УДК 616.61-06:616-006.483

DOI: 10.34215/1609-1175-2020-4-29-34

Клинико-морфологические варианты поражения почек при миеломной болезни

Н.В. Фомина^{1, 2}, Е.В. Уткина²¹ Кемеровская областная клиническая больница им. С.В. Беляева, Кемерово, Россия;² Кемеровский государственный медицинский университет, Кемерово, Россия

Обзор литературы, в котором рассматриваются клинико-морфологические варианты поражения почек при миеломной болезни (множественной миеломе, болезни Рустицкого-Калера, генерализованной плазмцитоме). В структуре онкогематологических болезней на долю множественной миеломы приходится 10–15 %. Поражение почек может быть единственным или первым проявлением миеломной нефропатии. Поражение почек, ассоциированное с миеломной болезнью, включает миеломную тубулярную нефропатию (50 %), AL-амилоидоз (10–20 %), болезнь отложения легких цепей (5–10 %) и ряд других состояний.

Ключевые слова: множественная миелома, миеломная нефропатия, AL-амилоидоз, болезнь депозитов легких цепей

Поступила в редакцию 07.07.2020 г. Принята к печати 08.09.2020 г.

Для цитирования: Фомина Н.В., Уткина Е.В. Клинико-морфологические варианты поражения почек при миеломной болезни. Тихоокеанский медицинский журнал. 2020;4:29–34. doi: 10.34215/1609-1175-2020-4-29-34

Для корреспонденции: Уткина Екатерина Владимировна – студентка Кемеровского государственного медицинского университета (650056, г. Кемерово, ул. Ворошилова, 22а), ORCID: 0000-0002-2000-3562 e-mail: goll1997.2011@mail.ru

Clinical and morphological options of kidney damage in case of myeloma disease

N. V. Fomina^{1, 2}, E. V. Utkina²¹ Kemerovo Regional Clinical Hospital named after S. V. Belyaev, Kemerovo, Russia;² Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russia

Summary: There are clinical and morphological options of kidney disease in case of myeloma disease (multiple myeloma, Rustitsky-Kaler's disease, generalized plasmacytoma) in literature survey. Myeloma takes 10–15 % in the structure of oncohematological diseases. Kidney damage can be the only or the first demonstration of the myeloma nephropathy. Kidney damage connected with myeloma includes myeloma tubular nephropathy (50 %), AL-amyloidosis (10–20 %), L-chain disease (5–10 %) and some other states.

Keywords: multiple myeloma, myeloma nephropathy, AL-amyloidosis, L-chain disease

Received: 7 July 2020; Accepted: 8 September 2020

For citation: Fomina NV, Utkina EV. Clinical and morphological options of kidney damage in case of myeloma disease. *Pacific Medical Journal*. 2020;4:29–34. doi: 10.34215/1609-1175-2020-4-29-34

Corresponding author: Ekaterina V. Utkina, student, Kemerovo State Medical University (22 Voroshilova St., Kemerovo, 650056, Russian Federation); ORCID: 0000-0002-2000-3562 e-mail: goll1997.2011@mail.ru

Миеломная болезнь – множественная миелома (ММ), болезнь Рустицкого–Калера, генерализованная плазмцитоме – злокачественное новообразование системы В-лимфоцитов, характеризующееся неограниченной пролиферацией одного клона плазматических клеток, продуцирующих моноклональный иммуноглобулин и/или его легкие цепи. Заболевание характеризуется значительной цитогенетической, молекулярной и пролиферативной гетерогенностью и сопровождается гематологическими, инфекционными, костными, почечными и нередко – неврологическими осложнениями [1–6]. В 1978 г. R.A. Kule и его группа впервые ввели общий термин «моноклональная гаммопатия неопределенного значения» (monoclonal gammopathies of undetermined significance – MGUS), описывающий множество состояний, обусловленных секрецией патогенных иммуноглобулинов [7–9]. Риск прогрессируе-

ния моноклональной гаммопатии неопределенного значения в ММ составляет 1 % в год [9, 10].

Решающим моментом развития ММ считается хроническая антигенная стимуляция: нагрузка иммунной системы вирусными инфекциями или другими хроническими заболеваниями, токсическими агентами. Клинические особенности описываемой патологии в первую очередь связаны с перестройками в локусах генов тяжелой цепи иммуноглобулинов, хромосомными делециями, соматическими мутациями [1–3]. ММ считается одним из наиболее распространенных гемобластозов: среднегодовой показатель заболеваемости составляет 3–4 на 100 тыс. населения, доля в структуре онкогематологических болезней – 10–15 %, среди всех злокачественных новообразований – 1 % [1–4]. Наиболее часто ММ поражает представителей негроидной расы. С увеличением возраста растет

и заболеваемость: у лиц старше 70 лет она достигает 64,5 на 100 тыс. Выявить и заподозрить это заболевание не всегда легко, так как оно характеризуется обширной и малоспецифичной симптоматикой. Пациентов беспокоят слабость и недомогание, боли в костях, потеря веса за счет дистрофических изменений мышц, спонтанные переломы и скелетные деформации, пневмонии и др. Появление клинически значимых симптомов наблюдаются на 2–3-м году заболевания, а в отдельных случаях – спустя 6–10 лет [1–6, 11].

У всех пациентов с подозрением на ММ первоначально оценивают общее состояние по шкале ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group), позволяющей определить, как болезнь влияет на качество жизни. Проводят осмотр миндалин и полости рта, обязательно – пальпацию доступных групп периферических лимфатических узлов, печени и селезенки. Выполняют ряд стандартных лабораторных исследований: общий и биохимические анализы крови, коагулограмма, миелограмма [2–6, 12, 13]. Для постановки диагноза используют рентгенологическое исследование костей скелета, а при его неэффективности – компьютерную и магнитно-резонансную томографию. В первую очередь исследуют те костные структуры, где локализуется боль, и которые чаще всего вовлекаются в патологический процесс (плоские кости черепа, кости таза, грудину и ребра, позвонки, проксимальные эпифизы бедренных и плечевых костей). В 60 % случаев при ММ обнаруживаются единичные или множественные очаги остеолиза, диффузный остеопороз, патологические переломы. Изменения в костях черепа выглядят как своеобразные «пробойниковые» дефекты [1–4, 13]. Одно из наиболее частых клинических, морфологических и лабораторных проявлений ММ – поражение почек. Оно может быть первым или единственным симптомом заболевания и служит важнейшим негативным прогностическим фактором, уменьшающим

выживаемость пациентов. Тяжелое поражение почек в первую очередь обусловлено секрецией и экскрецией с мочой моноклональных легких цепей (белка Бенс–Джонса) с образованием белковых цилиндров в дистальном отделе нефрона, развитием тубулоинтерстициального воспаления и фиброза [1–6, 11].

Специфическим методом диагностики ММ считается проточная цитометрия с вычислением пролиферативного индекса плазматических клеток – доли плазмочитов, находящихся в S-фазе клеточного цикла. Определение содержания ангиогенных цитокинов, необходимое для оценки прогноза заболевания, используется на практике крайне редко [13]. В. Durie и S. Salmon разработали систему стадирования ММ на основе совокупности диагностических признаков, которых следует придерживаться при постановке диагноза (табл.).

В 2009 г. была создана международная группа по изучению повреждения почек при моноклональных гаммапатиях, которая тремя годами позже предложила применять термин «моноклональная гаммапатия почечного значения» или «моноклональная гаммапатия с почечными последствиями» для того, чтобы подчеркнуть патогенетическую роль парапротеинемии и вывести целый ряд состояний из разряда «доброкачественных моноклональных гаммапатий неопределенного значения» [14]. Это помогло выделить пациентов, у которых почечная недостаточность вторична по отношению к моноклональному иммуноглобулину, секретируемому злокачественным клоном плазмочитов, и сама по себе не считается заболеванием [9, 14].

Хроническая болезнь почек (ХБП) у больных ММ – вторая по частоте после инфекционных осложнений причина смерти [15]. К моменту обращения за медицинской помощью поражение почек регистрируется у половины таких пациентов [16]. Анализ 775 наблюдений ММ в странах северо-западной Европы показал,

Таблица

Стадии и диагностические признаки ММ [4]

Стадия	Признаки	Клеточная масса, $10^{12}/\text{м}^2$	Состояние функции почек
I	Совокупность признаков: ♦ уровень гемоглобина более 10 г/дл ♦ нормальный уровень кальция сыворотки крови ♦ рентгенологически нормальная структура костей или одиночный очаг поражения ♦ низкий уровень М-протеина: а) иммуноглобулин G менее 50 г/л б) иммуноглобулин A менее 30 г/л ♦ белок Бенс–Джонса менее 4 г/сутки	Менее 0,6	A – нормальная: креатинин сыворотки крови менее 170 мкмоль/л (2 г/дл)
II	Показатели, несоответствующие ни I, ни III стадиям	0,6–1,2	B – сниженная: креатинин сыворотки 170 мкмоль/л и более (2 г/дл и более)
III	Один или более из следующих признаков: ♦ уровень гемоглобина менее 8,5 г/дл ♦ повышенный уровень кальция сыворотки крови ♦ множественные поражения костей (более трех литических очагов) ♦ высокий уровень М-протеина: а) иммуноглобулин G более 70 г/л б) иммуноглобулин A более 50 г/л ♦ белок Бенс–Джонса более 12 г/сутки	Более 1,2	

что при установлении диагноза у 29 % пациентов определялась ХБП [15]. Оказалось, что 23,4 % пациентов начинали лечение именно у нефролога, так как у них при обращении отмечалось повышение уровня суточного креатинина [17].

Для обозначения поражения почек при ММ на практике наиболее часто используется обобщенный термин «миеломная нефропатия». Между тем поражение почек с позиций морфологии и патофизиологии здесь довольно разнообразно. При ММ патологические изменения могут наблюдаться в различных отделах нефрона: клубочке, тубулоинтерстиции и сосудистой сети. Поэтому выделяют следующие варианты поражения: миеломная тубулярная нефропатия – миеломная почка (50 % случаев), AL-амилоидоз почек (10–20 % случаев), болезнь легких/тяжелых цепей с поражением почек (5–10 % случаев). К редким вариантам, встречающимся не более чем в 5 % наблюдений, относят нефропатию при криоглобулинемии, синдром Фанкони взрослых, плазмоклеточную инфильтрацию почек и некоторые другие [1–5, 7, 11].

В основе почечной патологии при ММ лежит секреция опухолевыми плазмócитами большого количества моноклональных легких цепей κ и λ , попадающих в просвет канальцев почек через мультилигандный эндоцитарный рецепторный комплекс. Этот процесс сопровождается активацией ядерного фактора- κ B, митоген-активированных протеинкиназ и выбросом провоспалительных цитокинов, что ведет к интерстициальному воспалению, а затем – к фиброзу. В дистальных отделах канальцев легкие цепи соединяются с белком Тамма–Хорсфалла (уромодулином), в результате чего и формируются белковые цилиндры [1–4, 8, 16]. Из-за канальцевой обструкции их содержимое стремится в интерстиций. Протеолитические ферменты и метаболиты кислорода высвобождаются при взаимодействии белка Тамма–Хорсфалла с макрофагами и цитокинами (трансформирующим фактором роста- β , интерлейкином-4, фактором некроза опухоли- α), что обуславливает повреждение тканей [8, 9]. Все это приводит первоначально к образованию гиалиновых включений и дегенерации клеток, а впоследствии – к нарушению функции проксимальных канальцев, вызывая острое повреждение почек. В последующем (в течение 2–3 месяцев) развивается ХПБ, в конечном итоге требующая заместительной почечной терапии. Наиболее часто, в срок от нескольких месяцев до года, ХБП осложняет миеломную нефропатию. При AL-амилоидозе и болезни депозитов легких цепей (БДЛЦ) ХБП развивается не раньше, чем через 10 лет. Диализ требуется 5 % пациентов с патологией почек при ММ, но восстановление функции почек происходит не более чем в 15 % наблюдений [9, 12, 13].

Миеломная нефропатия

Миеломная нефропатия диагностируется на основании доказанной ММ, высокой концентрации моноклональных легких цепей в сыворотке крови и/

или моче, протеинурии и биопсии почек. Миеломная нефропатия характеризуется массивной протеинурией, которая имеет канальцевый характер, и отсутствием нефротического синдрома. В клинике не регистрируются артериальная гипертензия, микрогематурия и системные поражения [1–7, 9, 18–20]. Характерен высокий уровень секреции моноклональных легких цепей, который выявляют при исследовании сыворотки крови и мочи методами иммуноэлектрофореза и иммунофиксации. При электрофорезе сыворотки крови моноклональные легкие цепи (белок Бенс–Джонса) определяются у 80 %, а при иммунофиксации – у 93 % пациентов. При оценке концентрации свободных легких цепей κ и λ важно учитывать их соотношение. При почечной недостаточности рекомендуют считать нормальным диапазон значений «каппа/лямбда» 0,37–3,1, без почечной недостаточности – 0,26–1,65. При миеломной нефропатии легкие цепи определяются в одинаковой концентрации [1–5, 7, 9].

В нефробиоптатах на светооптическом уровне при окраске гематоксилином и эозином выявляют эозинофильные слепки канальцев с характерной многослойной структурой. Эти цилиндры окружены эпителиальными клетками, лимфоцитами, нейтрофилами, гигантскими клетками моноцитарной или макрофагальной природы, часто с включениями белковых фрагментов. Обнаруживаются атрофия канальцев и фиброз интерстиция (поражение клубочков не характерно). Реактив Шиффа (PAS-реакция) цилиндры не воспринимают. При иммуноморфологическом исследовании в них в зависимости от типа секреции обнаруживают фиксацию легких цепей каппа- или лямбда-типа [1–5, 7, 9].

AL-амилоидоз

AL-амилоидоз характеризуется нефротическим синдромом с клубочковым характером протеинурии и системными поражениями [1–5, 7, 9, 18–20]. Ему свойственен низкий уровень секреции моноклональных легких цепей λ . Артериальная гипертензия и микрогематурия не наблюдаются. При подозрении на AL-амилоидоз необходимо выполнить биопсию подкожной жировой клетчатки, слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта, костного мозга. Только при отрицательных результатах этих тестов назначают биопсию почки. Отложения амилоида отличаются от отложений других белковых агрегатов тем, что окрашиваются конго-красным (с характерным ярко-зеленым лучепреломлением в поляризованном свете) [19]. Этот метод считается золотым стандартом и используется для обнаружения амилоида уже более 50 лет. Осаждение моноклональных легких цепей (чаще λ) становится следствием взаимодействия между биофизическими и структурными компонентами самого амилоидного белка и окружающей среды (состояние «ткань–мишень»). При электронной микроскопии амилоидные фибриллы диаметром от 7 до 12 нм выглядят сплошными и случайно расположенными. Отложения

обычно находят в мезангии, интерстиции и стенках сосудов [1–3, 9, 20].

Болезнь депозитов легких цепей

БДЛЦ в 48–53 % случаев проявляется нефротическим синдромом и артериальной гипертензией [18–20]. Характерна протеинурия клубочкового или чаще смешанного характера и низкая секреция моноклональных легких цепей к. В общем анализе мочи обнаруживаются признаки микрогематурии [1–3, 5, 7, 9]. Диагноз нефропатии вследствие БДЛЦ устанавливают лишь на основании биопсии почки.

На ранних стадиях заболевания при световой микроскопии картина биоптата может казаться нормальной, на поздней стадии характерным морфологическим признаком считается нодулярный гломерулосклероз. Клубочки имеют узловатый вид за счет неравномерного увеличения объема мезангиального матрикса с различной степенью его клеточности. В базальных мембранах и мезангии обнаруживается гомогенный PAS-позитивный материал с мелкозернистой ультраструктурой, невоспринимающий конго-красный. Депозиты легких цепей в основном локализуются в базальной мембране канальцев и капилляров клубочков, в меньшей степени – в мезангиальном матриксе, стенках артерий и интерстиции. В ряде случаев клубочки могут выглядеть неизменными или отличаться незначительным расширением мезангия.

Наиболее информативным методом в диагностике БДЛЦ считается иммунофлуоресцентное исследование биоптата почки. Диагноз считают подтвержденным при обнаружении депозитов, линейно расположенных вдоль базальных мембран канальцев и/или клубочков, содержащих моноклональные легкие цепи одного типа (чаще к). Нередко подобные отложения выявляют и в других структурах нефрона: мезангии, интерстиции, сосудах. При электронной микроскопии они представляются гранулярными электронноплотными структурами. В клубочках депозиты локализуются преимущественно субэндотелиально, в канальцах – вдоль наружной поверхности базальной мембраны, обращенной к интерстицию [1–3, 9].

Иммунокомплексная нефропатия при криоглобулинемии

Криоглобулины – аномальные иммуноглобулины, которые могут присутствовать в крови при ряде заболевания. Они обладают способностью к преципитации при температуре менее 37 °C и формируют нерастворимые свертки в сосудах различных органов. Криопреципитацию обнаруживают путем холодного осаждения сыворотки крови, которую собирают и обрабатывают при температуре 37 °C. При ММ криоглобулинемии может быть моноклональной (I тип) и смешанной (II тип). Криоглобулины I типа построены из моноклонального иммуноглобулина, криоглобулины II типа – смесь моноклональных иммуноглобулинов класса М, связывающих поликлональные иммуноглобулины класса G.

Еще выделяют криоглобулины III типа представляют собой смесь поликлональных иммуноглобулинов М и G [4, 5, 7, 9, 18–24].

Криоглобулинемия I типа чаще проявляется повышением чувствительности к холоду (синдром Рейно, холодная крапивница). Первоначально низкотемпературное воздействие приводит к образованию микротромбов в сосудах, что ведет к акроцинозу, акро-некрозам и в 20–30 % случаев – к поражению почек. В единичных наблюдениях фиксируются случаи криокристаллоглобулинемии и так называемого гломерулонефрита с организованными микротрубочками депозитов моноклональных иммуноглобулинов (glomerulonephritis with organized microtubular monoclonal immunoglobulin deposits – GOMMID), который похож на один из вариантов иммунотактоидного гломерулонефрита. Его особенностью считается появление в клубочках микротубулярных фибрилл диаметром 32–50 нм, именуемых тактоидами и собранных в параллельные образования. Гломерулонефрит с микротрубочками и иммунотактоидный гломерулонефрит объединяет то, что криоглобулины в обоих случаях образуют организованные структуры – кристаллы в первой ситуации и полые микротрубочки – во второй [4, 5, 7, 9, 21–24].

При криоглобулинемии II типа патогенетическая основа поражения почек – иммунокомплексный васкулит. Она встречается крайне редко, потому что в образовании иммунных комплексов обычно принимает участие моноклональный иммуноглобулин М (ревматоидный фактор), аффинный к Fc-фрагменту поликлонального иммуноглобулина G. Развитие подобных нефропатий более характерно для макроглобулинемии Вальденстрема, других неходжкинских лимфом (с секрецией моноклонального иммуноглобулина М) и хронического вирусного гепатита С. Синдром Рейно, акроцианоз, холодная крапивница, пурпура, артралгия, периферическая нейропатия, поражение печени также могут наблюдаться при криоглобулинемии II типа. Как правило, обнаруживаются нефротический (реже нефритический) синдром и микрогематурия при невысоком уровне азотемии [4, 5, 7, 9].

Иммунотактоидный гломерулонефрит

Иммунотактоидный гломерулонефрит проявляется выраженной протеинурией и в 50 % случаев – нефротическим синдромом. У многих больных наблюдаются микрогематурия, артериальная гипертензия и нарушение функций почек (экскреторной, гомеостатической, метаболической). При световой микроскопии биоптата почки определяют мезангиокапиллярный, эндокапиллярный, мембранопротрофический и/или экстракапиллярный (серповидный) виды гломерулита. Иммунофлуоресцентная микроскопия выявляет зернистое окрашивание патогенного моноклонального иммуноглобулина в стенке капилляра и/или мезангии [4, 5, 7, 9, 21–24].

Приобретенный синдром Фанкони

Это редкое состояние при ММ, проявляющееся нарушением реабсорбционной способности проксимальных канальцев. При лабораторном исследовании обнаруживаются глюкозурия, аминоацидурия, гипOURИкемия, гипОфОсфатемия и метабОлический ацидоз. Установлено, что поражение почек вызывается неполностью расщепленными легкими цепями, которые откладываются в виде кристаллических включений в проксимальных канальцах. Более чем в 90 % случаев легкие цепи представлены каппа-типом. У многих пациентов заболевание протекает малосимптомно и неспецифично, поэтому часто диагноз устанавливают лишь при наличии протеинурии, гипокалиемии, канальцевого ацидоза, умеренной почечной недостаточности или необъяснимой гипOURИкемии. В клинической практике при синдроме Фанкони может регистрироваться полиурия с эпизодами дегидратации и острым почечным повреждением [3, 5, 7].

Плазмоклеточная инфильтрация почек

Плазмоклеточная инфильтрация – специфическое поражение ткани почек плазматическими клетками с развитием почечной недостаточности, которое наблюдается в терминальной стадии ММ или при ее агрессивном течении [3, 5, 7].

Заключение

Ранняя диагностика различных вариантов поражения почек при миеломной болезни позволяет при правильном лечении в некоторых случаях отсрочить появление ХБП. Развитие этого состояния у пациентов с ММ в первую очередь зависит от количества и качества секретируемых моноклональных легких цепей. Так, при миеломной нефропатии ХБП прогрессирует быстро, это происходит в первую очередь из-за высокой скорости секреции этих цепей иммуноглобулинов. В свою очередь при AL-амилоидозе и при БДЛЦ моноклональные легкие цепи секретируются в меньшем количестве и чаще в одном варианте – к или λ. При приобретенном синдроме Фанкони секретируются κ-цепи, которые устойчивы к протеолизу и системе мононуклеарных фагоцитов, что способствует накоплению их в проксимальных канальцах [1–5, 7, 9].

Морфологические варианты поражения почек при ММ ставят перед клиницистом вопросы: имеет ли значение для выбора терапии и прогноза морфологический субстрат почечной дисфункции, и в каких случаях нужна биопсия почки? С одной стороны, установление конкретной причины почечной недостаточности возможно только на основании биопсийного исследования, особенно при развитии нефротического синдрома, который может быть связан с целым рядом причин, включая побочные эффекты ряда препаратов. Многие специалисты считают, что у одного больного может одновременно возникать более одного типа поражения почек, и постановка однозначного морфологического диагноза имеет субъективный характер.

С другой стороны, более чем в 60 % случаев почечная недостаточность связана с миеломной нефропатией (очевидно, при высокой экскреции белка Бенс-Джонса). Наиболее распространенными гломерулопатиями (около 20 % случаев) при ММ, приводящими к нефротическому уровню протеинурии, считаются AL-амилоидоз и БДЛЦ. Учитывая их системный характер, подтвердить один из вариантов депонирования легких цепей можно при гистологическом и иммуногистохимическом исследовании биоптатов подкожной жировой клетчатки, десны, прямой кишки или сосуда, удаленного при формировании сосудистой фистулы [1–7, 9, 19, 20]. Иногда полезной может оказаться окраска конго-красным трепанобиоптата подвздошной кости. Биопсия же почки, особенно при AL-амилоидозе с его специфическим поражением сосудов, может приводить к серьезным кровотечениям. Даже у пациентов, нестрадающих заболеваниями крови, биопсия почек в 10 % случаев сопровождается геморрагическими осложнениями [11].

Таким образом, в биопсии почки при ММ нуждаются не более 20 % пациентов. Поэтому необходимость ее выполнения должна быть всесторонне оценена. Гистологическое исследование ткани почки может помочь только в выявлении редких форм поражения, что имеет некоторое прогностическое значение, но в подавляющем большинстве случаев не влияет на тактику терапии. Помимо основной причины почечной недостаточности, связанной со структурно-функциональными изменениями почек, можно выделить и провоцирующие ХБП факторы: электролитные нарушения (гиперкалиемия, гиперкальциемия), дегидратация, гиперурикемия, тяжелые инфекции, прием нефротоксических лекарственных препаратов. Практически все специалисты, занимающиеся лечением ММ, считают, что ХБП у этой группы пациентов – малообратимое патологическое состояние. При ММ в 25 % наблюдений возможно развитие потенциально обратимого острого почечного повреждения, в том числе на фоне ХБП [11].

Однако наличие почечной недостаточности на любой стадии заболевания создает целый ряд проблем. Наиболее серьезными среди них считаются проблема выбора химиотерапии (класс, доза препарата) и проблема сопутствующей терапии. Пациенты с ММ и тяжелым острым повреждением почек часто исключаются из клинических исследований, в связи с этим прогноз заболевания в данной ситуации до сих пор точно не определен. Предпочтительной схемы химиотерапии для стабилизации и улучшения функции почек при ММ по сути не разработано. По данным некоторых авторов, и результаты почечной трансплантации у таких больных чаще всего неудачны, так как через несколько лет происходит рецидив поражения заболевания [25]. Эффективность заместительной почечной терапии зависит от ответа на химиотерапию [26]. Для улучшения прогноза жизни таких пациентов необходимо их совместное ведение врачами гематологами и нефрологами.

Конфликт интересов: авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источник финансирования: авторы заявляют о финансировании работы из собственных средств.

Литература / References

1. Поп В.П., Рукавицын О.А. Множественная миелома и родственные ей заболевания. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016. [Pop VP, Rukavitsyn OA. *Multiple myeloma and related diseases*. Moscow: GEOTAR-Media; 2016 (In Russ).]
2. Шилова Е.М., Смирнова А.В., Козловская Н.Л. Нефрология. Клинические рекомендации. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016. [Shilova EM, Smirnova AV, Kozlovskaya NL. *Nephrology. Clinical recommendations*. Moscow: GEOTAR-Media; 2016 (In Russ).]
3. Румянцева А.Г., Масчана А.А., Жуковская Е.В. Клинические рекомендации. Детская гематология. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015. [Rumyantseva AG, Maschan AA, Zhukovskaya EV. *Clinical recommendations. Children's hematology*. Moscow: GEOTAR-Media; 2015 (In Russ).]
4. Андреева Н.Е., Балакирева Т.В. Парапротеинемические гемобласты: множественная миелома, макроглобулинемия Вальденстрема, болезни тяжелых цепей. Воробьев А.И. Руководство по гематологии. Тверь: Триада, 2003:6–23 [Andreeva NE, Balakireva TV. Paraproteinemic hemoblastoses: Multiple myeloma, Waldenstrom macroglobulinemia, heavy chain diseases. Vorobyov AI. *Manual on Hematology*. Tver: Triada; 2003:6–23 (In Russ).]
5. Ребров Б.А., Бондарева Е.А. Клинико-патогенетические подходы к диагностике миеломной нефропатии (обзор литературы). Украинский журнал нефрологии та діалізу. 2009;4:41–7 [Rebrov BA, Bondareva EA. Clinico-pathogenetic approaches to diagnostics by myeloma nephropathy (literature review). *Ukrainian Journal of Nephrology and Dialysis*. 2009;4:41–7 (In Russ).]
6. Обрезан А.Г., Стрельников А.А., Богданов А.Н., Новицкий А.В., Максимов А.А., Печенгская А.В. Миеломная болезнь: трудности диагностики (случай из практики). Медицина. XXI век. 2007;8:54–8. [Obreza AG, Strelnikov AA, Bogdanov AN, Novitsky AV, Maksimov AA, Pechengskaya AV. Myeloma: Diagnostic difficulties (Case from practice). *Medicine. XXI century*. 2007;8:54–8 (In Russ).]
7. Козловская Л.В., Рамеев В.В., Когарко И.Н., Гордовская Н.Б., Чеботарева Н.В., Андросова Т.В. и др. Поражения почек, ассоциированные с моноклональной гаммапатией неопределенного значения: клинические формы, механизмы развития, подходы к лечению. Клиническая медицина. 2016;94(12):892–901. [Kozlovskaya LV, Rameev VV, Kogarko IN, Gordovskaya NB, Chebotareva NV, Androsova TV, et al. Renal lesions associated with monoclonal gammopathies of undetermined significance: Clinical forms, mechanisms of development, approaches to treatment. *Klinicheskaya meditsina*. 2016;94(12):892–901 (In Russ).]
8. Jain A, Haynes R, Kothari J, Khera A, Soares M, Ramasamy K. Pathophysiology and management of monoclonal gammopathy of renal significance. *Blood Adv*. 2019;3(15):2409–23.
9. Hogan JJ, Alexander MP, Leung N. Dysproteinemia and the kidney: Core Curriculum 2019. *Am J Kidney Dis*. 2019;74(6):822–36.
10. Kyle RA, Durie BG, Rajkumar SV, Landgren O, Blade J, Merlini G, et al. International Myeloma Working Group. Monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS) and smoldering (asymptomatic) multiple myeloma: IMWG consensus perspectives risk factors for progression and guidelines for monitoring and management. *Leukemia*. 2010;24(6):1121–7.
11. Рыжко В.В., Бирюкова Л.С., Чавынчак Р.Б., Клодзинский А.А. Почечная недостаточность при множественной миеломе. Обзор литературы и собственные данные. Клиническая онкогематология. 2009;2(4):316–26. [Ryzhko VV, Biryukova LS, Chavynchak RB, Klodzinsky AA. Multiple myeloma with renal failure: Review of literature and own data. *Clinical Oncohematology*. 2009;2(4):316–26 (In Russ).]
12. Irish AB, Winearls CG, Littlewood T. Presentation and survival of patients with severe renal failure and myeloma. *QJM*. 1997;90(12):773–80.
13. Wu CK, Yang AH, Lai HC, Lin BS. Combined proximal tubulopathy, crystal-storing histiocytosis, and cast nephropathy in a patient with light chain multiple myeloma. *BMC Nephrol*. 2017;18(1):170.
14. Leung N, Bridoux F, Hutchison CA, Nasr SH, Cockwell P, Fermand JP, et al. International Kidney and Monoclonal Gammopathy Research Group. Monoclonal gammopathy of renal significance: when MGUS is no longer undetermined or insignificant. *Blood*. 2012;120(22):4292–5.
15. Haynes RJ, Read S, Collins GP, Darby SC, Winearls CG. Presentation and survival of patients with severe acute kidney injury and multiple myeloma: A 20-year experience from a single centre. *Nephrol Dial Transplant*. 2010;25(2):419–26.
16. Knudsen LM, Hjorth M, Hippe E. Renal failure in multiple myeloma: reversibility and impact on the prognosis. Nordic Myeloma Study Group. *Eur J Haematol*. 2000;65(3):175–81.
17. Chan DT, Craig K, Donovan K, Phillips A. Myeloma renal disease: Presentation and outcome. *Nephron Clin Pract*. 2006;104(3):c126–31.
18. Nasr SH, Valeri AM, Sethi S, Fidler ME, Cornell LD, Gertz MA, et al. Clinicopathologic correlations in multiple myeloma: A case series of 190 patients with kidney biopsies. *Am J Kidney Dis*. 2012;59(6):786–94.
19. Yata T, Miwa T, Araki K, Kida T, Toyooka K, Nishino I, Tatsumi C. A case of systemic AL amyloidosis diagnosed on muscle biopsy. *Rinsho Shinkeigaku*. 2019;60(1):60–3.
20. Blancas-Mejía LM, Ramirez-Alvarado M. Systemic amyloidoses. *Annu Rev Biochem*. 2013;82:745–74.
21. Audard V, Georges B, Vanhille P, Toly C, Derouge B, Fakhouri F, et al. Renal lesions associated with IgM-secreting monoclonal proliferations: revisiting the disease spectrum. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2008;3(5):1339–49.
22. Néel A, Perrin F, Decaux O, Dejoie T, Tessoulin B, Halliez M, Mahé B, et al. Long-term outcome of monoclonal (type 1) cryoglobulinemia. *Am J Hematol*. 2014;89(2):156–61.
23. Amaador K, Peeters H, Minnema MC, Nguyen TQ, Dendooven A, Vos JMI, et al. Monoclonal gammopathy of renal significance (MGRS) histopathologic classification, diagnostic workup, and therapeutic options. *Neth J Med*. 2019;77(7):243–54.
24. 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.
25. Sayed RH, Wechalekar AD, Gilbertson JA, Bass P, Mahmood S, Sachchithanatham S, et al. Natural history and outcome of light chain deposition disease. *Blood*. 2015;126(26):2805–10.
26. Abbott KC, Agodoa LY. Multiple myeloma and light chain-associated nephropathy at end-stage renal disease in the United States: Patient characteristics and survival. *Clin Nephrol*. 2001;56(3):207–10.