R.W., Kyle R.A., Kuehl W.M., et al. Plasma B-cell neoplasms. In: Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al. (eds) WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. 4th ed. IARC, Lyon. 2008: 179-267.
23. Swerdlow S.H., Campo E., Pileri S.A., et al. The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. *Blood.* 2016. 127(20): 2375-2390.
24. Rajkumar S.V., Dimopoulos M.A., Palumbo A., et al. International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma. *Lancet Oncol.* 2014. 15(12): 538-548. doi: 10.1016/S1470-2045(14)70442-5
25. Kyle R.A., Child A., Anderson K., et al. International Myeloma Working Group: Criteria for the classification of monoclonal gammopathies, multiple myeloma and related disorders: A report of the International Myeloma Working Group. *Br J Haematol.* 2003. 121: 749-757.
26. Rajkumar S.V., Larson D., Kyle R.A. Diagnosis of smoldering multiple myeloma. *N Engl J Med.* 2011. 365: 474-475. doi: 10.1056/NEJMc1106428
27. van Doorn D.P.C., Abdul-Hamid M.A., Frenken L.A.M., et al. The spectrum of thrombotic microangiopathy related to monoclonal gammopathy. *Clinical Kidney Journal.* 2024. sfad306. doi: 10.1093/ckj/sfad306

26. *García-Sanz R., Montoto S., Torrequebrada A., et al.* Waldenström macroglobulinaemia: presenting features and outcome in a series with 217 cases. *Br J Haematol.* 2001. 115: 575. doi: 10.1046/j.1365-2141.2001.03144.x
27. *Armitage J.O., Weisenburger D.D.* New approach to classifying non-Hodgkin's lymphomas: clinical features of the major histologic subtypes. Non-Hodgkin's Lymphoma Classification Project. *J Clin Oncol.* 1998. 16:2780.
28. *Da'as N., Polliack A., Cohen Y., et al.* 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. doi: 10.1034/j.1600-0609.2001.5790493.x
29. *Luciano R.L., Brewster U.C.* Kidney Involvement in Leukemia and Lymphoma. *Advances in Chronic Kidney Disease.* 2014. 21(1): 27-35. doi: 10.1053/j.ackd.2013.07.004
30. *Li S-J., Chen H-P., Chen Y-H., et al.* Renal Involvement in Non-Hodgkin Lymphoma: Proven by Renal Biopsy. *PLoS ONE.* 2014. 9(4): e95190. doi: 10.1371/journal.pone.0095190
31. *Wanchoo R., Ramirez C.B., Barrientos J., Jhaveri K.D.* Renal involvement in chronic lymphocytic leukemia. *Clinical Kidney Journal.* 2018. 11(5): 670-680. doi: 10.1093/ckj/sfy026
32. *Kyle R.A., Gertz M.A.* Primary systemic amyloidosis: clinical and laboratory features in 474 cases. *Semin Hematol.* 1995. 32: 45. PMID: 7878478
33. *Grogan M., Dispenzieri A., Gertz M.A.* Light-chain cardiac amyloidosis: strategies to promote early diagnosis and cardiac response. *Heart.* 2017. 103: 1065-1072. doi: 10.1136/heartjnl-2016-310704
34. *Rubin J., Maurer M.S.* Cardiac Amyloidosis: Overlooked, Underappreciated, and Treatable. *Annu Rev Med.* 2020. 71: 203. doi: 10.1146/annurev-med-052918-020140
35. *Sattianayagam P., Hawkins P., Gillmore J.* Amyloid and the GI tract. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol.* 2009. 3: 615. doi: 10.1586/egh.09.59
36. *Syed U., Ching Companioni R.A., Alkhabam H., Walfish A.* Amyloidosis of the gastrointestinal tract and the liver: clinical context, diagnosis and management. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2016. 28: 1109. doi: 10.1097/MEG.0000000000000695
37. *Shin S.C., Robinson-Papp J.* Amyloid neuropathies. *Mt Sinai J Med.* 2012. 79: 733. doi: 10.1002/msj.21352
38. *Kaku M., Berk J.L.* Neuropathy Associated with Systemic Amyloidosis. *Semin Neurol.* 2019. 39: 578. doi: 10.1055/s-0039-1688994
39. *Mumford A.D., O'Donnell J., Gillmore J.D., et al.* Bleeding symptoms and coagulation abnormalities in 337 patients with AL-amyloidosis. *Br J Haematol.* 2000. 110: 454. doi: 10.1046/j.1365-2141.2000.02183.x
40. *Said S.M., Sethi S., Valeri A.M., et al.* Renal amyloidosis: origin and clinicopathologic correlations of 474 recent cases. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2013. 8: 1515. doi: 10.2215/CJN.10491012
41. *Eirin A., Irazabal M.V., Gertz M.A., et al.* Clinical features of patients with immunoglobulin light chain amyloidosis (AL) with vascular-limited deposition in the kidney. *Nephrol Dial Transplant.* 2012. 27: 1097. doi: 10.1093/ndt/gfr381
42. *Vuchbaum J.N., Genega E.M., Lazowski P., et al.* Infiltrative nonamyloidotic monoclonal immunoglobulin light chain cardiomyopathy: An underappreciated manifestation of plasma cell dyscrasias. *Cardiology.* 2000. 93: 220–228. doi: 10.1159/000007030
43. *Joly F., Cohen C., Javauque V., et al.* Randall-type monoclonal immunoglobulin deposition disease: novel insights from a nationwide cohort study. *Blood.* 2019. 133: 576. doi: 10.1182/blood-2018-09-872028
44. *Nasr S.H., Valeri A.M., Cornell L.D., et al.* Renal monoclonal immunoglobulin deposition disease: a report of 64 patients from a single institution. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2012. 7: 231. doi: 10.2215/CJN.08640811
45. *Pozzari C., D'Amico M., Fogazzi G.B., et al.* Light chain deposition disease with renal involvement: clinical characteristics and prognostic factors. *Am J Kidney Dis.* 2003. 42: 1154. doi: 10.1053/j.ajkd.2003.08.040
46. *Sayed R.H., Wechalekar A.D., Gilbertson J.A., et al.* Natural history and outcome of light chain deposition disease. *Blood.* 2015. 126: 2805. doi: 10.1182/blood-2015-07-658872
47. *Nasr S.H., Markowitz G.S., Reddy B.S., et al.* Dysproteinemia, proteinuria, and glomerulonephritis. *Kidney Int.* 2006. 69: 772–775. doi: 10.1038/sj.ki.5000123
48. *Gupta R.K., Rosenberg A.Z., Bagnasco S.M., et al.* Renal crystal-storing histiocytosis involving glomeruli – A comprehensive clinicopathologic analysis. *Annals of Diagnostic Pathology.* 2019. 43: 151403. doi: 10.1016/j.anndiagpath.2019.151403.
49. *Martins M., Bridoux F., Gonjon J.M., et al.* Complement Activation and Thrombotic Microangiopathy Associated With Monoclonal Gammopathy: A National French Case Series. *Am J Kidney Dis.* 2022. 80(3): 341-352. doi: 10.1053/j.ajkd.2021.12.014.
50. *Ravindran A., Go R.S., Fervenza FC, et al.* Thrombotic microangiopathy associated with monoclonal gammopathy. *Kidney Int.* 2017. 91(3): 691-698. doi: 10.1016/j.kint.2016.09.045
51. *Zand L., Kattab A., Fervenza F.C., et al.* C3 glomerulonephritis associated with monoclonal gammopathy: a case series. *Am J Kidney Dis.* 2013. 62: 506-514. doi: 10.1053/j.ajkd.2013.02.370
52. *Alonso-Titos J., Perea-Ortega L., Sola E., et al.* C3 glomerulonephritis associated with monoclonal gammopathy of renal significance: case report. *BMC Nephrol.* 2018. 19: 129. doi: 10.1186/s12882-018-0927-0
53. *Kormányos K., Kovács K., Németh O., et al.* Ocular Signs and Ocular Comorbidities in Monoclonal Gammopathy: Analysis of 80 Subjects. *J Ophthalmol.* 2021. 9982875. doi: 10.1155/2021/9982875.
54. *Dinh A., Cuker A., Song W-C., Hogan JJ.* Monoclonal immunoglobulin-associated C3 glomerulopathy and thrombotic microangiopathy: A real association? *Journal of Onco-Nephrology.* 2019. 3(1): 3-10. doi: 10.1177/2399369318822593
55. *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
- 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 (In Russ.).* 2020. 24(6): 19-27. doi: 10.36485/1561-6274-2020-24-6-19-27
56. *Смирнов А.В., Афанасьев Б.В., Поддубная И.В., и соавт.* Моноклональная гаммапатия ренального значения: консенсус гематологов и нефрологов России по введению нозологии,

диагностике и обоснованности клон-ориентированной терапии. Терапевтический архив. 2020. 92(7): 10-22. doi: 10.26442/00403660.2020.07.000659

57. *Smirnov A.V., Afanasyev B.V., Poddubnaya I.V., 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. Терапевтический архив (In Russ.). 2020. 92(7): 10-22. doi: 10.26442/00403660.2020.07.000659

58. *Leung N., Bridoux F., Nasr S.H.* Monoclonal Gammopathy of Renal Significance. N Engl J Med. 2021. 384: 1931-1941. doi: 10.1056/NEJMra1810907

59. *Gozzetti A., Guarneri A., Zamagni E., et al.* Monoclonal gammopathy of renal significance (MGRS): Real-world data on outcomes and prognostic factors. Am J Hematol. 2022. 97(7): 877-884. doi: 10.1002/ajh.26566

60. *Gnanasampathan S., Kousios A.* Monoclonal gammopathies of renal significance. Clinical Medicine. 2023. 23 (3): 250-253. doi: 10.7861/clinmed.2023-RM3

61. *Nasr S.H., Kudose S., Javaugue V., et al.* Pathological characteristics of light chain crystalline podocytopathy. Kidney Int. 2023. 103(3): 616-626. doi: 10.1016/j.kint.2022.11.026

62. *Paueksakon P., Revelo M.P., Horn R.G., et al.* Monoclonal gammopathy: significance and possible causality in renal disease. Am J Kidney Dis. 2003. 42: 87-95. doi: 10.1016/s0272-6386(03)00412-8

63. *Zakharova E.V., Makarova T.A., Stolyarenich E.S., Vorobieva O.A.* Monoclonal immunoglobulin-mediated kidney disease: What is beyond amyloidosis in real practice? Journal of Onconephrology. 2019. 3(3): 105-112. doi: 10.1177/2399369319870188

64. *Menè P., Stoppacciaro A., Lai S., Festuccia F.* Light Chain Cast Nephropathy in Multiple Myeloma: Prevalence, Impact and Management Challenges. Int J Nephrol Renovasc Dis. 2022. 15: 173-183. doi: 10.2147/IJNRD.S280179

65. *Leung N., Rajkumar S.V.* Multiple myeloma with acute light chain cast nephropathy. Blood Cancer J. 2023. 13: 46. doi: 10.1038/s41408-023-00806-w

66. *Wang Q., Jiang F., Xu G.* The pathogenesis of renal injury and treatment in light chain deposition disease. J Transl Med. 2019. 17: 387. doi: 10.1186/s12967-019-02147-4

67. *Rajkumar S.V.* Multiple myeloma: 2022 update on diagnosis, risk stratification, and management. Am J Hematol. 2022. 97(8): 1086-1107. doi: 10.1002/ajh.26590

68. *Shah C.V., Leung N.* The Uncertainty Puzzle of Monoclonal Gammopathy of Renal Significance Without Detectable Clones. Kidney Int Rep. 2023. 8: 2511-2514. doi: 10.1016/j.ekir.2023.10.013

69. *Terashita M., Selamet U., Midha S., et al.* Clinical Outcomes of Monoclonal Gammopathy of Renal Significance Without Detectable Clones. Kidney Int Rep. 2023. 8: 2765-2777. doi: 10.1016/j.ekir.2023.09.022

70. *Abdalla I.A., Tabbara I.A.* Nonsecretory multiple myeloma. South Med J. 2002. 95: 761-764.

71. *Shaw G.R.* Nonsecretory plasma cell myeloma becoming even more rare with serum free light-chain assay: a brief review. Arch Pathol Lab Med. 2006. 130: 1212-1215. doi: 10.5858/2006-130-1212-NPCM

72. *Lameire N., Levin A., Kellum J.A., et al.* Harmonizing

acute and chronic kidney disease definition and classification: Report of Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Consensus Conference. Kidney International. 2021. 100(3): 516-526. doi: 10.1016/j.kint.2021.06.028

73. *Yong Z.H., Yu X.J., Liu J.X., et al.* Kidney Histopathologic Spectrum and Clinical Indicators Associated with MGRS. Clin J Am Soc Nephrol. 2022. 17(4): 527-534. doi: 10.2215/CJN.12890921

74. *Korbet S.M., Schwartz M.M.* Multiple myeloma. J Am Soc Nephrol. 2006. 17: 2533-2545. doi: 10.1681/ASN.2006020139

75. *Zeidman A., Sender B.Z., Yarmolovsky A., et al.* Severe amyloidosis with mild multiple myeloma – an unusual course. Haematologia. 2000. 30: 55-59. doi: 10.1163/15685590051129904

76. *Leung N., Drosou M., Nasr S.H.* Dysproteinemias and Glomerular Disease Clin J Am Soc Nephrol. 2018. 13: 128-139., 2018. doi: 10.2215/CJN.00560117

77. *Kourelis T.V., Nasr S.H., Dispensieri 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

78. *Said S.M., Rocha A.B., Valeri A.M.* The characteristics of patients with kidney light chain deposition disease concurrent with light chain amyloidosis. Kidney International. 2022. 101: 152-163. doi: 10.1016/j.kint.2021.10.019

79. *Royal V., Leung N., Troyanov S., et al.* Clinicopathologic predictors of renal outcomes in light chain cast nephropathy: a multicenter retrospective study. Blood. 2020. 135: 1833-1846. doi: 10.1182/blood.2019003807

80. *Lorenz E.C., Sethi S., Posbusta T.L., et al.* Renal failure due to combined cast nephropathy, amyloidosis and light-chain deposition disease. Nephrol Dial Transplant. 2010. 25: 1340-1343. doi: 10.1093/ndt/gfp735

81. *Stokes M.B., Valeri A.M., Herlitz L., et al.* Light Chain Proximal Tubulopathy: Clinical and Pathologic Characteristics in the Modern Treatment Era. Journal of the American Society of Nephrology. 2016. 27(5): 1555-1565. doi: 10.1681/ASN.2015020185

82. *Said S.M., Assaad A.M., Cerda J., Nasr S.H.* Light chain tubulopathy without Fanconi syndrome. Nephrol Dial Transplant. 2006. 21: 3589-3590. doi: 10.1093/ndt/gfl363

83. *Barbour S.J., Beaulieu M.C., Zalunardo N.Y., Magil A.B.* Proliferative glomerulonephritis with monoclonal IgG deposits secondary to chronic lymphocytic leukemia. Report of two cases. Nephrol Dial Transplant. 2011. 26(8): 2712-2714. doi: 10.1093/ndt/gfr251

84. *Auconturier P., D'Agati V.D., Ronco P.* A Fresh Perspective on Monoclonal Gammopathies of Renal Significance. Kidney Int Rep. 2021. 6: 2059-2065. doi: 10.1016/j.ekir.2021.04.026

85. *Lin L., Chen N.* A Review on the Diagnosis and Treatment of Proliferative Glomerulonephritis with Monoclonal Immunoglobulin Deposits. Int J Gen Med. 2022. 15: 8577-8582. doi: 10.2147/IJGM.S386733

86. *Audard V., Georges B., Vanhille P., et al.* Renal lesions associated with IgM-secreting monoclonal proliferations: revisiting the disease spectrum. Clin J Am Soc Nephrol. 2008. 3(5):1339-49. doi: 10.2215/CJN.01600408

87. *Higgins L., Nasr S.H., Said S.M., et al.* Kidney Involve-

ment of Patients with Waldenström Macroglobulinemia and Other IgM-Producing B Cell Lymphoproliferative Disorders. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2018. 13(7): 1037-1046. doi: 10.2215/CJN.13041117.

88. *Zaidan M., Terrier B., Poźdżik A., et al.*; CryoVas study group. Spectrum and Prognosis of Noninfectious Renal Mixed Cryoglobulinemic GN. *J Am Soc Nephrol*. 2016. 27(4): 1213-24. doi: 10.1681/ASN.2015020114.

89. *Nasr S.H, Collins A.B., Alexander M.P., et al.* The clinicopathologic characteristics and outcome of atypical anti-glomerular basement membrane nephritis. *Kidney Int*. 2016. 89: 897-908. doi: 10.1016/j.kint.2016.02.001

90. *Bonilla M., Bijol V., Kello N., et al.* A Case of Glomerulopathy Associated With Monoclonal Glomerular Basement Membrane Antibody. *Kidney Int Rep*. 2021. 6: 1444–1448. doi: 10.1016/j.ekir.2021.02.028

Дата получения статьи: 13.02.2024

Дата принятия к печати: 09.03.2024

Submitted: 13.02.2024

Accepted: 09.03.2024