

Прогностическое значение фиброза интерстиция в нефробиоптате в обратимости острого почечного повреждения при цилиндровой нефропатии у пациентов с множественной миеломой

И.Г. Рехтина¹, Е.В. Казарина¹, Е.С. Столяревич^{2,3,4}, В.Н. Двирнык¹,
С.М. Куликов¹, Л.П. Менделеева¹

¹ ФГБУ "Национальный медицинский исследовательский центр гематологии" МЗ РФ, 125167, г. Москва, Новый Зыковский пр., д. 4

² ГБУЗ "Городская клиническая больница № 52 Департамента здравоохранения г. Москвы", Московский городской нефрологический центр, 123182, г. Москва, ул. Пехотная, д. 3

³ ФГБУ "Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов им. В.И. Шумакова" МЗ РФ, 123182, г. Москва, ул. Щукинская, д. 1

⁴ ФГБОУ ВО "Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова" Минздрава России, 127473, г. Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1

Interstitial fibrosis and outcomes of acute kidney injury in myeloma cast nephropathy

I.G. Rekhtina¹, E.V. Kazarina¹, E.S. Stolyarevich^{2,3,4}, S.M. Kulikov¹, V.N. Dvirnyk¹, L.P. Mendeleeva¹

¹ National Research Center for Hematology, 4, Novyi Zykovsky pr., 125167, Moscow, Russian Federation

² Moscow City Nephrology Center, Moscow City Hospital 52, 3, Pekhotnaya Str, 123182, Moscow, Russian Federation

³ V.I. Shumakov Federal Research Center of Transplantology and Artificial Organs, 1, Shchukinskaya Str, 123182, Moscow, Russian Federation

⁴ Chair of Nephrology, A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, 20, Delegatskaya Str, bld. 1, 127473, Moscow, Russian Federation

Ключевые слова: цилиндровая нефропатия, острое почечное повреждение, интерстициальный фиброз, множественная миелома

Резюме

Цель исследования: оценить значение выраженности фиброза интерстиция в нефробиоптате в достижении почечного ответа на химиотерапию у пациентов множественной миеломой (ММ), осложненной цилиндровой нефропатией (ЦН) и острым почечным повреждением (ОПП) 3 стадии с потребностью в диализе.

Материалы и методы: проведено ретроспективное исследование нефробиоптатов 30 больных ММ с ЦН и ОПП 3 стадии с потребностью в диализе. Степень интерстициального фиброза и тубулярной атрофии (ИФТА) оценивалась полуколичественно (стандартно), помимо этого распространенность фиброза интерстиция (ФИ) оценивалась количественно методом компьютерной морфометрии. Полученные результаты были сопоставлены с клиническими данными.

Адрес для переписки: Евгения Валерьевна Казарина
e-mail: kazarina.ev@yandex.ru

Corresponding author: Eugenia V. Kazarina
e-mail: kazarina.ev@yandex.ru

Результаты: у всех пациентов в биоптатах почек был выявлен ФИ с сопутствующей тубулярной атрофией (ТА), медиана его выраженности составила 28,3% [14,5; 59]. В 12 (40%) случаях ФИ соответствовал 1-й степени, медиана 21,5% [14,5; 24,1], у 16 (53%) больных – 2-й степени, медиана 40% [25,1; 48,2], у 2-х (7%) пациентов – 3 степени (54,1% и 59%). Из 30 пациентов, зависимых от гемодиализа к началу химиотерапии, у 17 (57%) был достигнут гематологический ответ, среди них почечный ответ наблюдался у 10 пациентов. При отсутствии гематологического ответа, улучшения функции почек не было отмечено ни в одном случае. Медиана ФИ у больных с почечным ответом составила 22,9% [14,5; 39,3], без улучшения функции почек – 47,1% [40,8; 59], $p < 0,001$. При значении ФИ 40% и более от площади почечной паренхимы можно прогнозировать необратимость ОПП 3 стадии с потребностью в диализе даже при достижении гематологического ответа на химиотерапию с вероятностью 85% (при ДИ 95%).

Выводы: у пациентов ЦН и ОПП 3 стадии с потребностью в диализе почечный ответ наблюдался лишь при достижении гематологического ответа на первую линию химиотерапии. У большинства пациентов к началу лечения был выявлен ФИ 2-й степени. Выраженность ФИ в биоптате почки 40% и более к началу терапии является неблагоприятным прогностическим фактором для обратимости ОПП 3 стадии с потребностью в диализе.

Abstract

The aim of the study: to assess the prognostic value of interstitial fibrosis (FI) extension in kidney biopsy for achieving a renal response to therapy in myeloma cast nephropathy (MCN) patients with dialysis-dependent acute kidney injury (AKI).

Materials and methods: kidney biopsy samples were retrospectively studied in 30 patients with MCN and dialysis-dependent AKI. Interstitial fibrosis and tubular atrophy (IFTA) were evaluated using semi-quantitative (standard) method. In addition, a quantitative morphometric computer-aided analysis was performed for FI. The results were compared with clinical data.

Results: FI was found in kidney biopsy samples of all patients, median of its severity was 28.3% [14.5; 59]. In 12 (40%) cases the FI was graded as the 1st (mild) degree [median 21.5%; 14.5; 24.1], in 16 (53%) patients – the 2nd (moderate) degree FI was found [median 40%; 25.1; 48.2], in 2 (7%) patients 3rd (severe) degree FI was found [54.1% and 59%]. All 30 patients who were dependent on hemodialysis at the beginning of anti-myeloma treatment, 17 (57%) of them achieved myeloma response, among them 10 patients demonstrated renal response. In the absence of myeloma response, the improvement of renal function was not observed in any case. The median quantified FI in patients with renal response was 22.9% [14.5; 39.3]; in those without improvement renal function it was 47.1% [40.8; 59], $p < 0.001$. The FI value of 40% or higher of the total renal cortex surface makes it possible to predict a lack of improvement kidney function with a probability of 85% (95% CI), even in whose patients in whom a hematological response to anti-myeloma treatment was achieved.

Conclusion: renal response in patients with MCN and dialysis-dependent acute kidney injury was observed only when the hematological response was achieved at the first anti-myeloma treatment's line. In most patients by the beginning of treatment, FI was graded as moderate. Quantifying FI in a kidney biopsy of 40% or higher before starting therapy is an unfavorable prognostic factor in the reversibility of dialysis-dependent acute kidney injury.

Key words: myeloma cast nephropathy, acute kidney injury, interstitial fibrosis

Введение

У 20-22% больных в дебюте множественной миеломы (ММ) диагностируют острое почечное повреждение (ОПП), при этом у 8-9% пациентов имеется потребность в диализе [1-3]. Современные программы противомиеломной терапии позволяют получить гематологический ответ у 60-69% больных ММ с тяжелым поражением почек [4, 5], однако почечный ответ с возможностью прекращения диализа достигается реже, лишь в 38-48% случаев [6, 7]. При этом у 40-55% пациентов почечный ответ не полный, и по истечении 3-х месяцев функция почек соответствует ХБП 4 стадии [8-10].

По данным некоторых исследователей, частота почечного ответа коррелирует со степенью редукции парапротеина [11, 12]. При ОПП улучшение функции почек наблюдалось статистически значимо чаще при достижении гематологического ответа [8, 13].

Основной причиной ОПП при ММ является цилиндровая нефропатия (ЦН), хотя возможны и другие варианты поражения почек (такие как AL-амилоидоз, болезнь отложения моноклональных иммуноглобулинов, проксимальная тубулопатия легких цепей и другие), а также сочетание двух и более вариантов [14]. Морфологические признаки ЦН впервые были описаны в начале XX века, и в настоящее

время хорошо известны [15]. При гистологическом исследовании методом световой микроскопии выявляются фрагментированные PAS-негативные цилиндры с мультиядерной моноцитарно-макрофагальной клеточной реакцией вокруг. Метод иммунофлюоресценции позволяет подтвердить наличие в составе цилиндров одного изотипа легких цепей (κ или λ) в соответствии с характером моноклональной секреции.

Патофизиологической основой развития ОПП при ЦН является секреция большого количества моноклональных свободных легких цепей (СЛЦ) иммуноглобулинов (белка Бенс-Джонса), превышающего резорбционную способность проксимальных канальцев. Связывание СЛЦ с уромулином (белком Тамма-Хорсфалла) приводит к формированию белковых цилиндров в дистальных отделах канальцев, вызывая их обструкцию. Обструкция дистальных канальцев и восходящего участка петли Генле сопровождается развитием атрофии канальцевого эпителия, острым канальцевым некрозом, а также тубулоинтерстициальным воспалением лимфоцитарно-макрофагального характера. Доказано также прямое нефротоксическое действие СЛЦ на эпителий проксимального отдела канальцев, реализуемое через эндоцитоз и активацию транскрипционного ядерного фактора активированных В-клеток (NF- κ B) [16]. Последний способствует высвобождению в интерстиций таких провоспалительных цитокинов, как интерлекин-8, интерлекин-6, моноцитарный хемотаксический протенин 1, участвующих в воспалении и формировании интерстициального фиброза и тубулярной атрофии (ИФТА). При воздействии СЛЦ может наблюдаться активация трансформирующего фактора роста β 1 (TGF- β 1) и усиленный синтез компонентов экстрацеллюлярного матрикса. Доказана также возможность фенотипической трансформации эпителиальных клеток в миофибробласты под воздействием моноклональных СЛЦ [17, 18]. Сопутствующие факторы, такие как дегидратация, гиперкальциемия, длительный прием антибактериальных, нестероидных противовоспалительных препаратов, введение рентген контрастных веществ могут усугублять токсическое действие СЛЦ и способствовать развитию ОПП [19].

ИФТА – универсальный морфологический субстрат нарушения функции почек независимо от характера основного заболевания. Показано, что стадия ХБП коррелирует с распространенностью ИФТА в большей степени, чем с выраженностью гломерулосклероза [20, 21]. По некоторым наблюдениям, при ЦН, в отличие от других заболеваний, ИФТА может формироваться в короткие сроки, в течение 1-3 мес [22, 23].

Биопсия почки у пациентов ММ, как правило, выполняется с целью уточнения характера нефропатии [14, 24]. Вопрос выраженности морфологических изменений в почечной ткани при ЦН в сопоставле-

нии с почечным и гематологическим ответом на противомиеломную терапию малоизучен. Полученные результаты противоречивы и даже ориентировочно не позволяют прогнозировать вероятность почечного ответа. В частности, в нашей более ранней работе мы показали, что распространенный ФИ у больных с 3 стадией ОПП с потребностью в диализе является неблагоприятным прогностическим фактором в отношении восстановления функции почек. Однако в этой работе вывод был сделан на основе приблизительной визуальной оценки [8]. В единственном исследовании, где применялись полуколичественный и частично количественный анализ нефробиоптатов у 41 пациента с ЦН, эти данные не подтвердились. Было установлено неблагоприятное прогностическое значение числа белковых цилиндров, а также степени тубулярной атрофии. По полученным данным, выраженность фиброза интерстиция (ФИ) достоверно не влияла на почечный ответ. Однако в этой работе выраженность ФИ оценивалась лишь полуколичественно, что предусматривает большой диапазон значений и неточность оценки. Кроме того, эти данные были проанализированы без сопоставления с гематологическим ответом на противомиеломную терапию [24].

Таким образом, на сегодняшний день вопрос о морфологических предикторах обратимости ОПП 3 стадии с потребностью в диализе, обусловленной ЦН, остается неясным.

Задачи исследования: оценить выраженность ФИ у пациентов с ЦН и ОПП 3 стадии с потребностью в диализе и определить его прогностическое значение в достижении почечного ответа на противомиеломную терапию.

Характеристика пациентов и методы исследования

В ретроспективное исследование было включено 35 пациентов со впервые диагностированной ММ и ОПП 3 стадии с потребностью в диализе. Диагноз ОПП и его стадия устанавливалась по классификации KDIGO [25]. Функцию почек по достижении почечного ответа оценивали по скорости клубочковой фильтрации (СКФ), которую рассчитывали по формуле СКД-EPi [26]. Диагноз ЦН был установлен на основании световой и иммунофлюоресцентной микроскопии биоптатов почек. Пациенты с другими вариантами поражения почек, в том числе сочетанными вариантами, в исследование не включались. Пункционная биопсия почки выполнялась до начала противомиеломной терапии. Время от момента диагностики ОПП 3 стадии до начала индукционного курса лечения не превышало 3-х мес.

Среди пациентов было 15 мужчин и 20 женщин, медиана возраста составила 58 лет [38; 74]. Диагноз ММ установлен на основании критериев IMWG [27]. У всех пациентов диагностирована III стадия

ММ по системе стадирования ISS [28]. Иммунохимически ММ с секрецией парапротеина IgG (PIgG) диагностирована у 12 (35%) пациентов, PIgA – у 3 (9%), PIgD – у 5 (15%), только белка Бенс-Джонса (BJ) – у 14 (41%) больных. Во всех случаях в моче был обнаружен белок BJ, преобладала секреция СЛЦ κ -типа (κ : λ – 20:14). У одного пациента не было данных иммунохимического исследования. Индукционную терапию по бортезомиб-содержащим программам провели 25 пациентам, по другим программам химиотерапии – 10 больным. Противоопухолевый и почечный ответ оценивали на основании единых критериев IMWG [29].

Морфологическое исследование биоптатов почек включало световую микроскопию на срезах толщиной 3-4 мкм, окрашенных гематоксилином и эозином, трихромом по Массону и PAS-реактивом, а также иммунофлюоресцентное исследование, выполнявшееся на замороженных срезах толщиной 4 мкм со стандартной панелью моноклональных FITC-меченных антител к IgG, IgM, IgA, C3 и C1q-фрагментам комплемента, и легким цепям κ и λ .

После подтверждения наличия ЦН проводилась оценка ИФГА. Степень распространенности ИФГА в нефробиоптате оценивали полуколичественным методом. Для полуколичественной оценки применяли критерии, используемые в большинстве общепринятых морфологических классификаций, согласно которым выделяли четыре степени ИФГА: 0 ст. (отсутствие) $\leq 5\%$, 1 ст. (легкая) 6-25%, 2 ст. (умеренная) 26-50%, 3 ст. (тяжелая) $>50\%$ от площади коркового вещества [30-32]. Помимо этого, выполнялась количественная оценка распространенности ФИ методом компьютерной морфометрии на препаратах почки, окрашенных трихромом по Массону [33]. Анализ осуществляли с помощью специализированной установки Leica Microsystems Ltd, включающую микроскоп Leica DM 1000LED, камеру Leica DFC 450 (формат захвата камеры 2560×1920 full frame HD, оптическое увеличение HC PLAN 10× и HI PLAN 10× при суммарном увеличении ×100), а также дополнительный модуль Leica Application Suite (LAS) version 4.11.0 [Build:87], установленный на персональ-

ный компьютер ASUS с операционной системой Windows 7 Professional.

Для статистического анализа данных использованы стандартные методы описательного, регрессионного и частотного анализа. Оценка прогностического потенциала количественного показателя ФИ проводилась с помощью логистического и ROC анализа.

Статистический анализ выполнен с помощью программы SAS 9.4.

Результаты

Из 35 пациентов, включенных в исследование, у 1 пациента отсутствовали достоверные клинические данные; еще 1 пациент умер на этапе индукционной терапии и в 3 случаях функция почек улучшилась после коррекции дегидратации до начала специфической терапии и гемодиализ был прекращен. Таким образом, в окончательный анализ включено 30 пациентов, зависимых от гемодиализа к началу противомиеломной терапии и имеющих достоверные результаты лечения (Рис. 1).

У 17 (57%) больных был достигнут гематологический ответ на первой линии индукционной

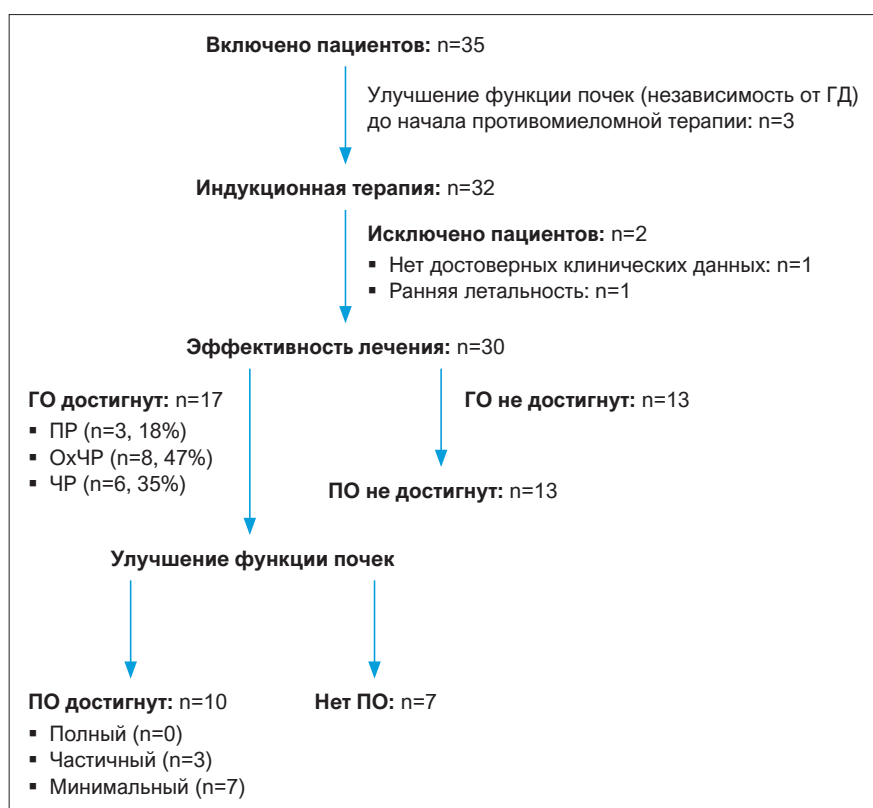


Рис. 1. Алгоритм включения пациентов в итоговую аналитическую группу

ГО – гематологический ответ; ЧР – частичная ремиссия, ОхЧР – очень хорошая частичная ремиссия, ПР – полный гематологический ответ; ПО – почечный ответ; ГД – гемодиализ.

Fig. 1. Algorithm for inclusion of patients in the final analytical group

OR – overall response, CR – complete response, VGPR – very good partial response, PR – partial response; renalR – renal response, renalCR – renal complete response, renalPR – renal partial response, renalMR – renal minimal response.

терапии, в том числе полная ремиссия (ПР) – у 3 (18%) больных, очень хорошая частичная ремиссия (ОхЧР) – у 8 (47%), частичная ремиссия (ЧР) – в 6 (35%) случаях.

Медиана концентрации креатинина крови в итоговой группе пациентов составила 1058 мкмоль/л [635; 2400]. У 14 (46%) больных отмечалось нарушение водовыделительной функции почек (олигурия или анурия). При отсутствии гематологического ответа улучшение функции почек не было отмечено ни в одном случае.

Пациенты с гематологическим ответом были разделены на две группы в зависимости от наличия почечного ответа. Независимость от гемодиализа была достигнута у 10 (59%) пациентов. Среди них полный почечный ответ (рСКФ ≥ 60 мл/мин) не наблюдался ни в одном случае, у 3 (30%) пациентов отмечен частичный почечный ответ (рСКФ 30-59 мл/мин), у 7 (70%) – минимальный (рСКФ 15-29 мл/мин). У 7 (41%) больных почечный ответ отсутствовал (Рис. 1). Медиана времени достижения почечного ответа составила 63 дня [37; 171].

В ряде случаев ОПП было первым и основным проявлением ММ, поэтому диагноз был установлен уже после начала заместительной почечной терапии. Однако у 18 больных удалось выявить признаки ММ, которые отмечались в среднем в течение 46 дней (24-198 дней) до развития ОПП 3 стадии с потребностью в диализе. Приводим одно из подобных наблюдений.

Больная М., 60 лет. В апреле 2012 г. была выявлена умеренная анемия; содержание креатинина крови – 80 мкмоль/л. В середине мая впервые отмечено повышение креатинина до 247 мкмоль/л. Через 2 недели уровень креатинина удвоился (478 мкмоль/л). 20 июня 2012 года диагностирована 3 стадия ОПП с потребностью в диализе – концентрация креатинина сыворотки достигла 1010 мкмоль/л, водовыделительная функция оставалась сохранной. В нефробиоптате: ЦН; ИФГА полуколичественно соответствовали 2 степени (при морфометрической количественной оценке площадь интерстициального фиброза – 44% коркового вещества). Иммунохимически – секрета белок ВЖ (в сыворотке 5,7 г/л, в моче 4 г/л), при цитологическом исследовании пунктата костного мозга – 47% плазматических клеток. В результате противомиеломной терапии – после 2-го курса диагностирована ЧР, после 4-го – ОхЧР. Почечный ответ достигнут не был.

В приведенном случае временной интервал от сохранной функции почек до 3 стадии ОПП с потребностью в диализе составил всего 2 месяца, однако к этому моменту уже имелся выраженный ИФГА, который, по-видимому, и объясняет отсутствие почечного ответа при достаточной эффективности индукционной химиотерапии.

При анализе итоговой группы пациентов было установлено, что медиана времени от дебюта

ОПП 3 стадии с потребностью в диализе до начала противомиеломной терапии составила 43 дня (8-88 дней).

При морфологическом исследовании биоптатов почек у всех больных был выявлен ФИ с медианой его выраженности 28,3% [14,5; 59]. В 12 (40%) случаях ФИ соответствовал 1 степени, медиана 21,5% [14,5; 24,1]; у 16 (53%) больных был выявлен ФИ 2 степени, медиана 40% [25,1; 48,2]; у 2 (7%) пациентов – 3 степени [54,1% и 59%] (Рис. 2). Установлена прямая корреляционная связь между периодом времени от начала гемодиализа до биопсии почки и выраженностью ФИ ($r=0,437$; $p<0,05$).

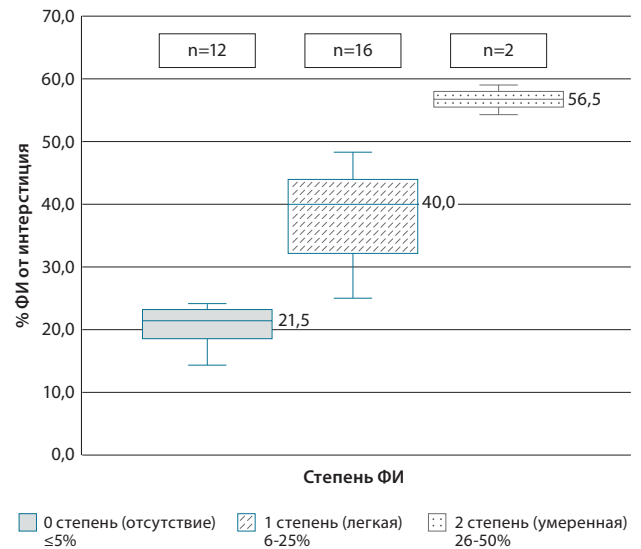


Рис. 2. Выраженность фиброза интерстиция в корковом веществе биоптатов почек у больных цилиндрической нефропатией и острым почечным повреждением 3 стадии с потребностью в диализе

ФИ – фиброз интерстиция.

Классификация степени ФИ (полуколичественный метод): 0 степень (отсутствие) $\leq 5\%$; 1 степень (легкая) 6-25%; 2 степень (умеренная) 26-50%, 3 степень (тяжелая) $>50\%$.

Процент фиброза от площади интерстиция полученный при количественной морфометрии, цифрами на графике указана медиана значений.

Fig. 2. Interstitial fibrosis in kidney biopsy samples of patients with dialysis-dependent acute kidney injury due to myeloma cast nephropathy

FI – interstitial fibrosis.

Extent Classification of FI: 0 (none) $\leq 5\%$; 1 (mild) 6-25%; 2 (moderate) 26-50%, 3 (severe) $>50\%$.

The numbers on the graph indicate the Median.

Морфометрический анализ биоптатов почек показал, что у пациентов с почечным ответом на противомиеломную терапию степень ФИ была существенно меньше – 22,9% [14,5; 39,3], чем у больных без улучшения функции почек – 47,1% [40,8; 59], $p<0,001$. Важно отметить, что при значении ФИ больше 40% почечный ответ не наблюдался ни в одном случае, несмотря на достигнутый эффект противомиеломной терапии.

Значимой корреляции между распространенностью ФИ и максимальной степенью почечного ответа (по рСКФ) не получено ($r = -0,143, p < 0,05$).

Для определения значимости показателя ФИ, определяемого методом компьютерной морфометрии, в качестве прогностического маркера вероятности почечного ответа был проведен ROC – анализ (Рис. 3). Полученная кривая позволяет сделать вывод о том, что количественный показатель ФИ обладает хорошей надежностью прогноза почечного ответа, с учетом значения площади под кривой. Таким образом данный диагностический признак может быть использован в прогностической оценке.

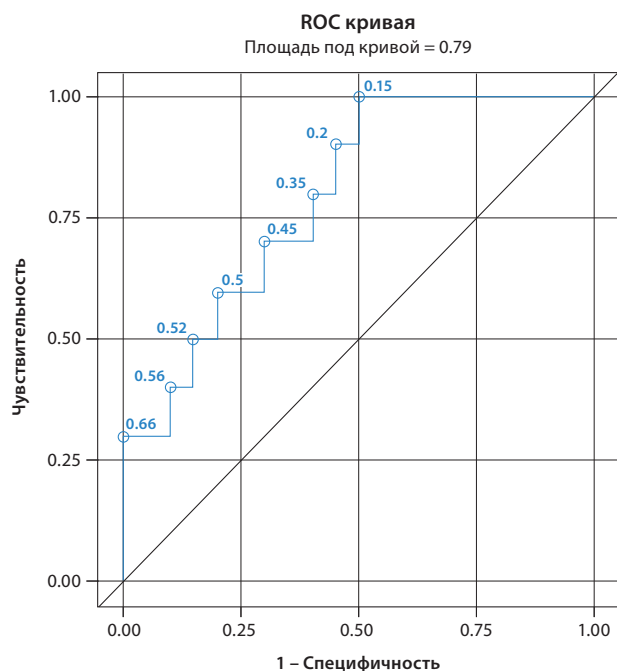


Рис. 3. ROC – кривая прогноза почечного ответа по численному измерению фиброза интерстиция
ФИ – интерстициальный фиброз.

Показатель площади под кривой равен 0,79 (существенно выше чем 0,5), что указывает на хорошую надежность прогноза почечного ответа по численным значениям ФИ, измеренного в начале терапии. Значения над ROC-кривой – оценка вероятности почечного ответа, соответствующая выбранному порогу ФИ.

Fig. 3. ROC-curve for prognosis of renal response by quantitative measurement of interstitial fibrosis
FI – interstitial fibrosis.

The area under the curve is 0.79 (significantly higher than 0.5), which indicates a good reliability of the prognosis of the renal response from the quantitative of FI, measured at the beginning of anti-myeloma therapy. Values above the ROC curve – an estimate of the probability of a renal response, corresponding to the selected FI threshold.

С целью прогнозирования вероятности почечного ответа при ЦН на основании количественной оценки ФИ была построена прогностическая модель (Рис. 4).

Значение ФИ 40% оказалось пороговым, т.е. несмотря на достижение гематологического ответа

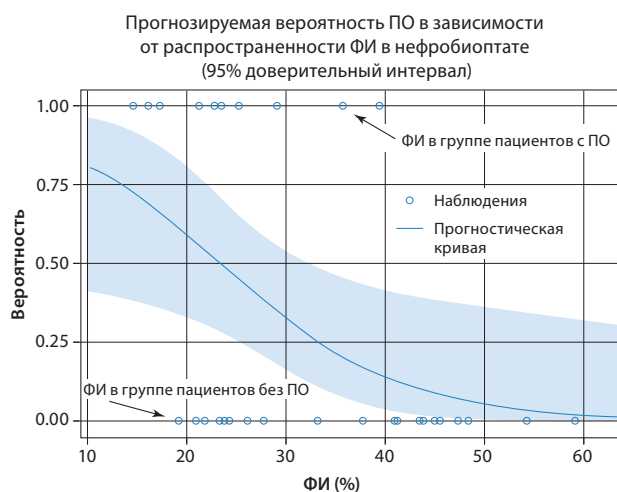


Рис. 4. Прогнозируемая вероятность почечного ответа в зависимости от распространенности фиброза интерстиция (ДИ 95%)

ФИ – интерстициальный фиброз в биоптате почек. Точки на горизонтальных прямых – количественные значения ФИ в группах с почечным ответом (верхняя прямая) и без почечного ответа (нижняя прямая). Оптимальный порог показателя ФИ, соответствующий минимальной суммарной ошибке прогноза почечного ответа 1 и 2 рода, равен 40%.

Fig. 4. Predicted Probabilities for renal response depending on the measure of interstitial fibrosis (95% CI)

FI – interstitial fibrosis.

The points on the horizontal lines are the quantitative values of FI in the groups with renal response (upper straight line) and without renal response (lower straight line). The optimal threshold of FI index, corresponding to the minimum total errors of I type and II type prediction of renal response, is 40%.

на индукционную химиотерапию, почечный ответ при значении ФИ $\geq 40\%$ не наблюдался ни в одном случае. Таким образом, если площадь ФИ, определенная методом компьютерной морфометрии, превышает 40% от коркового вещества почки, то с вероятностью 85% (при ДИ 95%) можно полагать, что даже при достижении гематологического ответа на противомиеломную терапию почечный ответ достигнут не будет. При площади ФИ 10% вероятность почечного ответа составляет 80%, при площади ФИ 20% – около 60%, при 30% – лишь 30% (при ДИ 95%).

Обсуждение

Результаты нашей работы показали, что если после коррекции дегидратации у пациентов с ЦН и ОПП сохраняется зависимость от гемодиализа, то почечный ответ возможен лишь при значимой степени редукции опухоли, а именно при достижении гематологического ответа на терапию. При недостаточной эффективности химиотерапии почечный ответ не наблюдался ни в одном случае.

Однако даже при достижении гематологического ответа в результате первой линии химиотерапии улучшение функции почек и прекращение гемодиализа отмечалось не у всех, а лишь у 59% пациентов.

Объяснить неудачи в достижении почечного ответа у остальных 41% больных и формировании в последующем ХБП 5 стадии можно лишь с позиций исходных выраженных морфологических изменений в почках. Среди анализируемой группы больных, которые оставались на ГД к началу противомиеломной терапии, у 60% пациентов отмечалась 2-я и 3-я степени ИФТА, у 33% больных площадь ФИ превышала 40%. Наши данные соответствуют результатам других исследователей, которые также выявили ФИ у всех пациентов с ОПП 3 ст., при этом у 60% больных ФИ соответствовал 2-й степени и у 5% пациентов 3-й степени [24].

Между выраженностью ФИ и рСКФ после проведенной терапии не выявлено прямой корреляционной связи, что свидетельствует о роли других факторов в повреждении почки при ЦН и различной степени их регрессии.

Фактор времени имеет первостепенное значение и во многом определяет успех терапии. Приведенное нами клиническое наблюдение подтверждает, как быстро при ЦН развивается тяжелое ОПП, необратимый характер которого определяется распространенным ИФТА. Помимо этого, от момента диагностики 3 стадии ОПП с потребностью в диализе до подтверждения диагноза ММ и начала химиотерапии проходит еще в среднем 43 дня, в течение которого продолжается повреждение почек.

Проведенные нами сопоставления выраженности ФИ с почечным ответом на терапию позволили выявить пороговое значение, составляющее 40%. Используя прогностическую модель, можно с вероятностью 85% утверждать, что при площади ФИ выше 40% функция почек не улучшится даже при достижении гематологического ответа в течение первой линии индукционной терапии. Таким образом, при ЦН с ОПП 3 стадии с потребностью в диализе выраженность ФИ 40% и более свидетельствует о том, что это не ОПП, а терминальная стадия ХБП. Эти данные не согласуются с результатами французских исследователей, согласно которым степень ФИ достоверно не влияла на почечный прогноз [24].

Полученные результаты объясняют неудачи в терапии больных ЦН с ОПП 3 стадии с потребностью в диализе. Не менее важно и то, что оценка прогноза почечного ответа дает важную информацию для модификации противомиеломной терапии в соответствии не только с возрастом и статусом пациента, но и с морфологическими характеристиками поражения почек, что позволит избежать избыточной токсичности.

Выводы

1. Достижение гематологического ответа на противомиеломную терапию – необходимое условие для улучшения функции почек у пациентов с ЦН и ОПП 3 стадии с потребностью в диализе.

2. Выраженность ФИ в почечной ткани является значимым фактором, определяющим возможность достижения почечного ответа, а его количественная оценка позволяет прогнозировать результаты терапии.
3. При ФИ 40% и более вероятность отсутствия почечного ответа составляет 85% (при ДИ 95%), что позволяет прогнозировать неблагоприятный почечный исход даже при достижении гематологического ответа на индукционную противомиеломную терапию первой линии.

Ограничения исследования – иммунофлюоресцентное исследование на парафиновых срезах, обработанных проназой не выполнялось; оценка степени тубулярной атрофии проводилась только полуколичественным методом.

Авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов

Authors declare no conflict of interests

Список литературы:

1. Yadav P, Cook M, Cockwell P. Current trends of renal impairment in multiple myeloma. *Kidney Dis (Basel, Switzerland)*. 2016;1(4):241-257. doi:10.1159/000442511.
 2. Dimopoulos MA, Delimpasi S, Katodritou E, et al. Significant improvement in the survival of patients with multiple myeloma presenting with severe renal impairment after the introduction of novel agents. *Ann Oncol*. 2014;25(1):195-200. doi:10.1093/annonc/mdt483.
 3. Mendeleeva LP, Solovov MV., Alexeeva A, et al. Multiple Myeloma in Russia (First Results of the Registration Trial). *Blood*. 2017;130 (Suppl 1).
 4. Li J, Zhou D Bin, Jiao L, et al. Bortezomib and dexamethasone therapy for newly diagnosed patients with multiple myeloma complicated by renal impairment. *Clin Lymphoma Myeloma*. 2009. doi:10.3816/CLM.2009.n.077.
 5. Ludwig H, Rauch E, Kuebr T, et al. Lenalidomide and dexamethasone for acute light chain-induced renal failure: a phase II study. *Haematologica*. 2015;100(3):385-391. doi:10.3324/haematol.2014.115204.
 6. Рехтина И.Г., Менделеева Л.П., Варламова Е.Ю., Бирюкова А.С. Сравнение эффективности бортезомиб-содержащих программ в достижении раннего гематологического и почечного ответа у больных миеломной нефропатией с диализзависимой почечной недостаточностью. *Гематол. и трансфузиол.* 2015; 60 (4): 4-7.
- Rekhtina IG, Mendeleeva LP, Varlamova EYu., Biryukova LS. Sravnenie effektivnosti bortezomibsodergachih program v dostigenii rannego gematologicheskogo i pochechnogo otveta u bolnih mielomnoi nephropatii s dialissavisimoy pochechnoj nedostatochnostju. [Comparison of the efficiency of bortezomib-based protocols in induction of an early hematological and renal response in myeloma nephropathy patients with hemodialysis-dependent renal failure]. *Hematology**

and transfusiology. Russian journal (Gematologiya I transfusiologiya).2015;60(4):4-7 (Transl. from Russian).

7. *Dimopoulos MA, Roussou M, Gavriatopoulou M, et al.* Bortezomib-based triplets are associated with a high probability of dialysis independence and rapid renal recovery in newly diagnosed myeloma patients with severe renal failure or those requiring dialysis. *Am J Hematol.* 2016;91(5):499-502. doi:10.1002/ajh.24335.

8. *Рехтина И.Г., Менделеева А.П., Бирюкова А.С.* Диализзависимая почечная недостаточность у больных множественной миеломой: факторы обратимости. *Тер. архив.* 2015;7:72-76.

Rekhtina IG, Mendeleeva LP, Biriukova LS. Dialysis-dependent renal failure in patients with multiple myeloma: Reversibility factors. *Ter Arkh.* 2015;7:72-76 (Transl. from Russian).

9. *Chanan-Khan AA, Kaufman JL, Mehta J, et al.* Activity and safety of bortezomib in multiple myeloma patients with advanced renal failure: a multicenter retrospective study. *Blood.* 2007;109(6):2604-2606. doi:10.1182/blood-2006-09-046409.

10. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney inter., Suppl.* 2013; 3: 1-150.

11. *Dimopoulos MA, Roussou M, Gkotzamanidou M, et al.* The role of novel agents on the reversibility of renal impairment in newly diagnosed symptomatic patients with multiple myeloma. *Leukemia.* 2013. doi:10.1038/leu.2012.182.

12. *Ludwig H, Adam Z, Hajek R, et al.* Light chain-induced acute renal failure can be reversed by bortezomib-doxorubicin-dexamethasone in multiple myeloma: results of a phase II study. *J Clin Oncol.* 2010;28(30):4635-4641. doi:10.1200/JCO.2010.28.1238.

13. *Ludwig H, Rauch E, Kuehr T, et al.* Lenalidomide and dexamethasone for acute light chain-induced renal failure: A phase II study. *Haematologica.* 2015;100(3):385.

14. *Nasr SH, Valeri AM, Sethi S, et al.* Clinicopathologic correlations in multiple myeloma: A case series of 190 patients with kidney biopsies. *Am J Kidney Dis.* 2012;59(6):786-794. doi:10.1053/j.ajkd.2011.12.028.

15. Heptinstall's pathology of the kidney – 2 volume set, 6th edition. J.C. Jennette, J.L. Olson, M.M. Schwartz, F.G. Silva. Lippincott Williams & Wilkins, 2007. ISBN: 978/0/7817/4750/9, NLM: WJ 300, LC: RC903.9, 1531 p.

16. *Sengul S, Zvizjinski C, Simon EE, Kapasi A, Singhal PC, Batuman V.* Endocytosis of light chains induces cytokines through activation of NF-KB in human proximal tubule cells. *Kidney Int.* 2002;62(6):1977-1988. doi:10.1046/j.1523-1755.2002.00660.x

17. *Basnayake K, Stringer SJ, Hutchison CA, Cockwell P.* The biology of immunoglobulin free light chains and kidney injury. *Kidney Int.* 2011;79(12):1289-1301. doi:10.1038/ki.2011.94.

18. *Lovisa S, LeBleu VS, Tampe B, et al.* Epithelial-to-mesenchymal transition induces cell cycle arrest and parenchymal damage in renal fibrosis. *Nat Med.* 2015. doi:10.1038/nm.3902.

19. *Leung N, Nasr SH.* Myeloma-related kidney disease. *Adv Chronic Kidney Dis.* 2014. doi:10.1053/j.ackd.2013.08.009.

20. *Bohle A, Mackensen-Haen S, von Gise H, et al.* The consequences of tubulo-interstitial changes for renal function in glomerulopathies. *Pathol – Res Pract.* 1990;186(1):135-144. doi:10.1016/S0344-0338(11)81021-6

21. *Berchtold L, Friedli I, Vallée JP, Moll S, Martin PY, Seigneux S.* Diagnosis and assessment of renal fibrosis: The state of the art. *Swiss Med Wkly.* 2017. doi:10.4414/smww.2017.14442.

22. *Basnayake K, Cheung CK, Sheaff M, et al.* Differential progression of renal scarring and determinants of late renal recovery in sustained dialysis dependent acute kidney injury secondary to myeloma kidney. *J Clin Pathol.* 2010;63(10):884-887. doi:10.1136/jcp.2010.079236.

23. *Рехтина И.Г., Голицина Е.П., Варшавский В.А., Горчакова С.В., Бирюкова А.С.,* Обратимость тяжелой почечной недостаточности при миеломной болезни. <http://journal.nephro.ru/index.php?r=journal/articleView&articleId=630>. Published 2009. Accessed February 4, 2019.

Rekhtina I.G., Golicina E.P., Varshavskiy V.A., Gorchakova S.V., Biryukova L.S. Obratimost tyazheloy pochechnoy nedostatochnosti pri mielomnoy bolezni. <http://journal.nephro.ru/index.php?r=journal/articleView&articleId=630>. Published 2009. Accessed February 4, 2019.

24. *Ecotièrre L, Thierry A, Debias-Delpech C, et al.* Prognostic value of kidney biopsy in myeloma cast nephropathy: A retrospective study of 70 patients. *Nephrol Dial Transplant.* 2016;31(1):64-72. doi:10.1093/ndt/gfv283.

25. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Acute Kidney Injury Work Group. KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury. *Kidney Inter., Suppl.* 2012; 2: 1-138.

26. *Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, et al.* A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med.* 2009;150(9):604-612. doi:10.7326/0003-4819-150-9-200905050-00006.

27. *Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Palumbo A, et al.* International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma. *Lancet Oncol.* 2014;15(12):e538-e548. doi:10.1016/S1470-2045(14)70442-5.

28. *Greipp PR, San Miguel J, Durie BGM, et al.* International staging system for multiple myeloma. *J Clin Oncol.* 2005;23(15):3412-3420. doi:10.1200/JCO.2005.04.242.

29. *Kumar S, Paiva B, Anderson KC, et al.* International Myeloma Working Group consensus criteria for response and minimal residual disease assessment in multiple myeloma. *Lancet Oncol.* 2016. doi:10.1016/S1470-2045(16)30206-6.

30. *Solez K, Colvin RB, Racusen LC, et al.* Banff 07 classification of renal allograft pathology: Updates and future directions. In: *American Journal of Transplantation.* 2008. doi:10.1111/j.1600-6143.2008.02159.x.

31. *Tervaert TWC, Mooyaart AL, Amann K, et al.* Pathologic classification of diabetic nephropathy. *J Am Soc Nephrol.* 2010;21(4):556-563. doi:10.1681/ASN.2010010010.

32. *Cattran DC, Coppo R, Cook HT, et al.* The Oxford classification of IgA nephropathy: rationale, clinicopathological correlations, and classification. *Kidney Int.* 2009;76(5):534-545. doi:10.1038/ki.2009.243.

33. *Farris AB, Adams CD, Brousaides N, et al.* Morphometric and visual evaluation of fibrosis in renal biopsies. *J Am Soc Nephrol.* 2011. doi:10.1681/ASN.2009091005.

Дата получения статьи: 21.02.2019

Дата принятия к печати: 03.06.2019

Submitted: 21.02.2019

Accepted: 03.06.2019