

# Состояние проблемы моноклональной гаммапатии ренального значения (MGRS) на современном этапе: вопросы терминологии, диагностики и лечения

Л.В. Лысенко (Козловская), В.В. Рамеев, Т.В. Андросова

ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия

## Аннотация

В статье с современных позиций обсуждается проблема моноклональной гаммапатии ренального значения (Monoclonal Gammopathy of Renal Significance – MGRS) – вопросы терминологии, патогенеза, классификации, диагностики и лечения. Обозначены трудности идентификации патогенного клона клеток В-лимфоцитарной линии, синтезирующего нефротоксические парапротеины и возможные пути их преодоления. Приведены собственные данные о структуре почечных заболеваний среди 276 больных многопрофильного терапевтического стационара с выявленной моноклональной гаммапатией с преобладанием среди них системного AL-амилоидоза. На основании анализа результатов лечения 140 больных AL-амилоидозом современными схемами химиотерапии показано улучшение выживаемости пациентов после 2000 г. по сравнению с показателем выживаемости до 2000 г., когда эта терапия не проводилась. Обсуждены вопросы лечения больных неамилоидными нефропатиями, в частности ассоциированными с моноклональной гаммапатией пролиферативных гломерулонефритов. Указана необходимость мультидисциплинарного подхода к ведению этих пациентов.

*Ключевые слова:* моноклональная гаммапатия ренального значения, амилоидоз, болезнь моноклональных иммуноглобулиновых депозитов.

*Для цитирования:* Лысенко (Козловская) Л.В., Рамеев В.В., Андросова Т.В. Состояние проблемы моноклональной гаммапатии ренального значения (MGRS) на современном этапе: вопросы терминологии, диагностики и лечения. Терапевтический архив. 2020; 92 (6): 15–22. DOI: 10.26442/00403660.2020.06.000666

## Monoclonal gammopathy of renal significance (MGRS) at the current state: terminology, diagnosis and treatment

L.V. Lysenko (Kozlovskaya), V.V. Rameev, T.V. Androsova

Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

In this article we discussed the current state of monoclonal gammopathy of renal significance (Monoclonal Gammopathy of Renal Significance – MGRS) and revealed problems of B-cell clone secreting nephrotoxic monoclonal immunoglobulin identification. We followed 276 patients with monoclonal gammopathy including patients with non-amyloid nephropathy. The majority of patients had systemic AL-amyloidosis. We established better survival of the treated patients with systemic AL-amyloidosis in comparison with retrospective untreated cohort. We considered current treatment of patients with non-amyloid nephropathy and focused on the crucial role of multidisciplinary approach in management of these patients.

*Keywords:* amyloidosis, monoclonal gammopathy of renal significance, monoclonal immunoglobulin deposition disease.

*For citation:* Lysenko (Kozlovskaya) L.V., Rameev V.V., Androsova T.V. Monoclonal gammopathy of renal significance (MGRS) at the current state: terminology, diagnosis and treatment. Therapeutic Archive. 2020; 92 (6): 15–22. DOI: 10.26442/00403660.2020.06.000666

АТ – антитела  
БОЛЦ – болезнь отложения легких цепей  
в/в – внутривенно  
ГН – гломерулонефрит  
ГСК – гемопоэтические стволовые клетки  
ИФ – иммунофиксация  
МГ – моноклональная гаммапатия  
МКГН – мезангиокапиллярный гломерулонефрит  
ММ – множественная миелома  
ХГН – хронический гломерулонефрит  
ЭФ – электрофорез  
ASCT – аутологичные гемопоэтические стволовые клетки  
FLC – свободные легкие цепи

HCV криоГН – ассоциированный с HCV-инфекцией криоглобулинемический гломерулонефрит  
Ig – иммуноглобулин  
IKMG (International Kidney and Monoclonal Gammopathy Research Group) – Международная группа по изучению почек и моноклональной гаммапатии  
LC – легкие цепи  
MGRS (Monoclonal Gammopathy of Renal Significance) – моноклональная гаммапатия ренального значения  
mIg – моноклональный иммуноглобулин  
VEGF (vascular endothelial growth factor) – фактор роста эндотелия сосудов

## Актуальность

Проведенные в последние два десятилетия в мире эпидемиологические и клинические исследования изменили традиционный взгляд на моноклональную гаммапатию (МГ) главным образом как на биохимический маркер гематоло-

гических секретирующих злокачественных опухолей (множественная миелома – ММ, макроглобулинемия Вальденстрема и др.). Получены убедительные свидетельства того, что моноклональный протеин и его компоненты – продукты патологического клона клеток В-лимфоцитарной линии, чаще плазматических (состояние, обозначаемое как плазмо-

**Примеры неопухолевых заболеваний, ассоциированных с МГ (всего около 130) [R. Go, S. Rajkumar, 2018; J. Fermanid и соавт., 2018]**

Клинические проявления	
Холодовая агглютининовая болезнь	IgMκ-МГ, синдром Рейно, акроцианоз, С3-аутоиммунная гемолитическая анемия
Периферическая невропатия	IgM-МГ, дистальная сенсорная симметричная (часто демиелинизирующая) невропатия
Заболевания почек	Гломерулопатии, тубулопатии
Криоглобулинемия I и II типа	Пурпура, кожные язвы, периферическая невропатия, ГН
Ксантома	IgG-МГ (80%), кожные ксантоматозные повреждения, внекожные (орбита, костный мозг, лимфоузлы, печень и др.)
Склеромикседема	IgGλ-МГ, диффузное утолщение кожи, легочная гипертензия
Синдром Schnitzler	IgMκ-МГ (80%), нейтрофильный уртикарный дерматоз, артралгии, боли в костях, гепато-, спленомегалия, лимфаденопатия, редко АА-амилоидоз
ТЕМПИ-синдром	Телеангиэктазии, эритроцитоз с повышением эритропоэтина, IgMκ-МГ, перинефральный отек, внутрилегочные шунты
РОEMS-синдром	Периферическая невропатия, органомегалия (гепато-, спленомегалия, лимфаденопатия), эндокринопатия, LCλ-МГ (>90%), изменения кожи

клеточная дисक्रазия) – могут оказывать неопухолевые тканевотоксические, в том числе иммуновоспалительные эффекты, приводя к различным органам повреждениям [1]. Стало очевидным, что патогенность секретлируемых моноклональных белков определяется не столько величиной В-клеточного или плазмноклеточного клона, часто малого, сколько их уникальными внутренними (структурными и физико-химическими) свойствами: способностью откладываться в тканях в виде агрегатов, проявлять аутоантительную активность к тканевым антигенам, активировать комплемент, индуцировать секрецию цитокинов [2].

Уточнение отдельных механизмов органам поражений при МГ позволило выделить спектр ассоциированных с МГ неопухолевых заболеваний, который все более расширяется. В результате проблема МГ вышла за рамки только гематологической, став объектом внимания специалистов различного профиля – гематологов, нефрологов, дерматологов, неврологов, нефропатологов. В ассоциации с МГ описано около 130 неопухолевых заболеваний. Часть описанных ассоциаций, учитывая распространенность олигосекреторной МГ в популяции (более 3% среди лиц старше 50 лет) [3], может быть результатом случайного совпадения, но некоторые из них, включая поражения кожи, периферической нервной системы, почек, а также некоторые редкие синдромы – РОEMS-синдром (Polyneuropathy, Organomegaly, Endocrinopathy, MGUS, Skin changes), ТЕМПИ-синдром (telangiectasias, erythrocytosis with elevated erythropoietin level, monoclonal gammopathy, perinephric fluid collection, and intrapulmonary shunting), синдром Schnitzler (нейтрофильный уртикарный дерматоз) – рассматриваются как устойчивые (см. таблицу).

Среди неопухолевых заболеваний, причинно связанных с МГ, особое место с точки зрения патогенеза, клинического течения и прогноза занимают заболевания почек – основного органа, через который осуществляется клиренс моноклональных белков. Ввиду важного значения нефрологического

аспекта проблемы МГ Международной группой по изучению почек и МГ (International Kidney and Monoclonal Gammopathy Research Group – IKMG), в 2012 г. предложено понятие «моноклональная гаммапатия ренального значения» (Monoclonal Gammopathy of Renal Significance – MGRS).

### Вопросы терминологии

Понятие MGRS вначале касалось главным образом олигосекреторной МГ – продукта малого В-клеточного клона и имело целью отграничить вариант с четко установленной направленностью токсического действия моноклональных белков на почки от так называемой МГ неопределенного значения – MGUS (Monoclonal Gammopathy of Undetermined Significance – термин введен R. Kyle и соавт. в 1978 г.) [4] с ее возможным доброкачественным течением.

Согласно консенсусному документу IKMG 2019 г. термин MGRS стал применяться ко всем плазмноклеточным дискразиям и В-лимфоцитарным заболеваниям, в том числе к вялотекущей миеломе, макроглобулинемии Вальденстрема, хроническому лимфолейкозу, низкодозакачественной (lowgrade) неходжкинской лимфоме – лимфома из клеток маргинальной зоны, зоны мантии, мальт-лимфома; РОEMS-синдрому, которые продуцируют моноклональные белки с нефропатогенным потенциалом и при этом не отвечают критериям симптоматической ММ или других В-лимфоцитарных опухолей, требующих незамедлительного противоопухолечевого лечения [5]. Этот подход в целом поддержан экспертной группой гематологов и нефрологов России в изданном ими консенсусном документе в конце 2019 г. [6].

Введение расширенного объединяющего термина MGRS позволило выделить эти почечные заболевания в этиологически обособленную группу нефропатий, нуждающихся в специальном подходе к диагностике и лечению.

Несмотря на несомненно прогрессивное значение предложенных новых критериев, остаются многие спорные вопросы, касающиеся как терминологии и классификации, так и диагностики и особенно лечения MGRS. В частности, ис-

#### Сведения об авторах:

Рамеев Вилен Вилевич – доц. каф. внутренних, профессиональных болезней и ревматологии. ORCID: 0000-0003-4260-0226

Андросова Татьяна Витальевна – ассистент каф. внутренних, профессиональных болезней и ревматологии. ORCID: 0000-0002-9951-126X

#### Контактная информация:

Лысенко (Козловская) Лидия Владимировна – проф. каф. внутренних, профессиональных болезней и ревматологии. Тел.: +7(916)304-46-29; e-mail: lidia.v.lysenko@gmail.com; ORCID: 0000-0002-1166-7308



Рис. 1. Классификация MGRS [10].

Примечание. TMA – тромботические микроангиопатии.

ходя из предложенных критериев не до конца ясно, где проходит точная грань между формами, требующими и не требующими лечения. Почему наличие самой почечной патологии (одного из конечных органных поражений, учитываемых при диагностике симптоматической overt-B-клеточной неоплазмы) не дает основания считать ассоциированную с ней гематологическую болезнь всегда подлежащей лечению в соответствии с ее фенотипом. Это тем более важно, что имеются убедительные эпидемиологические данные о роли почек как фактора риска ускорения опухолевой прогрессии МГ. Так, среди 44 (1,5%) из 2935 пациентов с МГ, у кого диагностирована MGRS, прогрессия в ММ наблюдалась значительно чаще, чем среди пациентов без поражения почек (18% против 3%;  $p < 0,001$ ), при этом вероятность прогрессии в первый год после диагноза в группе с поражением почек составила 10%, без него – 1% [7]. Представляется, что в определении MGRS по аналогии с паранеопластическим синдромом основной акцент важно делать на отсутствие прямой зависимости нефропатогенного потенциала B-клеточного клона от его размера и величины продукции, иногда очень небольшой (ниже порога чувствительности современных методов исследования). По мнению отечественной группы экспертов, гематологические критерии начала лечения не являются верными в отношении MGRS, «при которой небольшой клон опасен и угрожает жизни, а своевременная терапия приводит к значительному улучшению прогноза» [6].

## Классификация

Классификация MGRS на протяжении последних нескольких лет изменялась и дополнялась по мере уточнения механизмов нефротоксического действия моноклональных белков [5, 8–10]. С современных позиций группировка форм MGRS проводится не по принципу локализации (для этих заболеваний характерно поражение чаще более одного отдела почки), а на базе оценки наличия и характеристики (в том числе ультраструктурных особенностей) моноклональных депозитов с учетом основного механизма воздействия моноклональных белков на почечную ткань (рис. 1). При прямом механизме в почечном биоптате выявляются отложения моноклональных белков в виде агрегатов – организованные (фибриллярные, микротубулярные, кристаллические) и неорганизованные (аморфные) депозиты. При непрямом механизме моноклональные депозиты в почке отсутствуют, нефропатогенное воздействие этих белков реализуется через их биологические эффекты – активацию альтернативного пути

комплемента посредством ингибирования комплементрегулирующих протеинов или выделение цитокинов (например, фактор роста эндотелия сосудов vascular endothelial growth factor – VEGF) [10].

В последних редакциях классификации MGRS в категорию с «неорганизованными депозитами» дополнительно внесен гломерулонефрит (ГН) с антителами (АТ) к гломерулярной базальной мембране с моноклональными иммуноглобулинами (mIg) G, A, а также мембранозная нефропатия с АТ mIgG к рецептору фосфолипазы A2 (PLA2R) и IgA-нефропатия с mIgA, которые иногда ассоциируются с МГ; в категорию «гломерулярные тромботические микроангиопатии» – микроангиопатия с гемолитической анемией, ROEMS-синдром с легкими цепями (LC)  $\lambda$  типа, которые обычно отсутствуют в биопсийном материале, так как поражение почек реализуется через индукцию VEGF [5].

В нашем наблюдении среди 276 больных многопрофильного стационара (Клиника ревматологии, нефрологии и профпатологии им. Е.М. Тареева) с выявленной МГ (1995–2016 гг.) большинство составили больные AL-амилоидозом ( $n=140$ , 51%), меньшую часть – неамилоидными нефропатиями ( $n=63$ , 23%), в том числе ассоциированный с HCV-инфекцией криоглобулинемический ГН (HCV криогН), хронический ГН (ХГН), активно изучаемый нами в последние годы, а также нечасто встречающиеся в терапевтической практике болезни моноклональных иммуноглобулиновых депозитов, в частности болезнь отложения LC (БОЛЦ) и ассоциированная с ММ цилиндрическая нефропатия, у оставшейся части больных ( $n=73$ , 26%) МГ не ассоциировалась с поражением почек (аутоиммунный гепатит, синдром Schnitzler, системные заболевания соединительной ткани, системные васкулиты и др.). Среди изученных нами больных ХГН, ассоциированным с МГ (28 из 63 с неамилоидными нефропатиями), у 20 проведена биопсия почки: у 1/2 выявлен мезангиокапиллярный ГН – МКГН ( $n=10$ ), у остальных другие варианты – мембранозная нефропатия ( $n=4$ ), минимальные мезангиальные изменения ( $n=4$ ), фокально-сегментарный гломерулосклероз ( $n=2$ ). При иммунофлуоресцентном исследовании у 10 (50%) больных в мезангии и вдоль капиллярной стенки клубочков обнаружены mIg-депозиты ( $n=7$ ), изолированно только LC к или  $\lambda$  ( $n=3$ ), соответствующие выявляемым в сыворотке крови и моче. У 9 других больных интерпретация результатов оказалась затруднительна либо из-за неоднозначности оценки преобладающего фенотипа mIg, либо в связи с неидентичностью тканевых моноклональных белков циркулирующим. Еще у одного больного в ткани почки преобладала депозиция C3-компонента комплемента без mIg-депозитов (нефропатогенное действие моноклонального белка в этом случае опосредуется, как полагают, через неконтролируемую активацию C3-пути комплемента, без непосредственной депозиции его в ткани почки).

## Патогенез

Разнообразие форм MGRS определяется органоспецифическими нефротоксическими свойствами моноклональных белков, которые при отдельных формах MGRS уже охарактеризованы. Так, для формирования AL-амилоидоза, по данным литературы и нашим собственным, имеют значение преимущественно LC $\lambda$  VI и III [11, 12], нами LC $\lambda$  выявлены у 79% из 142 исследованных больных [13].

Амилоидогенности LC $\lambda$  способствуют изменения аминокислотного состава с повышением их молекулярной нестационарности, конформационные нарушения белка, ведущие к образованию фибрилл [12]. Напротив, при болезни монокло-



нальных иммуноглобулиновых депозитов основное значение имеют LCк IV и I, которые обнаруживаются у 60–75% больных [14]. Точно установлено, что эти амилоидные фибриллярные и неамилоидные аморфные отложения LC обладают прямой клеточной токсичностью, в частности на мезангиальные клетки клубочков почек, меняя их изотип на макрофагоподобный (при AL-амилоидозе) или миофибробластоподобный (при БОЛЦ), что завершается формированием в первом случае амилоидных фибрилл, и во втором – экстрацеллюлярного матрикса (центролобулярного фиброза). Уточнены некоторые механизмы действия моноклональных белков и при других формах MGRS:

- при HCVкриогН благодаря WA-cross-идиотипу моноклональный компонент криоглобулинемии II типа – IgMк ревматоидный фактор имеет особый аффинитет к мезангиальному матриксу [15];
- при мембранозном ГН IgG3к проявляет себя как АТ к PLA2R [16];
- при мембранопротрофиеративном ГН/МКГН IgG3к обладает способностью к самоагрегации через Fc-Fc-взаимодействие и повышенной фиксацией к комплементу с активацией воспалительных медиаторов [17];
- при С3-ГН – диметрические LCл действуют как мини-АТ к ингибиторному фактору Н с развитием неконтролируемой активации альтернативного пути комплемента [8];
- в редких случаях быстропрогрессирующего ГН I-го типа mIg приобретают свойства АТ к коллагену IV типа (АТ к гломерулярной базальной мембране) [18];
- для POEMS характерно увеличение сывороточного VEGF как результат повышенной его секреции под влиянием LCл [19, 20].

## Диагностика

Алгоритм диагностики MGRS включает выявление секретируемых моноклональных протеинов: интактных mIg и их фрагментов – моноклональных LC и тяжелых цепей в сыворотке крови и моче при электрофорезе – ЭФ (М-протеин), и иммунофиксации (ИФ), а также путем измерения свободных LC (FLC) в сыворотке турбидиметрическим методом (Freelite и другие эквивалентные ему методы), а также в составе тканевых депозитов почки иммуногистохимически.

В группе из 87 нефрологических больных (39 с AL-амилоидозом, 16 – HCV криогН, 28 – ХГН, 4 – БОЛЦ), кому при определении МГ выполнялись все три указанных метода исследования, нами установлено, что присоединение к традиционному ЭФ и ИФ белков сыворотки турбидиметрического метода определения FLC значительно расширяет возможности выявления МГ, особенно малого объема. При этом во многих случаях (за исключением AL-амилоидоза) не требуется дополнительного проведения ЭФ и ИФ мочи. Полученные нами результаты в целом согласуются с выводами, сделанными другими исследователями [21, 22], и обосновывают включение трехкомпонентной скрининговой панели сывороточных методов – ЭФ-ИФ-Freelite в алгоритм обследования больных с подозрением на MGRS.

Биопсия почки занимает центральное место в диагностике MGRS – выявление mIg-депозитов и их фрагментов при условии идентичности с белками сыворотки крови указывает на наличие секретирующего В-клеточного нефротоксичного клона. При оценке нефробиоптата помимо световой микроскопии обязательно проведение иммуногистохимии на замороженных срезах (иммунофлюоресцент-

ный и иммунопероксидазный методы), включая, при необходимости, иммунофлюоресценцию на обработанных проназой парафиновых средах. Например, обычная иммунофлюоресценция может быть негативной при проксимальной тубулопатии, ассоциированной с LC, и кристалло-содержащим гистиоцитозе из-за внутриклеточного расположения LC, однако обработка сред проназой помогает выявить эти внутриклеточные LC [5].

Электронная микроскопия, в том числе высокочувствительная иммуноэлектронная микроскопия с меткой золотом, в настоящее время внедряется в клиническую практику, так же как и протеомный анализ – лазерная микродиссекция с последующей масс-спектрометрией, что увеличивает диагностические возможности MGRS. В частности, диагноз AL-амилоидоза часто требует не только окраски конго красным и иммуногистохимии (для подтверждения иммуноглобулиновой природы фибрилл), но и иммуноэлектронной микроскопии и масс-спектрометрии (для исключения поздно дебютирующего наследственного или сенильного кардиального амилоидоза, которые у 1/4 больных сопровождаются наличием mIg). В последние годы протеомный анализ начинает рассматриваться как «золотой стандарт» диагностики AL-амилоидоза и болезни моноклональных иммуноглобулиновых депозитов [23].

В сложных случаях дифференциального диагноза AL-амилоидоза и фибриллярного ГН может быть применено иммуногистохимическое исследование с anti-DNAJB9, направленное на выявление белка DNAJB9 (DnaJ homolog subfamily B member 9), который является белком семейства теплового шока и нахождение которого крайне специфично для фибриллярного ГН [24, 25].

Для характеристики патологического В-клеточного клона в настоящее время существуют разные методологические подходы, которые важно использовать, поскольку идентификация клона позволяет обосновать показания и выбор химиотерапии, адаптированной к природе этого клона, и таким образом изменить к лучшему прогноз заболевания. Так, ретроспективный сравнительный анализ почечной выживаемости (метод Каплана–Мейера) среди пациентов с морфологически подтвержденным С3-ГН с МГ ( $n=50$ ), получавших и не получавших химиотерапию, которая направлена на подлежащий В-клеточный клон, показал, что в группе лиц, достигших полного или очень хорошего частичного гематологического ответа, медиана почечной выживаемости значительно лучше (относительный риск 0,22, доверительный интервал 0,05–0,92;  $p=0,009$ ), чем в группе пациентов, получавших традиционную иммуносупрессивную и/или консервативную терапию [26].

Арсенал применяемых методов включает помимо морфологического, иммуногистохимического исследования костного мозга и/или лимфоузлов метод поточного (Flow) цитометрического иммунофенотипирования, флюоресцентную *in situ* гибридизацию (FISH), цитогенетический анализ и, по показаниям, компьютерную томографию органов грудной и брюшной полости и таза, позитронно-эмиссионную томографию, совмещенную с компьютерной томографией, магнитно-резонансную томографию для оценки состояния костной системы и определения лимфоузлов для биопсии.

Идентификация патологического клона при MGRS, несмотря на такой достаточно широкий круг диагностических подходов, остается трудной задачей. Результаты оценки типирования клона (В-клеточный, плазмоклеточный, лимфо-плазмоклеточный, неопределенный) разнятся в зависимости от формы MGRS и конкретной серии наблюдений. В целом



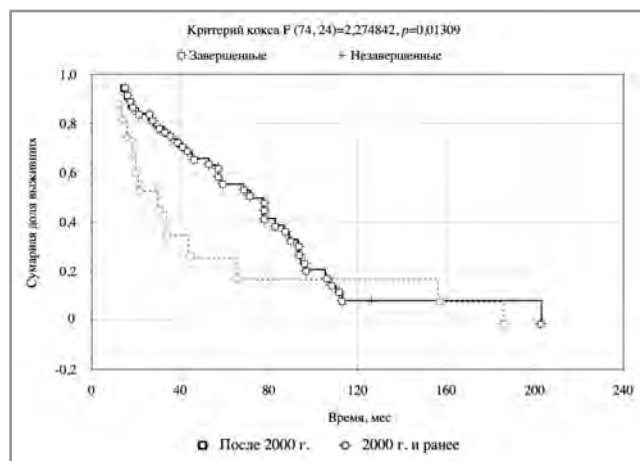


Рис. 2. Выживаемость больных AL-амилоидозом ( $n=140$ ).

вания после трансплантации патологического клона возобновление терапии обязательно.

Предлагают считать за правило: химиотерапия с учетом потенциального риска гематологических режимов должна осуществляться при тесном контакте нефролога и гематолога (!).

Контроль лечения проводится путем оценки гематологического ответа повторными измерениями mIg и FLC. Изучение динамики вовлеченной FLC по изменению к:λ или разницы концентраций вовлеченной и невовлеченной FLC (dFLC, которая должна быть  $\leq 40$  мг/л) – основной метод оценки лечения при AL-амилоидозе и БОЛЦ. Качество гематологического ответа предопределяет органнй (почечный) ответ и влияет на выживаемость пациента [37, 38].

Более четкий алгоритм лечения разработан для AL-амилоидоза [30]:

- у пациентов с хорошим исходным статусом, ограниченным вовлечением органов, хорошей функцией почек, фракцией выброса сердца более 50%, уровнем тропонина Т  $< 0,06$  мкг/л и NT-proBNP  $< 5000$  нг/л терапией выбора может быть трансплантация аутологичных ГСК (ASCT); связанная с лечением смертность при соблюдении правил отбора больных для терапии составляет менее 5%, при еще более жестких критериях – до 1,1% [39];
- бортезомиб рассматривают как основной редуционный режим у больных, не подлежащих ASCT; схемы cyclophosphamide/bortezomib/dexamethasone (CyBorD) или bortezomib/melphalan/dexamethasone (BMDex) становятся режимами выбора у большинства пациентов без нейропатии;
- лечение пациентов с нейропатией – трудная задача, в таких случаях альтернативное лечение – melphalan/dexamethasone (MDex) или lenalidomide/dexamethasone (LeDex);
- более осторожные (низкодозовые) режимы необходимы и у больных с продвинутыми стадиями поражения сердца (особенно с NT-proBNP  $> 8500$  нг/л). Оценка ответа через каждые 3 мес, при плохом ответе применяют более высокие дозы или другой подход – бендамустин.

Расширение показаний к применению современной химиотерапии привело к улучшению прогноза у больных с AL-амилоидозом. В нашем исследовании пациентов с AL-амилоидозом ( $n=140$ , 1995–2016 гг.) медиана выживаемости после 2000 г. в сравнении с периодом до 2000 г. значительно улучшилась

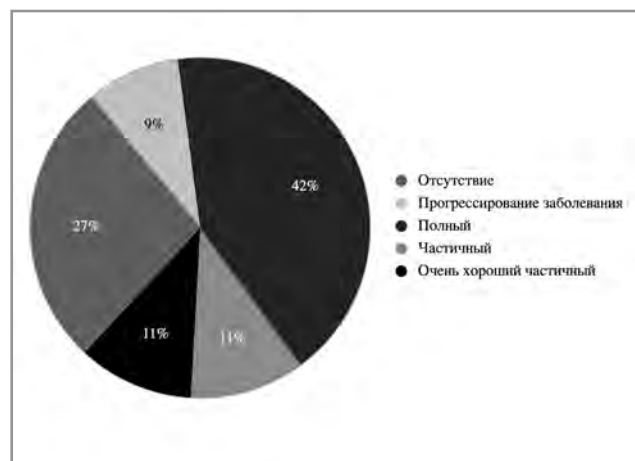


Рис. 3. Гематологический ответ на лечение больных AL-амилоидозом ( $n=140$ ), %.

(71 и 27 мес соответственно;  $p=0,01309$ ); рис. 2. Анализ эффективности современной терапии у наблюдаемых нами больных AL-амилоидозом ( $n=140$ ) показал, что у 1/2 – 53% больных получен полный или очень хороший гематологический ответ (42 и 11% соответственно), еще у 11% наблюдался частичный гематологический ответ, отсутствие ответа – у 27% и дальнейшее прогрессирование заболевания – у 9% (рис. 3).

Публикуемые в последние годы данные о выживаемости больных AL-амилоидозом разительно отличаются от хорошо известных данных прошлых лет о низкой выживаемости при естественном его течении в отсутствие лечения современными методами, особенно с использованием метода ASCT, который постоянно совершенствуется. В проспективном рандомизированном исследовании, включившем 56 больных AL-амилоидозом, продемонстрировано улучшение исходов трансплантации ASCT после предварительной индукционной химиотерапии (2 цикла бортезомиб/дексаметазон). Общая 24-месячная выживаемость выше у пациентов с предварительной индукционной химиотерапией, чем у пациентов без нее, – 95 и 69% соответственно; в группе больных с предварительной химиотерапией выше и частота полного гематологического ответа [40].

Патогенетически обоснованные схемы лечения пролиферативных форм ГН из группы MGRS разработаны хуже. Подход с учетом основного механизма развития и характера депозитов предложен S. Sethi и соавт. [9, 32, 36] (рис. 4).

При этом остается ряд нерешенных вопросов, определяющих трудности терапии иммуновоспалительных форм MGRS:

- При выборе приоритетного направления в лечении каждого конкретного случая MGRS на чем должен делаться акцент – на воспаление или подлежащий нефропатогенный клон? Насколько велика степень опасности формирования резистентного клона в условиях «предлеченности» при постоянно расширяющемся спектре средств химиотерапии?
- Необходимо ли полный гематологический ответ, чтобы уменьшить тяжесть органнй повреждений при MGRS, поскольку гематологический и почечный ответы взаимосвязаны?
- Как долго надо продолжать терапию с учетом возможных осложнений лечения по гематологическим схемам? Мы наблюдали больную 26 лет, поступившую впервые в нефрологическое отделение Клиники им. Е.М. Тареева в октябре 2016 г. с симптомами значительной протеинурии,





Рис. 4. Схемы лечения пролиферативных форм ГН из группы MGRS.

Примечание. VCD – бортезомиб + циклофосфамид + дексаметазон, RCD – ритуксимаб + циклофосфамид + дексаметазон, СР – циклофосфамид + преднизолон.

эритроцитурии, сохранной функцией почек и анемией. Проведенная нефробиопсия выявила гистологическую картину МКГН с выраженной мезангиальной и эндокапиллярной гиперклеточностью, сегментарным склерозом; при иммунофлюоресценции – преобладание экспрессии IgGκ. При иммунохимическом исследовании белков сыворотки крови обнаружена МГ IgGκ (5,8 г/л); гематологическое обследование не выявило данных о наличии активной overt-В-клеточной неоплазмы. Диагностирован ассоциированный с МГ мембранопрлиферативный ГН. Назначение с самого начала химиотерапии по схеме VMDeX привело уже через 3 курса к улучшению состояния и через 2 года лечения (к концу 2018 г.) к стойкой ремиссии почечного заболевания – исчезновению протеинурии, эритроцитурии при сохранной функции почек и одновременно к снижению IgGκ до следового количества. Поскольку полной эрадикации патологического клона клеток добиться не удалось, больной

рекомендовано продолжение химиотерапии по бортезомиб-содержащей схеме (еще 2–4 курса), возможно, с последующим переходом на леналидомид или талидомид. Однако лечение прекращено больной в декабре 2018 г. Тем не менее почечная ремиссия сохраняется до настоящего времени, уровень моноклонального белка не нарастает (остается следовым).

Таким образом, вопрос о длительности химиотерапии при условии достижения хорошего почечного ответа у больных с MGRS требует дальнейшего изучения.

## Заключение

- МГ, продуцируемая главным образом малыми клонами клеток В-лимфоцитарной линии, – реальная причина почечных болезней;
- установление роли моноклональных белков как прямой причины почечной болезни обосновывает лечение, направленное на ответственный клеточный клон (плазматический или В-лимфоцитарный);
- цель лечения – достижение полного или очень хорошего частичного гематологического ответа, что способствует сохранению почечной функции, снижению риска рецидива после трансплантации почки и повышению выживаемости пациентов;
- применение гематологических схем химиотерапии у пациентов с MGRS оправдано, в том числе из-за доказанной возможности прогрессирования в overt-активную секретирующую гематологическую опухоль, которая у этих пациентов в 8–10 раз выше, чем у лиц с МГ без MGRS;
- мультидисциплинарный подход при совместном участии нефрологов и гематологов обеспечивает оптимальное ведение этих пациентов.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Rajkumar SV, Dispenzieri A, Kyle RA. Monoclonal gammopathy of undetermined significance, Waldenström macroglobulinemia, AL amyloidosis, and related plasma cell disorders: Diagnosis and treatment. *Mayo Clin Proc.* 2006;81(5):693-703. doi: 10.4065/81.5.693
2. Feraud JP, Bridoux F, Dispenzieri A, et al. Monoclonal gammopathy of clinical significance: A novel concept with therapeutic implications. *Blood.* 2018;132(14):1478-85. doi: 10.1182/blood-2018-04-839480
3. Zingone A, Kuehl WM. Pathogenesis of monoclonal gammopathy of undetermined significance and progression to multiple myeloma. *Semin Hematol.* 2011;48(1):4-12. doi: 10.1053/j.seminhematol.2010.11.003
4. Kyle RA, Rajkumar SV. Monoclonal gammopathy of undetermined significance and smoldering multiple myeloma: Emphasis on risk factors for progression. *Br J Haematol.* 2007;139(5):730-43. doi: 10.1111/j.1365-2141.2007.06873.x
5. 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). doi: 10.1038/s41581-018-0077-4
6. Смирнов А.В., Афанасьев Б.В., Поддубная И.В. 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 [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.* 2019;23(6):9-28 (In Russ.)]. doi: 10.36485/1561-6274-2019-23-6-9-28
7. 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.* 2018;9(2):2344-56. doi: 10.18632/oncotarget.23412
8. Bridoux F, Leung N, Hutchison CA, et al. Diagnosis of monoclonal gammopathy of renal significance. *Kidney Int.* 2015;87(4):698-711. doi: 10.1038/ki.2014.408
9. Ravindran A, Fervenza FC, Smith RJH, Sethi S. C3 glomerulopathy associated with monoclonal Ig is a distinct subtype. *Kidney Int.* 2018;94(1):178-86. doi: 10.1016/j.kint.2018.01.037
10. Jain A, Haynes R, Kothari J, et al. Pathophysiology and management of monoclonal gammopathy of renal significance. *Blood Adv.* 2019;3(15):2409-23. doi: 10.1182/bloodadvances.2019031914
11. Gertz MA. Immunoglobulin light chain amyloidosis: 2011 update on diagnosis, risk-stratification, and management. *Am J Hematol.* 2011;86(2):180-6. doi: 10.1002/ajh.21934
12. Kapoulas S, Raptis V, Papaioannou M. New aspects on the pathogenesis of renal disorders related to monoclonal gammopathies. *Nephrol Ther.* 2015;11(3):135-43. doi: 10.1016/j.nephro.2014.12.005
13. Лысенко Л.В., Чеботарева Н.В., Мрыхин Н.Н. и др. Значимость выявления моноклональной гаммапатии у больных нефрологического профиля. *Нефрология.* 2019;23(2):82-90 [Lysenko LB, Chebotareva NV, Mrykhin NN, et al. Determining of monoclonal gammo-

- pathy in nephrological patients. *Nephrol.* 2019;23(2):82-90 (In Russ.]. doi: 10.24884/1561-6274-2019-23-2-82-90
14. Merlini G, Palladini G. Differential diagnosis of monoclonal gammopathy of undetermined significance. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2012;2012:595-603. doi: 10.1182/asheducation.v2012.1.595.3798563
  15. Knight GB, Gao L, Gragnani L, et al. Detection of WA B cells in HCV infection: A potential prognostic marker for cryoglobulinemic vasculitis and B cell malignancies. *Arthritis Rheum.* 2010;62:2152-9. doi: 10.1002/art.27490
  16. Debiec H, Hanoy M, Francois A, et al. Recurrent membranous nephropathy in an allograft caused by IgG3k targeting the PLA2 receptor. *J Am Soc Nephrol.* 2012;23(12):1949-54. doi: 10.1681/ASN.2012060577
  17. Said SM, Cosio FG, Valeri AM, et al. Proliferative glomerulonephritis with monoclonal immunoglobulin G deposits is associated with high rate of early recurrence in the allograft. *Kidney Int.* 2018;94(1):159-69. doi: 10.1016/j.kint.2018.01.028
  18. Borza D-B. Autoepitopes and Alloepitopes of Type IV Collagen: Role in the Molecular Pathogenesis of Anti-GBM Antibody Glomerulonephritis. *Nephron Exp Nephrol.* 2007;106(2):e37-e43. doi: 10.1159/000101791
  19. Dispenzieri A. POEMS syndrome: 2017 Update on diagnosis, risk stratification, and management. *Am J Hematol.* 2017;92(8):814-29. doi: 10.1002/ajh.24802
  20. Li W, Lu Z-F, Man X-Y, et al. VEGF upregulates VEGF receptor-2 on human outer root sheath cells and stimulates proliferation through ERK pathway. *Mol Biol Rep.* 2012;39(9):8687-94. doi: 10.1007/s11033-012-1725-6
  21. Katzmann JA, Kyle RA, Benson J, et al. Screening Panels for Detection of Monoclonal Gammopathies. *Clin Chem.* 2009;55(8):1517-22. doi: 10.1373/clinchem.2009.126664
  22. Willrich MAV, Murray DL, Kyle RA. Laboratory testing for monoclonal gammopathies: Focus on monoclonal gammopathy of undetermined significance and smoldering multiple myeloma. *Clin Biochem.* 2018;51:38-47. doi: 10.1016/j.clinbiochem.2017.05.001
  23. Vrana JA, Gamez JD, Madden BJ, et al. Classification of amyloidosis by laser microdissection and mass spectrometry-based proteomic analysis in clinical biopsy specimens. *Blood.* 2009;114(24):4957-9. doi: 10.1182/blood-2009-07-230722
  24. Dasari S, Alexander MP, Vrana JA, et al. DnaJ heat shock protein family B member 9 is a novel biomarker for fibrillary GN. *J Am Soc Nephrol.* 2018;29(1):51-6. doi: 10.1681/ASN.2017030306
  25. Nasr SH, Vrana JA, Dasari S, et al. DNAJB9 Is a Specific Immunohistochemical Marker for Fibrillary Glomerulonephritis. *Kidney Int Reports.* 2018;3(1):56-64. doi: 10.1016/j.ekir.2017.07.017
  26. Chauvet S, Frémeaux-Bacchi V, Petitprez F, et al. Treatment of B-cell disorder improves renal outcome of patients with monoclonal gammopathy-associated C3 glomerulopathy. *Blood.* 2017;129(11):1437-47. doi: 10.1182/blood-2016-08-737163
  27. Hogan JJ, Weiss BM. Bridging the divide: An onco-nephrologic approach to the monoclonal gammopathies of renal significance. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2016;11(9):1681-91. doi: 10.2215/CJN.03160316
  28. 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(2):231-9. doi: 10.2215/CJN.08640811
  29. Sayed RH, Wechalekar AD, Gilbertson JA, et al. Natural history and outcome of light chain deposition disease. *Blood.* 2015;126(26):2805-10. doi: 10.1182/blood-2015-07-658872
  30. Gertz MA. Immunoglobulin light chain amyloidosis: 2018 Update on diagnosis, prognosis, and treatment. *Am J Hematol.* 2018;93(9):1169-80. doi: 10.1002/ajh.25149
  31. Nasr SH, Satooskar A, Markowitz GS, et al. Proliferative glomerulonephritis with monoclonal IgG deposits. *J Am Soc Nephrol.* 2009;20(9):2055-64. doi: 10.1681/ASN.2009010110
  32. Sethi S, Fervenza FC, Rajkumar SV. Spectrum of manifestations of monoclonal gammopathy-associated renal lesions. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2016;25(2):127-37. doi: 10.1097/MNH.0000000000000201
  33. Bhutani G, Nasr SH, Said SM, et al. Hematologic Characteristics of Proliferative Glomerulonephritides With Nonorganized Monoclonal Immunoglobulin Deposits. *Mayo Clin Proc.* 2015;90(5):587-96. doi: 10.1016/j.mayocp.2015.01.024
  34. 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
  35. Kyle RA, Therneau TM, Dispenzieri A, et al. Immunoglobulin M Monoclonal Gammopathy of Undetermined Significance and Smoldering Waldenström Macroglobulinemia. *Clin Lymphoma, Myeloma Leuk.* 2013;13(2):184-6. doi: 10.1016/j.clml.2013.02.005
  36. Sethi S, Rajkumar SV. Monoclonal Gammopathy-Associated Proliferative Glomerulonephritis. *Mayo Clin Proc.* 2013;88(11):1284-93. doi: 10.1016/j.mayocp.2013.08.002
  37. Milani P, Merlini G, Palladini G. Novel Therapies in Light Chain Amyloidosis. *Kidney Int Reports.* 2017;3(3):530-41. doi: 10.1016/j.ekir.2017.11.017
  38. Cohen C, Royer B, Javaugue V, et al. Bortezomib produces high hematological response rates with prolonged renal survival in monoclonal immunoglobulin deposition disease. *Kidney Int.* 2015;88(5):1135-43. doi: 10.1038/ki.2015.201
  39. Vaxman I, Gertz M. Recent Advances in the Diagnosis, Risk Stratification, and Management of Systemic Light-Chain Amyloidosis. *Acta Haematol.* 2019;141(2):93-106. doi: 10.1159/000495455
  40. Gupta N, Hanley MJ, Xia C, et al. Clinical Pharmacology of Ixazomib: The First Oral Proteasome Inhibitor. *Clin Pharmacokinet.* 2019;58(4):431-49. doi: 10.1007/s40262-018-0702-1

Поступила 17.03.2020