

DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2025-20-4-99-107>



Поражение почек у пациентов с множественной миеломой, ассоциированное с болезнью депозитов легких цепей, С3-гломерулопатией

А.В. Попова, М.В. Соловьев, Н.К. Арутюнян, М.В. Соловьева, И.Г. Рехтина, Л.П. Менделеева

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Минздрава России; Россия, 125167 Москва, Новый Зыковский пр-д, 4

Контакты: Анастасия Валерьевна Попова nastyia199popova@mail.ru

Введение. Нарушение функции почек – частое проявление множественной миеломы (ММ). Поражение почек наиболее часто ассоциировано с каст-нефропатией, однако наряду с этим встречаются и более редкие формы, такие как болезнь депозитов легких цепей (БДЛЦ) и С3-гломерулопатия (С3-ГП). По данным ряда исследований, пациенты с данными формами поражения почек характеризуются более частым развитием терминальной почечной недостаточности и отличаются худшим прогнозом в отношении восстановления функции органа.

Цель исследования – оценить эффективность индукционной терапии таргетными препаратами с последующей консолидацией высокодозным мелфаланом и аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток (ауто-ТГСК) у пациентов с ММ и нефропатией, ассоциированной с БДЛЦ и С3-ГП.

Материалы и методы. Ретроспективно проанализированы медицинские данные 3 пациентов с ММ и нефропатией, обусловленной БДЛЦ (2 случая) и С3-ГП (1 случай), получивших курсы индукционной терапии с последующей ауто-ТГСК.

Результаты. В дебюте заболевания нарушение функции почек со снижением скорости клубочковой фильтрации выявлено у всех 3 пациентов, в 1 случае – анурия. Заместительная почечная терапия проводилась всем больным. После индукции полная гематологическая ремиссия достигнута у 2 пациентов, очень хорошая частичная ремиссия – у 1 больного ММ в сочетании с С3-ГП. В 2 случаях из 3 прекращены сеансы заместительной почечной терапии. На 100-й день после ауто-ТГСК у 2 пациентов с БДЛЦ сохранялась полная гематологическая ремиссия, при С3-ГП – углубление ответа до строгой полной ремиссии. У всех пациентов достигнут почечный ответ, потребность в заместительной почечной терапии отсутствовала. При длительном наблюдении (23–82 мес) 1 пациент сохранил достигнутый эффект, у 2 больных выявлен рецидив заболевания на сроках 2,5 и 2 года после ауто-ТГСК.

Заключение. Пациенты с ММ и нефропатией, ассоциированной с БДЛЦ или С3-ГП, характеризуются тяжелыми нарушениями функции почек, зачастую с потребностью в заместительной почечной терапии, что диктует необходимость более тщательного обследования больных при отсутствии типичных признаков каст-нефропатии. Комплексная терапия с применением ауто-ТГСК у молодых, соматически сохраненных пациентов с ММ при нефропатии, ассоциированной с БДЛЦ и С3-ГП, позволяет добиться глубокого гематологического ответа, приводит к улучшению функции почек.

Ключевые слова: множественная миелома, нефропатия, болезнь депозитов легких цепей, С3-гломерулопатия, терминальная почечная недостаточность, аутологичная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток

Для цитирования: Попова А.В., Соловьев М.В., Арутюнян Н.К. и др. Поражение почек у пациентов с множественной миеломой, ассоциированное с болезнью депозитов легких цепей, С3-гломерулопатией. Онкогематология 2025;20(4): 99–107.

DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2025-20-4-99-107>

Kidney damage in patients with multiple myeloma associated with light chain deposition disease and C3 glomerulopathy

A. V. Popova, M. V. Solovjev, N. K. Arutyunyan, M. V. Soloveva, I. G. Rekhtina, L. P. Mendeleeva

National Medical Research Center for Hematology, Ministry of Health of Russia; 4 Novyy Zykovskiy Proezd, Moscow 125167, Russia

Contacts: Anastasia Valerevna Popova nastyia199popova@mail.ru

Background. Kidney dysfunction is a common manifestation of multiple myeloma (MM). Kidney damage in MM is most often associated with cast nephropathy; however, rarer forms such as light chain deposition disease (LCDD) and

C3 glomerulopathy (C3 GP) also occur. According to several studies, patients with these forms of kidney damage more frequently develop end-stage renal disease and have a worse prognosis for kidney function recovery.

Aim. To evaluate the efficacy of induction therapy with targeted drugs followed by consolidation with high-dose melphalan and autologous hematopoietic stem cell transplantation (auto-HSCT) in patients with MM and nephropathy associated with LCDD and C3 GP.

Materials and methods. Medical data from 3 patients with MM and nephropathy caused by LCDD (2 cases) and C3 GP (1 case) who received induction therapy followed by auto-HSCT were retrospectively analyzed.

Results. At disease onset, impaired kidney function with reduced glomerular filtration rate was detected in all 3 patients; 1 case presented with anuria. All patients received renal replacement therapy. After induction, complete hematologic response was achieved in 2 patients and very good partial response in 1 patient with MM and C3 GP. Renal replacement therapy was discontinued in 2 out of 3 cases. On the 100th day after auto-HSCT, hematologic complete response persisted in 2 patients with LCDD; in the C3 GP case, the response deepened to stringent complete response. All patients achieved renal response, with no need for renal replacement therapy. During long-term follow-up (23–82 months), 1 patient maintained the achieved response, while 2 patients relapsed at 2.5 and 2 years post-auto-HSCT, respectively.

Conclusion. Multiple myeloma patients with LCDD- or C3 GP-associated nephropathy exhibit severe kidney dysfunction, often requiring renal replacement therapy, necessitating thorough evaluation in the absence of typical cast nephropathy features. Comprehensive therapy including auto-HSCT in young, fit MM patients with LCDD- or C3 GP-associated nephropathy enables deep hematologic response and improves renal function.

Keywords: multiple myeloma, nephropathy, light chain deposition disease, C3 glomerulopathy, end-stage renal disease, autologous hematopoietic stem cell transplantation

For citation: Popova A.V., Solovov M.V., Arutyunyan N.K. et al. Kidney damage in patients with multiple myeloma associated with light chain deposition disease and C3 glomerulopathy. *Onkogematologiya = Oncohematology* 2025;20(4): 99–107. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2025-20-4-99-107>

Введение

Множественная миелома (ММ) – В-клеточная злокачественная опухоль, морфологическим субстратом которой являются плазматические клетки, продуцирующие моноклональный иммуноглобулин [1].

Клинические симптомы заболевания разнообразны. Нарушение функции почек, часто являющееся начальным проявлением ММ, определяется в 20–50 % случаев, при этом 10 % пациентов нуждаются в заместительной почечной терапии (ЗПТ) [2–4]. В структуре поражений почек при этом заболевании наиболее частыми причинами являются каст-нефропатия (40–63 % случаев), болезнь депозитов легких цепей (БДЛЦ) (20–25 %), амилоидоз (15–35 %). Наряду с этим встречаются более редкие формы, к которым относят криоглобулинемический гломерулонефрит, проксимальную тубулопатию (синдром Фанкони), кристаллический гистиоцитоз, иммунотактоидную нефропатию, фибриллярный гломерулонефрит и др. Также встречаются сочетания разных вариантов нефропатий [5, 6].

Разный характер морфологических изменений в почках оказывает влияние на клиническое течение ММ, почечные исходы. Так, при своевременной диагностике и адекватной терапии почечная дисфункция, ассоциированная с каст-нефропатией, может быть потенциально обратима. В то же время при нефропатии, ассоциированной с БДЛЦ, AL-амилоидозом и другими формами, почечные исходы гораздо хуже: необратимое угнетение функции почек с развитием терминальной почечной недостаточности (ТПН) и потребностью в ЗПТ [7].

Болезнь депозитов легких цепей характеризуется отложением неамилоидных моноклональных легких цепей иммуноглобулинов (преимущественно κ-типа) вдоль базальных мембран в почках, печени, сердце, легких [8]. Нарушение функции почек, происходящее во время процесса фильтрации плазмы, связано с прогрессирующим накоплением свободных легких цепей (СЛЦ) иммуноглобулинов в почечных канальцах, клубочках, интерстиции, сосудах [8]. У большинства пациентов с БДЛЦ выявляются клубочковая протеинурия, микрогематурия, нефротический синдром и быстрое ухудшение почечной функции вплоть до ТПН. Среднее время до развития ТПН составляет 2,7 года, при этом 5-летняя выживаемость без ТПН – 37 % [8].

Морфологическим проявлением БДЛЦ при световой микроскопии наиболее часто является нодулярный гломерулосклероз с утолщением или без утолщения базальной мембраны клубочка. Дополнительно могут быть обнаружены расширение мезангиального матрикса, утолщение базальной мембраны и атрофия канальцев [9]. При иммунофлуоресцентном исследовании биоптата почки выявляются линейные отложения эозинофильных, окрашивающихся периодической кислотой Шиффа СЛЦ иммуноглобулинов вдоль базальной мембраны канальцев [9]. Отложения преобладают вокруг дистальных канальцев, петель Генле (95 % случаев), базальных мембран клубочков (82 %), сосудистой стенки (63 %), по периферии мезангиальных узелков (40 %) [9]. Депозиты СЛЦ можно обнаружить и при электронной микроскопии в виде неорганизованных отложений гранулярного характера вдоль

базальной мембраны клубочка (74 %), внешней части базальной мембраны канальцев (56 %) и сосудистой стенки (34 %) [8].

Болезнь депозитов легких цепей характеризуется неблагоприятным прогнозом [10–13]. В ретроспективное исследование экспертами клиники Майо включен 51 пациент с БДЛЦ в возрасте 22–83 лет (медиана – 55 лет). Средняя концентрация креатинина в сыворотке крови на момент биопсии почки составляла 344,8 (80–875) мкмоль/л. Почечная недостаточность, определяемая по концентрации креатинина >106 мкмоль/л (>1,2 мг/дл), при диагностике выявлена у 97 % исследуемых. Процедуры ЗПТ на момент верификации диагноза требовались 16 % пациентов. В 56 % случаев проводили противомиеломную или иммуносупрессивную терапию, в 31 % случаев – аутологичную трансплантацию гемопоэтических стволовых клеток (ауто-ТГСК) без предшествующей терапии; не получали терапию 13 % пациентов. После лечения чуть более половины (58 %) пациентов достигли стабилизации или улучшения почечной функции, ухудшение функции почек зафиксировано у 4 % пациентов, развитие ТПН выявлено более чем в трети (38 %) случаев за 34 мес наблюдения (медиана 6 мес). Трансплантация почки выполнена 3 пациентам с ТПН. Смертельный исход констатирован у 31 % пациентов в среднем в течение 20 мес наблюдения [10].

Для лечения БДЛЦ применяются комбинации препаратов, включающие ингибиторы протеасом, иммуномодуляторы, алкилирующие агенты, глюкокортикоиды с возможностью выполнения терапии высокодозным мелфаланом с ауто-ТГСК у соматически сохраненных больных [14]. Применение ингибиторов протеасом, таких как бортезомиб, демонстрирует быстрое достижение гематологического ответа при значительном снижении содержания СЛЦ иммуноглобулинов в сыворотке крови и/или моче в небольших сериях наблюдений [14, 15]. Бортезомиб позволяет увеличить скорость достижения гематологического ответа, значительно снизить протеинурию и улучшить функцию почек перед ауто-ТГСК [14]. Эффект терапии высокодозным мелфаланом с ауто-ТГСК у больных БДЛЦ заключается в возможности достижения глубокого гематологического ответа, значительном улучшении функции почек [16, 17].

Одной из наиболее крупных работ по изучению результатов ауто-ТГСК у пациентов с БДЛЦ является ретроспективное многоцентровое исследование L. Garderet и соавт., в котором проанализированы отдаленные результаты ауто-ТГСК у 51 пациента. Медиана возраста больных на момент выполнения ауто-ТГСК составила 55 (49–61) лет. БДЛЦ в 62 % случаев сочеталась с ММ, в 8 % – с тлеющей миеломой, в 30 % – с моноклональной гаммапатией. На момент диагностики у всех пациентов выявлены нарушения функции почек: медиана концентрации креатинина составила 233 мкмоль/л, медиана скорости клубочко-

вой фильтрации (СКФ) – 44 мл/мин, ЗПТ выполнялась в 53 % случаев. Индукционная терапия проводилась 95 % пациентов, при этом в 89 % случаев применялись бортезомибсодержащие схемы (комбинация бортезомиба с иммуномодуляторами, алкилаторами и дексаметазоном); реже использовались комбинации алкилирующих агентов, иммуномодуляторов с дексаметазоном (2 %), винкристин, адриабластин, дексаметазон (VAD) – 2 % и монотерапия дексаметазоном – 2 %. В 4 случаях выполнялись 2 линии индукционной терапии. После этапа индукции отмечено снижение частоты проводимых сеансов ЗПТ до 45 %. Гематологическая полная ремиссия (ПР) достигнута у 12 % пациентов, очень хорошая частичная ремиссия (ОХЧР) – у 29 %, частичная ремиссия (ЧР) – у 31 %, стабилизация – у 16 %, прогрессирование – у 6 %. На 100-й день после ауто-ТГСК частота ПР составила 43,6 %, ОХЧР – 23,1 %, ЧР – 33,3 %. Стабилизация констатирована в 28 % случаев, у 3 пациентов выявлено прогрессирование заболевания. Улучшение почечной функции наблюдалось у 11 % пациентов: полный ответ – в 4 % случаев, минимальный ответ – в 7 %. Результаты анализа показателей выживаемости продемонстрировали 6-летнюю общую выживаемость 88 % (95 % доверительный интервал 78–98), 6-летнюю выживаемость без прогрессирования – 44 % (95 % доверительный интервал 28–60 %) [17].

Повреждение почек в ряде случаев обусловлено и С3-гломерулопатией (С3-ГП), которая может сочетаться с ММ, моноклональной гаммапатией. Это крайне редкое заболевание, возникающее в результате отложения в клубочках почек компонента С3, сопровождающееся гиперактивацией каскада альтернативного пути комплемента [18].

Почечная дисфункция при С3-ГП может варьировать от бессимптомной гематурии и протеинурии с сохраненной функцией почек до нефротического или острого нефритического синдрома с фульминантным течением и быстрым развитием ТПН [19, 20]. Ведущим проявлением является сочетание гематурии и протеинурии при сохраненной СКФ [21]. Ряд авторов описывают дебют С3-ГП со значимым снижением СКФ [22, 23].

В 2013 г. опубликованы данные международного консенсуса, касающиеся основных диагностических методов и критериев выявления С3-ГП [21].

При световой микроскопии наиболее часто встречающийся паттерн – мембранопрлиферативный гломерулонефрит, но могут выявляться и такие варианты, как диффузный пролиферативный гломерулонефрит, гломерулонефрит с полулуниями и мезангиопрлиферативный гломерулонефрит. В редких случаях при световой микроскопии изменения могут не обнаруживаться [20, 23, 24]. При иммунофлуоресцентном исследовании выявляется доминирование свечения С3-компонента комплемента: интенсивность свечения С3 должна быть на 2 и более порядков выше, чем любого другого иммунореактанта [22].

Генетическая диагностика проводится не только в целях установления или подтверждения диагноза, но и для стратификации пациентов по потенциальному ответу на терапию. К наиболее частым относят перестройки генов, кодирующих такие факторы, как *H, I, B, CFHR5, C3* и диацилглицеролкиназа *ε*, при этом наиболее патогенными являются мутации в *C3* и *CFHR* [22].

В качестве дополнительного диагностического критерия используется определение концентрации компонентов комплемента в крови. У большинства пациентов выявляется снижение *C3*-компонента при нормальной концентрации *C4*-компонента. Однако нормальные значения компонентов комплемента не исключают наличия *C3*-ГП [23].

В большинстве исследований описываются неблагоприятные отдаленные исходы у пациентов с *C3*-ГП и частое прогрессирование почечной дисфункции до ТПН [22, 24–27]. Так, у трети пациентов на момент верификации диагноза выявляется протеинурия нефротического диапазона и/или почечная недостаточность. При этом у 40 % пациентов развивается ТПН в течение 4–8 лет после установления диагноза [25].

Вопрос о лечении таких пациентов остается открытым, поскольку существующие подходы к лечению многообразны, при этом почечные исходы неудовлетворительны [28–33]. Опубликованы сообщения о том, что противомиеломная терапия имеет преимущество в частоте достижения почечного ответа, длительности выживаемости без ТПН по сравнению с другими вариантами лечения [32]. В мировой литературе существуют единичные публикации, посвященные оценке результатов лечения пациентов с ММ и поражением почек, обусловленным *C3*-ГП. В них отмечается, что ауто-ТГСК позволяет достичь глубокого гематологического и почечного ответа [34, 35].

Так, М. Hamzi и соавт. опубликовали данные клинического наблюдения 32-летнего пациента с ММ, у которого при морфологическом и иммунофлуоресцентном исследовании нефробиоптата выявлена *C3*-ГП. В дебюте заболевания отмечалось выраженное нарушение функции почек: концентрация креатинина 398 мкмоль/л, суточная протеинурия нефротического значения (10 г/сут), гипоальбуминемия до 30 г/л. После исключения ревматологических, инфекционных причин поражения почек выявлена ММ на основании обнаружения 90 % плазматических клеток в миелограмме, наличия CRAB-синдрома (гиперкальциемия до 13,3 мг/дл, анемия (уровень гемоглобина до 82 г/л), почечная недостаточность, очаги остеодеструкции по данным компьютерной томографии костей скелета). Дополнительно проведены иммунологические исследования: выявлено снижение концентрации *C3*-компонента комплемента до 0,55 г/л при нормальной концентрации *C4*-компонента. Выполнена биопсия почки, выявлен мембранопрлиферативный гломерулонефрит с изолированными отложениями *C3*-компо-

нента, что позволило установить причину почечного повреждения, вызванного *C3*-ГП. После проведенного индукционного лечения по схеме талидомид + циклофосфамид + дексаметазон в течение 9 мес отмечены снижение азотемии, нормализация концентрации *C3*-компонента в крови к 6 мес лечения. После завершения индукционного этапа выполнена ауто-ТГСК. На сроке 12 мес после ауто-ТГСК достигнута гематологическая ПР, констатированы дальнейшее улучшение почечной функции, регресс нефротического синдрома [35].

Таким образом, помимо наиболее часто встречающейся каст-нефропатии, вариантами поражения почек при ММ могут быть такие редкие формы, как БДЛЦ, *C3*-ГП. При данных формах поражения почек чаще отмечается тяжелая почечная недостаточность, зачастую с формированием ТПН и потребностью в сеансах ЗПТ. При этом почечный ответ на терапию неоднозначен. При БДЛЦ курсы индукционной терапии с ауто-ТГСК могут способствовать предотвращению развития ТПН и улучшению почечной функции. Эффективность терапии пациентов с ММ и поражением почек, ассоциированным с *C3*-ГП, мало изучена в силу редкости патологии. Единичные сообщения о результатах лечения пациентов с ММ и нефропатией, ассоциированной с *C3*-ГП, позволяют предположить, что включение ауто-ТГСК как метода консолидации в программную терапию может приводить к достижению глубокого гематологического и почечного ответа.

Цель исследования — оценить эффективность индукционной терапии таргетными препаратами с последующей консолидацией высокодозным мелфаланом и ауто-ТГСК у пациентов с ММ и нефропатией, ассоциированной с БДЛЦ и *C3*-ГП.

Материалы и методы

Ретроспективно проанализированы медицинские карты 687 пациентов с плазмноклеточными опухолями, получавших лечение и наблюдавшихся в отделе химиотерапии парапротеинемических гемобластозов НМИЦ гематологии в период 2001–2023 гг. В 2 случаях диагностирована ММ в сочетании с БДЛЦ, в 1 случае — ММ в сочетании с *C3*-ГП. Каждому больному выполнены пункция костного мозга с цитологическим исследованием, трепанобиопсия с гистологическим исследованием биоптата, рентгенологическое исследование костей скелета (компьютерная томография или рентгенография), иммунохимическое исследование крови и мочи, определение содержания СЛЦ иммуноглобулинов в крови. Во всех случаях проведена оценка почечной функции, включавшая определение концентрации креатинина, расчет СКФ по формуле СКД-ЕРІ, определение суточной протеинурии.

Диагноз БДЛЦ подтвержден гистологическим и иммунофлуоресцентным исследованиями биоптата почки в каждом случае при исключении признаков каст-нефропатии. Пациенту 1 биопсия почки выполнена после

проведения 1 курса противомиеломной терапии ввиду прогрессивно нарастающей азотемии, развития анурии, выявления высокого уровня секреции СЛЦ к. В случае 2 нефробиопсия проведена для уточнения генеза почечной недостаточности ввиду стремительного повышения азотемии и развития ТПН в течение 2 мес с момента дебюта заболевания.

Верификацию С3-ГП проводили с помощью гистологического и гистохимического исследований нефробиоптата, а также иммунологического исследования крови. Биопсия почки пациенту 3 выполнена после 2 курсов противомиеломной терапии в связи с отсутствием почечного ответа.

В 2 случаях проведена индукционная терапия по схеме бортезомиб + циклофосфамид + дексаметазон (VCD), у 1 пациента применена схема, включающая как бортезомиб, так и леналидомид (VRd). Процедуру мобилизации CD34⁺-клеток проводили по схеме гранулоцитарного колониестимулирующего фактора (10 мкг/кг/сут) у 2 пациентов, в 1 случае (пациент 1) использована схема циклофосфамид 2 г/м² + гранулоцитарный колониестимулирующий фактор (5 мкг/кг/сут). Медиана количества заготовленных CD34⁺-клеток составила 5,5 (2,97–6,9) млн/кг. Предтрансплантационное кондиционирование проводили мелфаланом в дозе 140 мг/м² (пациенты 1, 3) или 200 мг/м² (пациент 2). Оценку гематологического и почечного ответа проводили на момент завершения индукционной терапии, на 100-й день после ауто-ТГСК и при дальнейшем наблюдении каждые 3–4 мес.

Результаты

Проанализированы результаты лечения 2 пациентов с ММ в сочетании с БДЛЦ и 1 пациента с ММ в сочетании с С3-ГП в возрасте 34, 42 и 52 лет соответственно. Характеристика пациентов в дебюте заболевания представлена в табл. 1.

Причиной обращения к врачу в каждом случае явилось нарушение функции почек. В случае 1 выявлена анурия. Всем пациентам проводилась ЗПТ с частотой 3 раза в неделю. У всех больных присутствовала гиперазотемия: концентрация креатинина 800–948 мкмоль/л; СКФ 4–7 мл/мин.

При гистологическом и иммунофлуоресцентном исследовании биоптата почки во всех случаях БДЛЦ выявлен узелковый гломерулосклероз. Вдоль базальных мембран отмечено отложение СЛЦ иммуноглобулинов. Признаки каст-нефропатии не обнаружены ни в одном образце. При исследовании нефробиоптата при С3-ГП выявлен мембранопрлиферативный гломерулонефрит с изолированными отложениями С3-компонента комплемента. По результатам иммунологического исследования крови дополнительно зафиксировано снижение концентрации С3-компонента комплемента.

Множественная миелома верифицирована у 3 больных в соответствии с критериями Международной

группы по изучению миеломы (2014): наличие плазматических клеток в костном мозге в дебюте 12,8–58 %, распространенный остеодеструктивный процесс во всех случаях. При гистологическом исследовании трепанобиоптата в 2 случаях (пациенты 2, 3) выявлена гиперклеточность костного мозга за счет инфильтрации зрелыми плазматическими клетками.

Характеристика гематологического и почечного ответа на разных этапах лечения представлена в табл. 2.

После индукционной терапии частота общего гематологического ответа составила 100 %: больные ММ и БДЛЦ достигли ПР, пациент с ММ и С3-ГП – ОХЧР. В 2 случаях нивелирована потребность в ЗПТ: у пациента 1 после 4 курсов VCD сеансы ЗПТ проводились с частотой 2 раза в неделю, после 9 курсов – 1 раз в неделю с последующей отменой; пациенту 3 ЗПТ прекращена после 3 курсов VRd.

После проведения процедуры мобилизации и сбора стволовых кроветворных клеток всем больным выполнена ауто-ТГСК. Сроки от момента верификации диагноза до выполнения ауто-ТГСК составили 8–11 мес.

На 100-й день после ауто-ТГСК во всех случаях ММ в сочетании с БДЛЦ сохранена гематологическая ПР, в случае ММ и С3-ГП ответ углублен до строгой ПР. У пациента 2 отмечено повышение СКФ, прекращены сеансы ЗПТ. Пациентам 1 и 2 проводилась поддерживающая терапия леналидомидом в течение 6 и 24 мес после ауто-ТГСК соответственно.

Медиана времени наблюдения за пациентами составила 30 (23–82) мес. В отдаленные сроки наблюдения (6,5 года после ауто-ТГСК) у пациента 1 сохранялся достигнутый гематологический и почечный ответ. Отмечены дальнейшие снижение концентрации креатинина и повышение СКФ. У пациентов 2 и 3 при контрольном обследовании через 2,5 года после ауто-ТГСК выявлен рецидив заболевания: возобновление секреции СЛЦ и снижение СКФ. Начата таргетная противорецидивная терапия. У пациента 3 через 2 года после ауто-ТГСК зафиксировано возобновление секреции парапротеина в крови при отсутствии увеличения азотемии.

Обсуждение

Болезнь депозитов легких цепей и С3-ГП могут быть как самостоятельными нозологиями, так и обуславливать развитие нефропатии у больных ММ и моноклональной гаммапатией. Поражение почек при этом оказывает влияние на исходы заболевания за счет формирования почечной недостаточности. В качестве основных схем лечения для такой категории пациентов рассматриваются схемы терапии ММ с последующей ауто-ТГСК либо без нее. Однако при длительном наблюдении по завершении терапии у части пациентов отмечается рецидив заболевания с развитием ТПН.

Таблица 1. Общая характеристика пациентов с множественной миеломой (ММ) и нефропатией, ассоциированной с болезнью депозитов легких цепей (БДЛЦ) ($n = 2$) и С3-гломерулопатией (С3-ГП) ($n = 1$), на момент диагностики заболеванияTable 1. Characteristics of patients with multiple myeloma (MM) and light chain deposition disease (LCDD) ($n = 2$) or C3 glomerulopathy (C3 GP) ($n = 1$) associated nephropathy at diagnosis

Параметр Parameter	Значение в дебюте заболевания Value at the disease onset		
	1	2	3
Номер пациента Patient No.	1	2	3
Диагноз Diagnosis	ММ + БДЛЦ MM + LCDD	ММ + БДЛЦ MM + LCDD	ММ + С3-ГП MM + C3 GP
Возраст на момент дебюта, лет Age at onset, years	34	42	52
Пол Gender	Мужской Male	Мужской Male	Мужской Male
Время от первых симптомов до установления диагноза, мес Time from symptoms to diagnosis, months	2	1	8
Содержание плазматических клеток в костном мозге, % Plasma cells in bone marrow, %	13,6	12,8	58
Секреция парапротеина, г/л Paraprotein secretion, g/L	0	ВЖк, следы BJk, traces	Gλ – 36,3
Секреция СЛЦ, мг/л Serum FLC, mg/L	СЛЦ κ – 666 FLC κ – 666	СЛЦ κ – 8450 FLC κ – 8450	СЛЦ λ – 855 FLC λ – 855
Разница между вовлеченными и невовлеченными СЛЦ FLC difference (involved/uninvolved)	657,7	8399,5	835,6
Концентрация креатинина, мкмоль/л Creatinine, μmol/L	800	948	924
СКФ (СКД-ЕП), мл/мин GFR (CKD-EPI), mL/min	7	4	5
Суточная протеинурия, г/сут 24-hour proteinuria, g/day	Анурия Anuria	0,57	1,6
Потребность в ЗПТ RRT required	+	+	+
Концентрация С3-компонента, г/л (норма: 0,82–1,85) Serum C3, g/L (normal: 0,82–1,85)	Не исследовано Not tested	Не исследовано Not tested	0,24
Индукционная терапия Induction therapy	9 VCD, 1 Dex	10 VCD	6 VRd

Примечание. СЛЦ – свободные легкие цепи; СКФ – скорость клубочковой фильтрации; ЗПТ – заместительная почечная терапия; VCD – бортезомиб + циклофосфамид + дексаметазон; Dex – дексаметазон; VRd – бортезомиб + леналидомид + дексаметазон.

Note. FLC – free light chains; GFR – glomerular filtration rate; RRT – renal replacement therapy; VCD – bortezomib + cyclophosphamide + dexamethasone; Dex – dexamethasone; VRd – bortezomib + lenalidomide + dexamethasone.

По результатам ретроспективных исследований включение в программу терапии ауто-ТГСК при БДЛЦ позволяет добиться увеличения частоты гематологического ответа до 65–85 %, способствовать предотвращению развития ТПН и улучшению почечной функции [17, 18]. Эффективность ауто-ТГСК в терапии пациентов с ММ в сочетании с С3-ГП проанализирована лишь в описаниях отдельных клинических случаев. Единичные сообщения позволяют предположить, что

включение ауто-ТГСК как метода консолидации в программную терапию приводит к достижению глубокого гематологического и почечного ответа [34, 35].

Результаты собственных наблюдений говорят о необходимости тщательного обследования пациентов с ММ и нарушением функции почек, поскольку почечная дисфункция может быть обусловлена не только наиболее часто встречающейся каст-нефропатией, но и более редкими причинами. Углубленному обследованию

Таблица 2. Характеристика гематологического и почечного ответа у пациентов с множественной миеломой (ММ) и нефропатией, ассоциированной с болезнью депозитов легких цепей (БДЛЦ) (n = 2) и С3-гломерулопатией (С3-ГП) (n = 1), на разных этапах лечения

Table 2. Characteristics of hematologic and renal responses in patients with multiple myeloma (MM) and light chain deposition disease (LCDD) (n = 2) or C3 glomerulopathy (C3 GP) (n = 1) associated nephropathy during treatment

Параметр Parameter	Ответ на терапию Treatment response		
	1	2	3
Номер пациента Patient No.			
Диагноз Diagnosis	ММ + БДЛЦ MM + LCDD	ММ + БДЛЦ MM + LCDD	ММ + С3-ГП MM + C3 GP
Ответ после индукционной терапии Post-induction response			
Гематологический Hematological	ПР CR	ПР CR	ОХЧР VGPR
Почечный: Renal:	Да Yes	Нет No	Да Yes
концентрация креатинина, мкмоль/л creatinine, $\mu\text{mol/L}$	228	601	189
СКФ (СКД-ЕП), мл/мин GFR (CKD-EPI), mL/min	36	10	36
суточная протеинурия, г/сут 24-hour proteinuria, g/day	0,1	0,51	Следы Traces
Количество заготовленных CD34 ⁺ -клеток, $\times 10^6/\text{кг}$ Collected CD34 ⁺ cells, $\times 10^6/\text{kg}$	6,9	5,5	2,97
Время от диагностики до ауто-ТГСК, мес Time from diagnosis to auto-HSCT, months	11	11	8
Ответ на 100-й день после ауто-ТГСК Response at day 100 post-auto-HSCT			
Гематологический Hematological	ПР CR	ПР CR	сПР sCR
Почечный: Renal:	Да Yes	Да Yes	Да Yes
концентрация креатинина, мкмоль/л creatinine, $\mu\text{mol/L}$	228	155	229
СКФ (СКД-ЕП), мл/мин GFR (CKD-EPI), mL/min	31	46	27
суточная протеинурия, г/сут 24-hour proteinuria, g/day	0	Не исследовано Not tested	Следы Traces
Поддерживающая терапия леналидомидом, сроки, мес Lenalidomide maintenance, months	6	24	Нет No
Длительность ВБП, мес PFS duration, months	82	30	23
Статус заболевания Disease status	ПР CR	Рецидив Relapse	Рецидив Relapse

Примечание. ПР – полная ремиссия; ОХЧР – очень хорошая частичная ремиссия; СКФ – скорость клубочковой фильтрации; ауто-ТГСК – аутологичная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток; сПР – строгая полная ремиссия; ВБП – выживаемость без прогрессирования.

Note. CR – complete response; VGPR – very good partial response; GFR – glomerular filtration rate; auto-HSCT – autologous hematopoietic stem cell transplantation; sCR – stringent complete response; PFS – progression-free survival.

с выполнением биопсии почки при этом подлежат пациенты с отсутствием улучшения почечной функции на фоне проведения курсов индукционной терапии,

наличием клубочковой протеинурии, стремительным нарастанием азотемии. Пациенты с ММ и нефропатией, ассоциированной с БДЛЦ и С3-ГП, отличаются

более тяжелым нарушением функции почек, зачастую с формированием ТПН. В программу лечения таких больных целесообразно включать ауто-ТГСК при сохранном соматическом статусе. После индукционной терапии отмечена высокая частота достижения глубокого гематологического ответа – ПР и ОХЧР. Ауто-ТГСК позволила углубить гематологический ответ до строгой ПР у пациента с ММ и СЗ-ГП. Почечный ответ на 100-й день после ауто-ТГСК достигнут у всех пациентов, при этом уже после этапа индукционной терапии в 2 случаях потребность в ЗПТ была нивелирована.

Заключение

Результаты собственных наблюдений позволяют сделать вывод о необходимости всестороннего обследования пациентов с ММ, протекающей с нефропатией, для выявления причин нарушения функции почек. Включение в программу терапии ауто-ТГСК в когорте больных нефропатией, ассоциированной с БДЛЦ и СЗ-ГП, позволяет добиться глубокого и продолжительного гематологического ответа, воздействуя на субстрат заболевания, способствует предотвращению прогрессирования поражения почек с развитием ТПН.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Министерство здравоохранения Российской Федерации. Множественная миелома. Клинические рекомендации. 2024. Доступно по: https://cr.minzdrav.gov.ru/view-cr/144_2 Ministry of Health of Russia. Multiple myeloma. Clinical guidelines. 2024. Available at: https://cr.minzdrav.gov.ru/view-cr/144_2 (In Russ.)
2. 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):786–94. DOI: 10.1053/j.ajkd.2011.12.028
3. Sathick I.J., Drosou M.E., Leung N. Myeloma light chain cast nephropathy, a review. *J Nephrol* 2019;32(2):189–98. DOI: 10.1007/s40620-018-0492-4
4. Wirk B. Renal failure in multiple myeloma: a medical emergency. *Bone Marrow Transplant* 2011;46(6):771–83. DOI: 10.1038/bmt.2011.8
5. Kundu S., Jha S.B., Rivera A.P. et al. Multiple myeloma and renal failure: mechanisms, diagnosis, and management. *Cureus* 2022;14(2):e22585. DOI: 10.7759/cureus.22585
6. Sun L.J., Dong H.R., Xu X.Y. et al. Two kinds of rare light chain cast nephropathy caused by multiple myeloma: case reports and literature review. *BMC Nephrol* 2021;22(1):42. DOI: 10.1186/s12882-021-02250-z
7. Рехтина И.Г., Менделеева Л.П., Бирюкова Л.С. Диализзависимая почечная недостаточность у больных множественной миеломой: факторы обратимости. *Терапевтический архив* 2015;87(7):72–6. DOI: 10.17116/terarkh20158772-76
Rekhtina I.G., Mendeleeva L.P., Biriukova L.S. Dialysis-dependent renal failure in patients with multiple myeloma: reversibility factors. *Terapevticheskiy arkhiv = Therapeutic Archive* 2015;87(7):72–6. (In Russ.). DOI: 10.17116/terarkh20158772-76
8. Pozzi 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(6):1154–63. DOI: 10.1053/j.ajkd.2003.08.040
9. Ronco P.M., Alyanakian M.A., Mougenot B., Aucouturier P. Light chain deposition disease. *J Am Soc Nephrol* 2001;12(7):1558–65. DOI: 10.1681/ASN.V1271558
10. 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(2):231–9. DOI: 10.2215/CJN.08640811
11. Li X.M., Rui H.C., Liang D.D. et al. Clinicopathological characteristics and outcomes of light chain deposition disease: an analysis of 48 patients in a single Chinese center. *Ann Hematol* 2016;95(6):901–9. DOI: 10.1007/s00277-016-2659-1
12. Heilman R.L., Velosa J.A., Holley K.E. et al. Long-term follow-up and response to chemotherapy in patients with light-chain deposition disease. *Am J Kidney Dis* 1992;20(1):34–41. DOI: 10.1016/S0272-6386(12)80314-3
13. Рехтина И.Г., Менделеева Л.П., Бирюкова Л.С. Болезнь депозитов легких цепей – гематологическая проблема. *Терапевтический архив* 2017;89(1):38–42. DOI: 10.17116/terarkh201789138-42
Rekhtina I.G., Mendeleeva L.P., Biriukova L.S. Light-chain deposition disease is a hematologic problem. *Terapevticheskiy arkhiv = Therapeutic Archive* 2017;89(1):38–42. (In Russ.). DOI: 10.17116/terarkh201789138-42
14. Jimenez-Zepeda V.H., Trudel S., Winter A. et al. Autologous stem cell transplant for light chain deposition disease: incorporating bortezomib to the induction therapy. *Am J Hematol* 2012;87(8):822–3. DOI: 10.1002/ajh.23235
15. Tovar N., Cibeira M.T., Rosiñol L. et al. Bortezomib/dexamethasone followed by autologous stem cell transplantation as front line treatment for light-chain deposition disease. *Eur J Haematol* 2012;89(4):340–4. DOI: 10.1111/j.1600-0609.2012.01821.x
16. Lorenz E.C., Gertz M.A., Ferencz F.C. et al. Long-term outcome of autologous stem cell transplantation in light chain deposition disease. *Nephrol Dial Transplant* 2008;23(6):2052–7. DOI: 10.1093/ndt/gfm918
17. Garderet L., Gras L., Koster L. et al. Long-term outcomes and renal responses following autologous hematopoietic stem cell transplantation for light chain deposition disease: a retrospective study on behalf of the Chronic Malignancies Working Party of the European Society for Blood and Marrow Transplantation. *Haematologica* 2024;109(8):2619–27. DOI: 10.3324/haematol.2023.284520
18. Yin G., Cheng Z., Zeng C.H. et al. C3 glomerulonephritis in multiple myeloma: a case report and literature review. *Medicine (Baltimore)* 2016;95(37):4843. DOI: 10.1097/MD.0000000000004843
19. Fakhouri F., Frémeaux-Bacchi V., Noël L.H. et al. C3 glomerulopathy: a new classification. *Nat Rev Nephrol* 2010;6(8):494–9. DOI: 10.1038/nrneph.2010.85
20. Goodship T.H., Cook H.T., Fakhouri F. et al. Atypical hemolytic uremic syndrome and C3 glomerulopathy: conclusions from a “Kidney Disease: Improving Global Outcomes” (KDIGO) Controversies Conference. *Kidney Int* 2017;91:539–51. DOI: 10.1016/j.kint.2016.10.005
21. Pickering M.C., D'Agati V.D., Nester C.M. et al. C3 glomerulopathy: consensus report. *Kidney Int* 2013;84:1079–89. DOI: 10.1038/ki.2013.377
22. Bomback A.S., Santoriello D., Avasare R.S. et al. C3 glomerulonephritis and dense deposit disease share a similar disease course in a large United States cohort of patients with

- C3 glomerulopathy. *Kidney Int* 2018;93(4):977–85. DOI: 10.1016/j.kint.2017.10.022
23. Zahir Z., Wani A.S., Gupta A., Agrawal V. Pediatric C3 glomerulopathy: a 12-year single-center experience. *Pediatr Nephrol* 2021;36(3):601–10. DOI: 10.1007/s00467-020-04768-0
24. Medjeral-Thomas N.R., O’Shaughnessy M.M., O’Regan J.A. et al. C3 glomerulopathy: clinicopathologic features and predictors of outcome. *Clin J Am Soc Nephrol* 2014;9(1):46–53. DOI: 10.2215/CJN.04700513
25. Servais A., Noël L.H., Roumenina L.T. et al. Acquired and genetic complement abnormalities play a critical role in dense deposit disease and other C3 glomerulopathies. *Kidney Int* 2012;82(4):454–64. DOI: 10.1038/ki.2012.63
26. Ravindran A., Fervenza F.C., Smith R.J.H. et al. C3 glomerulopathy: ten years’ experience at Mayo clinic. *Mayo Clin Proc* 2018;93(8):991–1008. DOI: 10.1016/j.mayocp.2018.05.019
27. Royer B., Arnulf B., Martinez F. et al. High dose chemotherapy in light chain or light and heavy chain deposition disease. *Kidney Int* 2004;65(2):642–8. DOI: 10.1111/j.1523-1755.2004.00427.x
28. Sethi S., Sukov W.R., Zhang Y. et al. Dense deposit disease associated with monoclonal gammopathy of undetermined significance. *Am J Kidney Dis* 2010;56(5):977–82. DOI: 10.1053/j.ajkd.2010.06.021
29. Bridoux F., Desport E., Frémeaux-Bacchi V. et al. Glomerulonephritis with isolated C3 deposits and monoclonal gammopathy: a fortuitous association? *Clin J Am Soc Nephrol* 2011;6(9):2165–74. DOI: 10.2215/CJN.06180710
30. Zand L., Kattah A., Fervenza F.C. et al. C3 glomerulonephritis associated with monoclonal gammopathy: a case series. *Am J Kidney Dis* 2013;62(3):506–14. DOI: 10.1053/j.ajkd.2013.02.370
31. Ravindran A., Fervenza F.C., Smith R.J.H., Sethi S. C3 glomerulopathy associated with monoclonal Ig is a distinct subtype. *Kidney Int* 2018;94(5):178–86. DOI: 10.1016/j.kint.2018.01.037
32. 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
33. Захарова Е.В., Зыкова А.С. C3 гломерулопатия: путь от световой микроскопии до таргетной терапии. *Нефрология и диализ* 2023;25(3):345–59. DOI: 10.28996/2618-9801-2023-3-345-359
- Zakharova E.V., Zyкова A.S. C3 glomerulopathy: a long way from the light microscopy findings to the targeted therapy. *Nefrologiya i dializ = Nephrology and Dialysis* 2023;25(3):345–59. (In Russ.). DOI: 10.28996/2618-9801-2023-3-345-359
34. Andersen C., Marcussen N., Gregersen J. Recovery of renal function succeeding stem cell transplant: a case of C3 glomerulonephritis secondary to monoclonal gammopathy. *Clin Kidney J* 2013;6(6):639–42. DOI: 10.1093/ckj/sft124
35. Hamzi M., Zniber A., Badaoui G. et al. C3 glomerulopathy associated to multiple myeloma successfully treated by autologous stem cell transplant. *Indian J Nephrol* 2017;27(2):141–4. DOI: 10.4103/0971-4065.181884

Вклад авторов

А.В. Попова: разработка концепции и дизайна исследования, обзор публикаций, анализ данных, написание текста статьи;
М.В. Соловьев: анализ и интерпретация данных, подготовка и редактирование статьи;
Н.К. Арутюнян, М.В. Соловьева, И.Г. Рехтина: сбор и обработка данных для анализа, окончательное одобрение статьи;
Л.П. Менделеева: разработка концепции исследования, редактирование и окончательное одобрение статьи.

Authors’ contributions

A.V. Popova: concept and design development, review of publications, data analysis, article writing;
M.V. Solovev: data analysis and interpretation, article writing and editing;
N.K. Arutyunyan, M.V. Soloveva, I.G. Rekhtina: data collection and processing, final article approval;
L.P. Mendeleeva: concept and design development, article editing, final article approval.

ORCID авторов / ORCID of authors

А.В. Попова / A.V. Popova: <https://orcid.org/0009-0008-2681-7365>
М.В. Соловьев / M.V. Solovev: <https://orcid.org/0000-0002-7944-6202>
М.В. Соловьева / M.V. Soloveva: <https://orcid.org/0000-0003-4142-171X>
И.Г. Рехтина / I.G. Rekhtina: <https://orcid.org/0000-0001-5440-4340>
Л.П. Менделеева / L.P. Mendeleeva: <https://orcid.org/0000-0002-4966-8146>

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

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.
Funding. The study was performed without external funding.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики. Протокол исследования одобрен комитетом по биомедицинской этике ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Минздрава России.
Compliance with patient rights and principles of bioethics. The study protocol was approved by the biomedical ethics committee of National Medical Center for Hematology, Ministry of Health of Russia.

Статья поступила: 23.06.2025. **Принята к публикации:** 28.07.2025. **Опубликована онлайн:** 10.12.2025.
Article submitted: 23.06.2025. **Accepted for publication:** 28.07.2025. **Published online:** 10.12.2025.