

Редкое сочетание двух редких заболеваний: не-амилоидная моноклональная гаммапатия почечного значения и гипертрофическая кардиомиопатия – трудности диагностики

Е.В. Захарова^{1,2,3}, Е.В. Резник^{4,5}, О.А. Воробьева⁶, Е.С. Столяревич^{3,7}, Т.Л. Нгуен⁴, Н.Н. Чернышова¹, Е.В. Шутов^{1,2}

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

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

³ ФПДО ФГБУ ФГОУ «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова», ул. Делегатская, д. 20, стр. 1, 127473, Москва, Российская Федерация

⁴ ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, ул. Островитянова, д. 1, 117997, Москва, Российская Федерация

⁵ ГБУЗ «Городская клиническая больница №31» Департамента здравоохранения города Москвы, 119415, Москва, ул. Лобачевского, д. 42, стр. 1, Москва, Российская Федерация

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

⁷ ГБУЗ «Городская клиническая больница №52» Департамента здравоохранения города Москвы, 123182, Москва, ул. Пехотная, д. 3, Москва, Российская Федерация

Для цитирования: Захарова Е.В., Резник Е.В., Воробьева О.А. и соавт. Редкое сочетание двух редких заболеваний: не-амилоидная моноклональная гаммапатия почечного значения и гипертрофическая кардиомиопатия – трудности диагностики. Нефрология и диализ. 2023. 25(3):413-425. doi: 10.28996/2618-9801-2023-3-413-425

Rare combination of two rare diseases: non-amyloid monoclonal gammopathy of renal significance and hypertrophic cardiomyopathy – difficult diagnosis

E.V. Zakharova^{1,2,3}, E.V. Reznik^{4,5}, O.A. Vorobieva⁶, E.S. Stolyarevich^{3,7}, T.L. Ngyuen⁴, N.N. Chernyshova¹, E.V. Shutov^{1,2}

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

² Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Ministry of Healthcare of Russian Federation, 2/1, Barrikadnaya, Moscow, 123995, Russian Federation

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

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

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

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

⁴ *N.I. Pyrogov Russian National Research Medical University, Ministry of Healthcare of Russian Federation, 1, Ostrovitjanova Str. Moscow, 117997, Russian Federation*

⁵ *City Clinical Hospital №31 of Moscow Healthcare Department, 119415, Lobachevskogo Str. 42, bld. 1, Moscow, Russian Federation*

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

⁷ *City Clinical Hospital №52 of Moscow Healthcare Department, 3, Pekhotnaya Str., Moscow, 123182, Russian Federation*

For citation: Zakharova E.V., Reznik E.V., Vorobieva O.A. et al. Rare combination of two rare diseases: non-amyloid monoclonal gammopathy of renal significance and hypertrophic cardiomyopathy – difficult diagnosis. *Nephrology and Dialysis*. 2023. 25(3):413-425. doi: 10.28996/2618-9801-2023-3-413-425

Ключевые слова: биопсия почки, пролиферативный гломерулонефрит с депозитами моноклональных иммуноглобулинов, моноклональный белок, легкие цепи лямбда, хроническая болезнь почек, хроническая сердечная недостаточность

Резюме

Группа заболеваний, объединенных термином “моноклональная гаммапатия почечного значения (МГПЗ)”, включает различные варианты парапротеинемических поражений почек у пациентов, не удовлетворяющих критериям диагностики множественной миеломы и других злокачественных секретирующих лимфопротеративных заболеваний. Диагноз МГПЗ по определению может быть установлен только на основании биопсии почки. Одним из редких вариантов МГПЗ является пролиферативный гломерулонефрит с депозитами моноклональных иммуноглобулинов (ПГНМИД), выделенный как самостоятельная форма лишь в 2004 году, характеризующийся пролиферативным или мембранопротеративным профилем повреждения с мезангиальными и субэндотелиальными депозитами моноклонального иммуноглобулина G каппа (IgGκ), реже – моноклонального IgAκ или IgMκ, и клинически проявляющийся в виде нефротического синдрома с микрогематурией, артериальной гипертензией и нарушением функции почек. В крайне редких случаях выявляется ПГНМИД с моноклональными депозитами только легких цепей каппа, и лишь в одном случае в доступной литературе описан ПГНМИД с депозитами только легких цепей лямбда. При ПГНМИД обнаружить парапротеин в сыворотке крови или в моче удастся всего в 20-32% случаев, а идентифицировать секретирующий его клон в костном мозге – менее чем в 10% случаев. Поражения сердца и других органов при ПГНМИД, в отличие от такого варианта МГПЗ как иммуноглобулиновый амилоидоз, не описаны. Гипертрофическая кардиомиопатия (ГКМП) представляет собой генетически детерминированную кардиомиопатию, обусловленную мутацией в генах, кодирующих саркомерные белки миокарда, наследуемую в большинстве случаев по аутосомно-доминантному типу. Критерием диагностики ГКМП является утолщение стенки левого желудочка (ЛЖ) >15 мм при отсутствии другого кардиологического или системного заболевания, способного привести к развитию гипертрофии ЛЖ. Может наблюдаться фенотипическое сходство между ГКМП и гипертрофией/псевдогипертрофией ЛЖ другой этиологии, в том числе вследствие артериальной гипертензии и амилоидоза, достоверно подтвердить диагноз истинной ГКМП возможно лишь генетически. Мы приводим наблюдение пациента с ранее не описанным в литературе сочетанием ПГНМИД с депозитами моноклональных легких цепей лямбда и прогрессирующей хронической болезнью почек, и генетически подтвержденной ГКМП, и обсуждаем трудности дифференциальной диагностики.

Abstract

The spectrum of monoclonal gammopathy of renal significance (MGRS) merges a group of diseases, driven by the deposition of monoclonal immunoglobulins in the patients, who do not meet criteria for diagnostics of multiple myeloma and other blood malignancies. By definition, the diagnosis of MGRS is based on kidney biopsy findings. One of the rare variants of MGRS, defined in 2004, is proliferative glomerulonephritis with monoclonal immunoglobulin deposits (PGNMID), presenting with nephrotic syndrome with microhematuria, arterial hypertension, impairment of kidney function, and characterized by a proliferative or membranoproliferative pattern of damage with mesangial and subendothelial deposits of monoclonal immunoglobulin G kappa (IgGκ), or, much rarer – monoclonal IgAκ or IgMκ. Even rarer described PGNMID with monoclonal deposits of the light chain kappa, and we found just one case of PGNMID with monoclonal deposits of the light chain lambda in the literature. Detection of paraprotein in the serum or urine in PGNMIG is possible only in 20-32% of cases and identification of secreting clones in the bone marrow is successful in less than 10% of cases. In contrast with immunoglobulin amyloidosis, heart, and other organ involvement were not described in association with PGNMID. Hypertrophic

cardiomyopathy (HCM) is a genetic cardiomyopathy, caused by mutations in the genes, encoding sarcomere proteins, with the autosome-dominant type of inheritance. Diagnostic criteria for HCN is the left ventricular (LV) wall thickening >15 mm in the absence of other cardiac or systemic disease, which can cause LV hypertrophy. Phenotypic overlap between HCV and LV hypertrophy/pseudohypertrophy of other etiology, including arterial hypertension and amyloidosis is common, definite confirmation of the true HCM is possible only with genetic testing. Hereby we present a case of a previously not reported combination of PGNMID with monoclonal light chain lambda deposits and genetically confirmed HCM and discuss the difficulties of diagnostics and differential diagnostics.

Key words: kidney biopsy, proliferative glomerulonephritis with monoclonal immunoglobulin deposits, monoclonal protein, lambda light chains, chronic kidney disease, chronic heart failure

Введение

Термин моноклональная гаммапатия почечного значения (МГПЗ) был впервые введен Международной рабочей группой по изучению почек при моноклональных гаммапатиях в 2012 году. Введение понятия МГПЗ позволило объединить различные варианты парапротеинемических поражений почек у пациентов, не удовлетворяющих критериям диагностики множественной миеломы и других злокачественных секретирующих лимфопролиферативных заболеваний, и подчеркнуть отличие состояний с поражением органа-мишени – почек – от моноклональной гаммапатии неопределенного значения [1]. В 2019 году та же Рабочая группа опубликовала Консенсус, обновивший определение и диагностические критерии МГПЗ. Согласно этому Консенсусу, термин МГПЗ относится к состояниям, когда имеется один или более вариант поражения почек, обусловленный моноклональным иммуноглобулином, но секретирующий В-клеточный или плазмоклеточный клон, не вызывает осложнений, связанных с опухолью, и не соответствует гематологическим критериям для проведения специфической терапии [2]. Распространенность МГПЗ не изучена, в наиболее крупном многоцентровом исследовании сообщается о 280 пациентах с различными вариантами МГПЗ, выявленных за период с 2003 по 2020 год в 19 центрах из 12 стран [3]. По данным отечественной исследователей МГПЗ выявлялась в 4,9% случаев от всех морфологически подтвержденных нефропатий [4].

Гипертрофическая кардиомиопатия (ГКМП) представляет собой генетически детерминированную кардиомиопатию, обусловленную мутацией в генах, кодирующих саркомерные белки миокарда, наследуемую в большинстве случаев по аутосомно-доминантному типу с распространенностью ~1 на 500 человек в общей популяции. Критерием диагностики ГКМП является утолщение стенки левого желудочка (ЛЖ) >15 мм при отсутствии другого кардиологического или системного заболевания, способного привести к развитию гипертрофии ЛЖ. Нередко имеется фенотипическое сходство между ГКМП и гипертрофией/псевдогипертрофией ЛЖ другой этиологии, в том числе вследствие артериальной гипертензии и амилоидоза. Достоверно под-

твердить диагноз истинной ГКМП возможно лишь генетически [5, 6].

Мы приводим наблюдение пациента с комбинацией МГПЗ и ГКМП и обсуждаем трудности дифференциальной диагностики.

Клиническое наблюдение

Пациент 66 лет обратился за консультацией к нефрологу в ГКБ им. С.П. Боткина в ноябре 2021 г. с жалобами на отеки нижних конечностей, головокружение, повышение артериального давления (АД), сопровождающиеся ноющими болями в левой половине грудной клетки без связи с физической нагрузкой.

Анамнез

В течение 10 лет страдает артериальной гипертензией (АГ) с максимальным повышением АД до 220/115 мм рт.ст., регулярно получал комбинированную гипотензивную терапию, но целевого уровня АД достичь не удавалось. Наблюдался урологом по поводу доброкачественной гиперплазии предстательной железы (ДГПЖ). Сахарный диабет, инфаркт миокарда, инсульт в анамнезе отрицает, сведений о показателях лабораторных исследований до 2020 года нет. Семейный анамнез по заболеваниям почек и ГКМП не отягощен.

В декабре 2020 года перенес новую коронавирусную инфекцию (COVID-19), после чего появились отеки стоп, через месяц при амбулаторном обследовании впервые обнаружены повышение сывороточного креатинина (Скр) и легкая анемия (Таблица 1). Через полгода анемия сохранялась, отмечено нарастание СКр, выявлена массивная протеинурия, микрогематурия, гипопротеннемия, гипоальбуминемия, гиперурикемия (Таблица 1), дислипидемия (общий холестерин 5,36 ммоль/л, липопротеины низкой плотности 3,8 ммоль/л); лейкоциты и тромбоциты периферической крови в норме, простат-специфический антиген общий 6,6 нг/мл, свободный 3,1 нг/мл. По данным ультразвукового исследования – мелкие кисты левой почки, признаки ДГПЖ.

Консультирован нефрологом в Федеральном центре, диагностирован нефротический синдром (НС), в сентябре 2021 года госпитализирован для

проведения биопсии почки. Выполнена нефробиопсия, гистологическое исследование проводилось в отделении патологической анатомии ГКБ №52. При световой микроскопии из 11 клубочков 3 полностью склерозированы, в 4 – участки сегментарного склероза, оставшиеся клубочки имеют дольчатую структуру с выраженной мезангиальной эндокапиллярной пролиферацией и бесклеточными узлами в центре долек в 3 клубочках; интерстициальный фиброз и тубулярная атрофия 25-30%. Окраска Конго-красным негативна. При иммунофлюоресцентном исследовании IgM++, C3+, легкие цепи λ +++ в мезангии и по периферии капиллярных петель. Заключение по результатам гистологического исследования: картина мембранопротрофиеративного гломерулонефрита с преобладанием иммунных комплексов класса IgM λ ; данная морфологическая картина может соответствовать гломерулонефриту, ассоциированному с аутоиммунными, инфекционными или лимфопротрофиеративными заболеваниями, учитывая преобладание легкой цепи λ необходимо исключить моноклональную гаммапатию.

В течение следующих двух месяцев сохранялась легкая анемия, персистировал НС, отмечено нарастание СКр и снижение C3 компонента комплемента (Таблица 1), лейкоциты и тромбоциты периферической крови и АДГ в норме, сывороточное железо незначительно снижено – 9,5 мкмоль/л. Проведено развернутое иммунологическое обследование: С4, ревматоидный фактор, антитела к ядерным антигенам, антитела к цитоплазме нейтрофилов, поликлональные иммуноглобулины – в пределах нормы, криоглобулины не обнаружены; инфекционный скрининг отрицательный. При иммунохимическом исследовании белков сыворотки крови и мочи выявлена моноклональная секреция IgG λ низкого уровня со следами выхода парапротеина в мочу, белок Бенс-Джонса в моче не обнаружен (Таблица 1).

Направлен на консультацию в ГКБ им. С.П. Боткина.

Данные физикального обследования

Состояние средней тяжести, рост 170 см, вес 69 кг, ИМТ 23,9 кг/м². Кожа чистая, обычной окраски, отеки стоп и голеней, периферические лимфоузлы не пальпируются, суставы не изменены, движения не нарушены. Частота дыхательных движений 17 в 1 минуту, дыхание проводится во все отделы, везикулярное, хрипы не выслушиваются. Тоны сердца удовлетворительной звучности, ритмичные, частота сердечных сокращений 76 ударов в 1 минуту, патологические шумы не выслушиваются. АД 180/80 мм рт. ст. Язык влажный, живот при пальпации мягкий, безболезненный во всех отделах, перитонеальные симптомы отрицательные, печень выступает на 2 см из-под края реберной дуги, селезенка не пальпируется. Область почек не изменена моченспускание

свободное, безболезненное, моча обычного цвета, диурез 1800 мл в сутки.

Клиническое суждение

Наиболее вероятным представлялся диагноз моноклональной гаммапатии почечного значения, однако отмечено несоответствие между моноклональной секрецией (IgG λ) и депозитами в почечной ткани (IgM λ), назначена диуретическая и нефропротективная терапия, рекомендовано выполнение эхокардиографии (Эхо-КГ) и консультация гематолога.

Дальнейшее обследование

В течение следующих 4 месяцев обследовался амбулаторно. Эхо-КГ – симметричная гипертрофия ЛЖ (Таблица 1) дилатация предсердий, "зернистость миокарда". Консультирован гематологом, выполнена пункция костного мозга, по данным миелограммы число плазматических клеток и лимфоцитов незначительно превышало верхние границы нормы (Таблица 1), диагностирована моноклональная гаммапатия неопределенного значения, рекомендовано провести компьютерную томографию (КТ) органов брюшной полости и остеосцинтиграфию.

Сохранялась анемия легкой степени, лейкоциты и тромбоциты периферической крови в норме. КТ органов грудной и брюшной полости: количественное увеличение внутригрудных лимфоузлов, асцит, гепатомегалия. Остеосцинтиграфия: очаги патологической фиксации в 9 и 11 ребрах справа и в 7 ребре слева. Проведена молекулярная диагностика панели маркеров множественной миеломы, экспрессии генов MAGE-A3, MAGE-A6, PRAME, NY-ESO-1 не обнаружено, повторно консультирован гематологом, вновь диагностирована моноклональная гаммапатия неопределенного значения.

В апреле 2022 года обследован в ГКБ №31 в связи с эпизодом потери сознания после усиления гипотензивной терапии. На ЭКГ зарегистрирована синусовая брадикардия с нормальным вольтажом комплекса QRS и патологическим зубцом Q в III отведении (Рисунок 1). Эхо-КГ-исследование продемонстрировало быстро нарастающую асимметричную гипертрофию ЛЖ, стенки ЛЖ имели неоднородный зернистый характер. Фракция выброса ЛЖ сохранена (60%). Признаков обструкции выходного тракта ЛЖ выявлено не было (максимальный левожелудочково-аортальный градиент составлял 3,2 мм рт.ст. в покое), выявлена диастолическая дисфункция с нарушением релаксации (соотношение пиковой скорости раннего диастолического наполнения желудочка к пиковой скорости диастолического наполнения в систолу предсердий (Е/А) 0,67) (Рисунок 2). Выполнено суточное мониторирование ЭКГ по Холтеру – синусовая брадикардия: средняя частота сердечных сокращений была 54 уд/мин в те-



Рис. 1. ЭКГ: синусовая брадикардия, частота сердечных сокращений 53 удара/мин, нормальный вольтаж комплекса QRS, патологический зубец Q в III отведении.

Fig. 1. ECG: sinus bradycardia, heart beat rate 53 per minute, normal QRS voltage, abnormal Q-wave in the III lead.

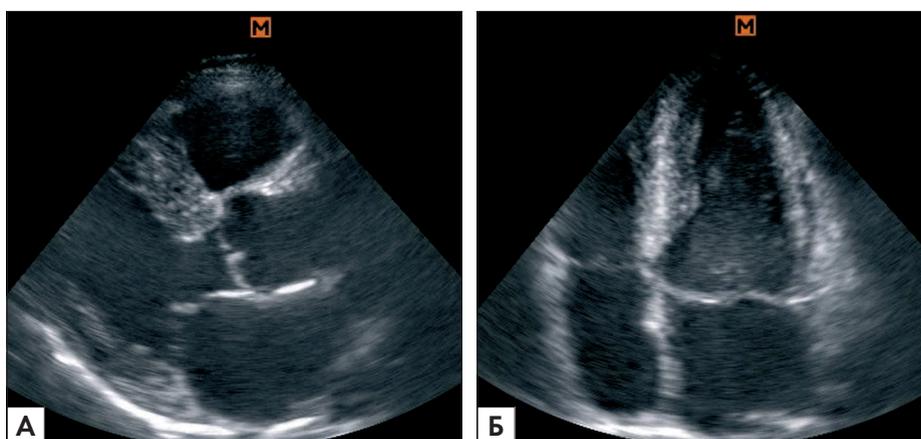


Рис. 2. ЭХО-КГ: увеличение массы желудочков и зернистость миокарда ЛЖ (а); дилатация предсердий с небольшим выпотом в полости перикарда (б).

Fig. 2. ECHO-CG: ventricular mass enlargement and left ventricular myocardium granulosis (a); atrial dilatation with mild pericardial effusion (b).

чение дня, 52 уд/мин в течение ночи и 53 уд/мин за весь период регистрации; желудочковая экстрасистола: 1, наджелудочковые экстрасистолы: 9. Пауз >2 сек. и значимой диспозиции сегмента ST не зарегистрировано. Циркадный индекс был резко снижен до 1,03. Скорректирована гипотензивная терапия, назначено генетическое исследование для исключения ГКМП и ряда инфильтративных заболеваний сердца – NGS-панель на 17 генов.

Через 3 месяца получены результаты генетического исследования: мутаций в гене транстиретина и гене GLA выявлено не было, однако в экзоне 29 гена MYBPC3, кодирующего сердечный миозин-связывающий белок С, выявлен нуклеотидный вариант с.3137C>T (chr11:47333610G>A, NM_000256.3; rs371061770) в гетерозиготном состоянии, приводящий к аминокислотному варианту р.Т1046М.

В августе 2022 г. выявлено нарастание СКр и гипокальциемия, персистировали НС, микрогематурия, анемия (Таблица 1) без отклонений числа лейкоцитов и тромбоцитов периферической крови. Обследован гематологом, при иммунофенотипировании клеток периферической крови аномалий иммунофенотипа не выявлено. Выполнена трепан-

обиопсия костного мозга, миелограмма не выявила нарастания числа плазматических клеток и лимфоцитов (Таблица 1); при светооптическом и иммуногистохимическом (ИГХ) исследовании опухоль в материале не обнаружена. Иммунофенотипирование клеток костного мозга: популяция плазматических клеток с фенотипом CD45^{low}CD38^{brigh}+CD138+CD56-CD19+ поликлональная, соотношение цыткарпа/cytlambda 1.72.

В октябре 2022 г. пациент экстренно госпитализирован в терапевтический стационар в связи с повышением АД до 220/110 мм рт.ст., на фоне проведенного лечения достигнуто снижение АД до 160/100 мм рт.ст., но при обследовании выявлено прогрессирование почечной недостаточности (Таблица 1).

После выписки проведено повторное иммунохимическое исследование белков сыворотки крови и мочи, подтверждена моноклональная секреция IgGλ низкого уровня с выходом парапротеина в мочу, выявлен белок Бенс-Джонса λ в моче (Таблица 1). Выполнена повторная трепанобиопсия костного мозга – реактивные изменения, при ИГХ обнаружены единичные плазматические клетки

Таблица 1 | Table 1

Динамика лабораторных показателей пациента за 2021-2023 гг.

Patient's laboratory data during follow-up period 2021-2023

Показатель	Январь 2021	Июль 2021	Ноябрь 2021	Январь 2022	Апрель 2022	Август 2022	Октябрь 2022	Декабрь 2022	Январь 2023	Июль 2023
Нв, г/л	117	115	113	100	99	90	97	70	101	100
СКр, мкмоль/л	143	166	185	188		235	459	507	410	502
ОБ, г/л		57	52			50	46	38	43	58
Альбумин, г/л		32	27			26		20	24	31
Мочевина, ммоль/л		16,0	14,6			18,2	31,2	34,6	29,0	25,3
МК, мкмоль/л		495	398			404	338	536	514	308
Са общий, ммоль/л						1,99		1,82		1,96
С3 (норма 0,9-1,8), г/л			снижен					0,87		1,05
ПТГ (норма 15-64), пг/мл								228		216
NT-proBNP (норма 0-125), пг/мл							6849			2260
СПУ, г/сут		5,0	8,2			9,2	8,7	13,0	5,7	
Эр в п/зр		20-30	20-25			70-90	10-12	30-40	12-14	0-1
IgGλ сыворотка, г/л			2,7				1,3	1,8		3,0
IgGλ моча, г/сут			следы				следы	0,4		0,23
В-λ моча, г/сут			нет				следы	следы		нет
ПК к/м (норма 0,1-1,8), %				3,2		3		2		
Лц к/м (норма 4,3-13,7), %				19,6		17		12		
Толщина МЖП, мм				15	19,5			16		13
Толщина ЗСЛЖ, мм				13	14			14		13

Сокращения: Нв – гемоглобин; СКр – креатинин сыворотки крови; ОБ – общий белок сыворотки крови; МК – мочевая кислота сыворотки крови; Са общий – общий кальций сыворотки крови; С3 – С3 компонент комплемента сыворотки крови; ПТГ – паратиреоидный гормон; NT-proBNP – N-концевой фрагмент предшественника мозгового натрийуретического пептида; СПУ – суточная протеинурия; Эр в п/зр – эритроциты в поле зрения; IgGλ – моноклональный иммуноглобулин Gλ; В-λ – белок Бенс-Джонса λ; ПК к/м – плазматические клетки в костном мозге; Лц к/м – лимфоциты в костном мозге; МЖП – межжелудочковая перегородка; ЗСЛЖ – задняя стенка левого желудочка

Abbreviations: Нв – hemoglobin; СКр – serum creatinine; ОБ – serum total protein; Альбумин – serum albumin; Мочевина – serum urea; МК – serum uric acid; Са общий – serum total calcium; С3 – С3 serum complement; NT-proBNP – N-terminal pro-brain natriuretic peptide; СПУ – 24 hours urine protein excretion; Эр в п/зр – red blood cells per high power field; IgGλ – monoclonal immunoglobulin Gλ; В-λ – urine Bence-Jones protein λ; ПК к/м – bone marrow plasma cells; Лц к/м – bone marrow lymphocytes; МЖП – interventricular septum; ЗСЛЖ – left ventricular posterior wall

позитивные к антителам CD138, и, λ. Исследован уровень N-концевого фрагмента предшественника мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP) в сыворотке крови, он оказался более чем в 45 раз выше верхней границы нормы (Таблица 1). Выполнена эзофагогастроуденоскопия с биопсией на амилоид, амилоида не найдено. Вновь консультирован гематологом, диагноз моноклональной гаммапатии почечного значения не подтвержден.

Госпитализация в нефрологическое отделение

В декабре 2022 года связи с нарастанием отеков повторно обратился к нефрологу в ГКБ им. С.П. Боткина, госпитализирован. При поступлении – анасарка, асцит, АД 160/100 мм рт.ст., диурез 800 мл/сутки. Выявлено прогрессирование нефротического синдрома, почечной недостаточности и анемии, повышение уровня паратиреоидного гормона (ПТГ) до 3,5 норм, сохранялись гипокальциемия и снижение уровня С3 при нормальном уровне С4 (Таблица 1); обращали на себя внимание легкая ацидемия (рН крови 7,32, дефицит

оснований -8 ммоль/л) и повышение калия крови до 5,7-6,5 ммоль/л. Проводилась белковозаместительная, инфузионно-корректирующая, диуретическая, противоанемическая терапия, выполнена лапароскопически-ассистированная имплантация катетера для перитонеального диализа, и в январе 2023 года начато лечение перитонеальным диализом.

Иммунохимическое исследование сыворотки крови и мочи – моноклональная секреция низкого уровня IgGλ с выходом парапротеина в мочу, белок Бенс-Джонса λ в моче; миелограмма – число плазматических клеток минимально превышает верхнюю границу нормы, лимфоциты в норме (Таблица 1). Иммунофенотипирование клеток костного мозга: популяция плазматических клеток с фенотипом CD45_{low}CD38_{bright}+CD138+CD56-CD19+ поликлональная, соотношение суткаппа/cytlambda 1,73. Рентгенография костей черепа: мелкие единичные округлые очаги деструкции в лобно-височно-теменной области. Эхо-КГ: дилатация обеих предсердий (объем ЛП 118 мл, ПП 67 мл), значительная гипертрофия миокарда ЛЖ (Таблица 1), масса миокарда ЛЖ 291 г, индекс массы миокарда ЛЖ 154 г/м², фракция вы-

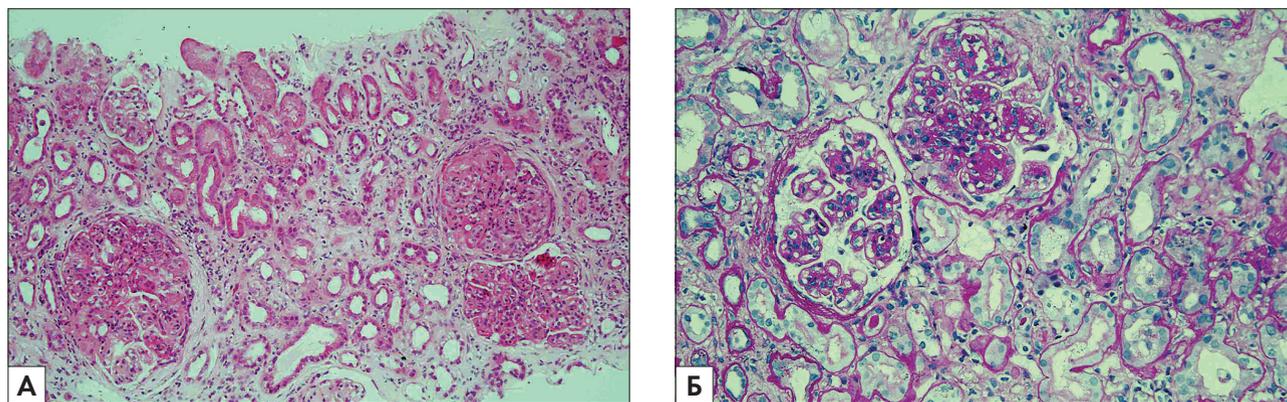


Рис. 3. Световая микроскопия: а) Большие дольчатые клубочки с мезангиальной и эндокапиллярной гиперклеточностью; окраска гематоксилином и эозином, увеличение $\times 100$. б) Узловатое расширение мезангиального пространства за счет PAS-позитивного внеклеточного матрикса и умеренной мезангиальной гиперклеточности; удвоение контура гломерулярной базальной мембраны; окраска PAS-реакция, увеличение $\times 200$.

Fig. 3. Light microscopy: а) Large lobular glomeruli with mesangial and endocapillary hypercellularity; H&E stain, magnification $\times 100$. б) Nodular widening of the mesangial region due to PAS-positive extracellular matrix and moderate mesangial hypercellularity; double-contoured glomerular basement membrane; PAS stain, magnification $\times 200$.

броса ЛЖ сохранена (51% по Симпсону), диастолическая дисфункция ЛЖ по типу нарушения релаксации, утолщение стенки правого желудочка до 5,1 мм (норма 5,0 мм), систолическое давление в легочной артерии 41 мм рт.ст.

Выполнен экспертный пересмотр материала двух трепанобиопсий костного мозга в отделении патологической анатомии НМИЦ Гематологии. При иммуногистохимическом исследовании в увеличенном количестве визуализируются зрелые плазматические клетки CD138+, расположенные разрозненно, скоплениями по 5-7 клеток, межтрабекулярно, в них отмечается рестрикция λ -цепи (κ + клетки единичные). МРО-позитивны элементы промежуточного пула гранулоцитарного роста. Cyclosporin экспрессируют эритрокарициты, эритроциты в просветах сосудов. Окраска Конго-красным негативна. Заклю-

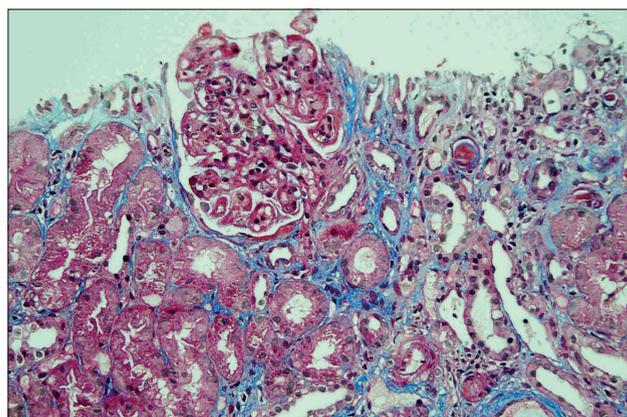


Рис. 4. Световая микроскопия: Гломерулярные субэндотелиальные фуксинофильные депозиты; окраска трихромом по Массону, увеличение $\times 200$.

Fig. 4. Light microscopy: Glomerular subendothelial fuchsinophilic deposits; Masson's trichrome stain, magnification $\times 200$.

чение: нерезко выраженный субстрат плазмноклеточной неоплазии, амилоида не найдено.

Проведен пересмотр и дополнительное исследование материала нефробиопсии в НЦКМД. Светооптическое гистологическое исследование: значительно увеличенные клубочки с узловатым расширением мезангиального пространства за счет внеклеточного PAS-позитивного матрикса и его умеренно выраженной гиперклеточности; с умеренной эндокапиллярной гиперклеточностью и неравномерным удвоением контура гломерулярной базальной мембраны (Рисунок 3); при окраске трихромом по Массону отчетливо визуализируются фуксинофильные субэндотелиальные депозиты (Рисунок 4); больше половины представленных в материале биопсии клубочков полностью склерозированы, в трети клубочков выявлен вторичный сегментарный гломерулосклероз; тубуло-интерстициальные изменения представлены умеренным воспалением и острым повреждением эпителия канальцев, атрофия канальцев и интерстициальный фиброз выражены незначительно; стенки артериол и артерий мелкого калибра без патологических изменений. Иммунофлюоресцентное исследование на свежемороженном срезе было недоступно из-за отсутствия второго фрагмента, и поэтому было выполнено на обработанных парафиновых срезах с использованием стандартной панели FITC-конъюгированных антител к IgG, IgA, IgM, C1q, C3, фибриногену, легким цепям κ и λ . В клубочках выявлена субэндотелиальная крупногранулярная сливная экспрессия легкой цепи λ (+++). Все остальные результаты, включая легкую цепь κ , во всех локализациях были totally негативны (Рисунок 5). Заключение: моноклональная гаммапатия почечного значения – мембрано-пролиферативный гломерулонефрит с монотипной субэндотелиальной экспрессией легкой цепи λ .

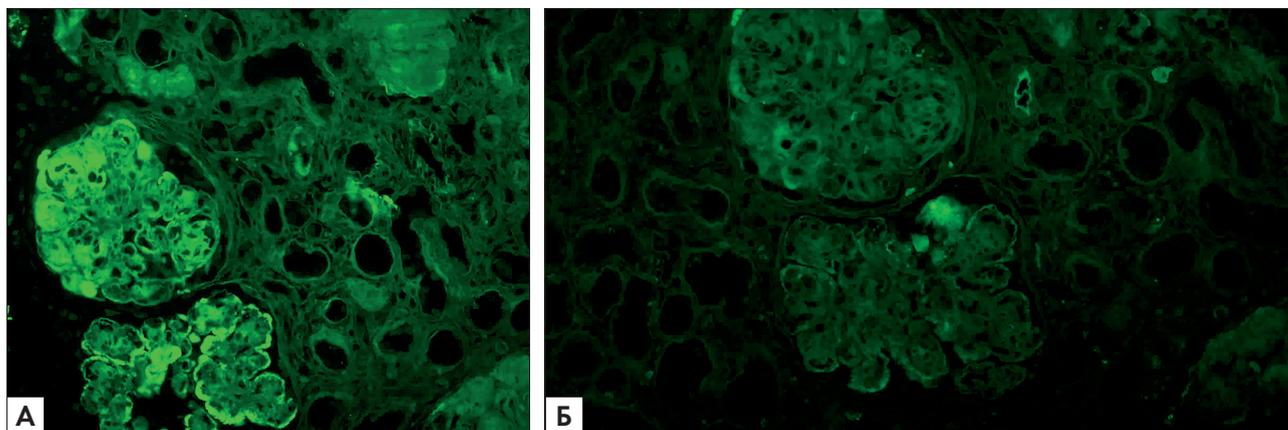


Рис. 5. Иммунофлуоресцентная микроскопия на обработанных проназой парафиновых срезах: а) Субэндотелиальная крупногранулярная сливная экспрессия легкой цепи λ . б) Отсутствие экспрессии легкой цепи λ .

Fig. 5. Immunofluorescence on Pronase-digested paraffin sections: а) Subendothelial coarse granular and confluent λ light chain expression. б) Negative λ light chain.

Клинический диагноз

Основной: Моноклональная гаммапатия почечного значения – мембранопротрофирующий гломерулонефрит с моноклональными депозитами свободных легких цепей лямбда, вторичный сегментарный гломерулосклероз.

Конкурирующий: Гипертрофическая кардиомиопатия, нуклеотидный вариант chr 11:47333610 G>A в гетерозиготном состоянии в гене MYBPC3.

Фоновый: Артериальная гипертония 3 ст., риск очень высокий.

Осложнения: Нефротический синдром. Хроническая болезнь почек АЗС5Д стадии. Вторичная гиперурикемия. Анемия средней степени тяжести. Вторичный гиперпаратиреоз, минерально-костные нарушения. Лечение постоянным амбулаторным перитонеальным диализом с 28.01.2023. Хроническая сердечная недостаточность с сохранной фракцией выброса (ХСН ПА, II ФК).

Сопутствующие заболевания: Дислипидемия. Доброкачественная гиперплазия предстательной железы. Простые кисты левой почки.

Последующее наблюдение

На фоне лечения состояние пациента значительно улучшилось, отеки регрессировали, уровень калия крови нормализовался (4,8 ммоль/л), азотемия снизилась, анемия субкомпенсирована (Таблица 1). После введения в диализную программу пациент был выписан для продолжения лечения постоянным амбулаторным перитонеальным диализом (ПАПД). При последнем обследовании в июле 2023 года состояние удовлетворительное, отеков нет, АД 150/95 мм рт.ст., ЧСС 68 ударов в 1 минуту, диурез 1100 мл/сутки, диализ адекватен, анемия субкомпенсирована, гиподиспротеинемия уменьшилась, уро-

вень С3 в норме, сохраняется легкая гипокальциемия и повышение уровня ПТГ, уровень NT-proBNP снизился втрое (Таблица 1). Иммунохимическое исследование сыворотки крови и мочи – моноклональная секреция IgG λ с выходом парапротеина в мочу без принципиальной динамики, белок Бенс-Джонса в моче не обнаружен (Таблица 1). Рентгенография плоских костей – мелкие очаги деструкции без отрицательной динамики. Эхо-КГ: дилатация левого предсердия 76 мл, гипертрофия миокарда ЛЖ (Таблица 1), масса миокарда ЛЖ 304 г, индекс массы миокарда ЛЖ 173 г/м², фракция выброса ЛЖ сохранена (53% по Симпсону), диастолическая дисфункция ЛЖ по типу нарушения релаксации. Утолщение стенки правого желудочка до 5,1 мм (норма 5,0 мм). Систолическое давление в легочной артерии 33 мм рт.ст.

Пациент продолжает лечение ПАПД, наблюдается нефрологами и кардиологами, ведет активный образ жизни, вернулся к работе.

Обсуждение

Диагноз МГПЗ может быть установлен только на основании биопсии почки и подтвержден выявлением моноклонального иммуноглобулина в сыворотке крови и/или в моче и идентификацией секретирующего В-клеточного или плазмоклеточного клона [2, 7, 8]. Спектр МГПЗ включает следующие варианты поражения почек: иммуноглобулиновый амилоидоз, моноклональный фибриллярный гломерулонефрит, иммунотактоидный гломерулонефрит, криоглобулинемический гломерулонефрит I и II типа, болезнь отложения моноклональных иммуноглобулинов, пролиферативный гломерулонефрит с депозитами моноклональных иммуноглобулинов (ПГНМИД), крио-кристалл-глобулиновый гломерулонефрит, С3 гломерулопатию с моноклональной

гаммапатией, проксимальную тубулопатию легких цепей, кристаллический гистиоцитоз, тромбоцитоскую микроангиопатию и ряд еще более редких вариантов. Характер депозиции моноклональных белков обусловлен их физико-химическими свойствами [2]. Наиболее часто встречается иммуноглобулиновый амилоидоз, в подавляющем большинстве случаев амилоид-образующим белком являются легкие цепи (ЛЦ) лямбда [7, 9]. Не-амилоидные варианты МГПЗ, ассоциированные с различными типами парапротеинов, наблюдаются реже. Так, в уже упомянутом международном многоцентровом исследовании из 280 пациентов, наблюдавшихся в течение 17 лет, больные с не-амилоидными вариантами составили 35%, а в одноцентровом американском исследовании таких пациентов было всего 8 за четыре года [3, 10]. По данным отечественных одноцентровых исследований, включавших соответственно 102 и 147 случаев за период в 9 и в 16 лет, не-амилоидные варианты МГПЗ составляли по 28,4% и 21,1% случаев [4, 11]. Еще реже выявляется ПГНМИД, его частота составляла 5,0%-2,7%-8,0% от всех случаев МГПЗ [3, 4, 11] и всего 0,17-0,21% от всех случаев морфологически подтвержденных нефропатий [12, 13].

Термин ПГНМИД был впервые предложен в 2004 году [12], этот вариант МГПЗ клинически проявляется в виде НС с микрогематурией, АГ и нарушением функции почек, а морфологически характеризуется пролиферативным или мембранопротрофиеративным профилем повреждения с депозитами моноклонального IgG κ , реже – моноклонального IgA κ или IgM κ в мезангии и субэндотелиально, причем выявить парапротеин в сыворотке крови или в моче удается всего в 20-32% случаев, а идентифицировать секретирующий его клон в костном мозге – менее чем в 10% случаев [13-16]. У пациентов с ПГНМИД может выявляться гипоккомплементемия, чаще со снижением уровня С3, реже со снижением уровня С4, или и С3 и С4, крайне редко наблюдается аутоиммунная гемолитическая анемия, другие внепочечные проявления не описаны [17-19]. Это отличает ПГНМИД от таких вариантов МГПЗ, как иммуноглобулиновый амилоидоз и болезнь отложения моноклональных иммуноглобулинов (БОМИГ), при которых во многих случаях развивается поражение сердца, обусловленное депозицией в миокарде моноклональных иммуноглобулинов в организованной (при амилоидозе) или неорганизованной (при БОМИГ) форме; ПГНМИД, таким образом, рассматривается как ограниченно-почечное заболевание [20-22].

Важно отметить, что еще в 1985 году, задолго до появления термина ПГНМИД, были описаны случаи мембранопротрофиеративного гломерулонефрита с депозитами только ЛЦ κ [23]. Но лишь в 2020 году была описана серия случаев и предложена концепция ПГНМИД, обусловленного только моноклональными ЛЦ, и это также были ЛЦ κ . При этом

авторы отмечают, что при ПГНМИД с депозитами только ЛЦ чаще, чем при других вариантах, выявляется патогенный клон плазматических клеток [24]. Впоследствии был описан случай ПГНМИД с депозитами только ЛЦ λ у пациента с хроническим лимфолейкозом [25].

Почечный прогноз при ПГНМИД неблагоприятный, и у четверти пациентов характеризуется прогрессированием до хронической болезни почек (ХБП) 5 стадии в течение 30 месяцев, с высокой частотой ранних рецидивов после трансплантации почки [17]. Лечение ПГНМИД остается предметом дискуссии. В публикации 2013 года, посвященной лечению МГПЗ, отмечено, что при ПГНМИД и хронической болезни почек (ХБП) 1-2 стадии с протеинурией <1 г/сутки требуется только консервативное лечение с использованием ингибиторов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы; при ХБП 1-2 стадии и протеинурии >1 г/сутки, при прогрессировании заболевания, и у пациентов с ХБП 3-4 стадии показана химиотерапия (ХТ) комбинацией циклофосамида, бортезомиба и дексаметазона; для пациентов с ХБП 5 стадии, являющихся кандидатами на трансплантацию почки (ТП), целесообразно достижение гематологической ремиссии с помощью высокодозной ХТ и трансплантации аутологичных стволовых клеток. Однако для пациентов, у которых никогда не выявлялась моноклональная секреция, целесообразность ХТ до ТП сомнительна, а в отсутствие перспектив ТП показано только консервативное лечение [22]. В более поздних публикациях для ПГНМИД даже при отсутствии выявляемого патологического клона предлагается проведение эмпирической ХТ на основе бротезомиба или ритуксимаба, а также применение иммуномодуляторов – талидомида или леналидомида, или таргетная клон-ориентированная терапия даратумумабом при подозрении на наличие секретирующего клона [18, 26, 27].

У нашего пациента с НС, микрогематурией, АГ, нарушением функции почек и снижением уровня С3 в крови по данным биопсии почки был выявлен мембранопротрофиеративный гломерулонефрит с депозитами IgM λ , что заставило заподозрить ПГНМИД [12, 17-19]. И если бы в сыворотке крови и в моче моноклональная секреция не обнаружилась, это не препятствовало бы диагнозу, поскольку, как было отмечено выше, выявить парапротеин в сыворотке крови или в моче удается при ПГНМИД всего в 20-32% случаев. Не исключало диагноза ПГНМИД и отсутствие патологического клона в костном мозге, поскольку выявить такой клон при ПГНМИД удается, по вышеприведенным данным литературы, менее чем в 10% случаев [13-16]. Диагностическая дилемма заключалась в том, что в сыворотке крови парапротеин хоть и в небольшом количестве, выявлялся, но это был не IgM λ , а IgG λ с выходом патологического белка в мочу, а затем

и появлением в моче следов белка Бенс-Джонса λ . И именно это обстоятельство послужило причиной повторных попыток идентифицировать секретирующий клон и диагностировать злокачественное лимфопротеративное заболевание, тем более что при рентгенографии плоских костей выявлялись мелкие очаги остеодеструкции. В конечном итоге, после экспертной оценки материала двух трепанобиопсий костного мозга был выявлен нерезко выраженный субстрат плазмноклеточной дискразии. Тем не менее, критериям диагностики множественной миеломы пациент не удовлетворял и гематологическим критериям для проведения специфической терапии не соответствовал [2]. Так, при неоднократных исследованиях моноклональная секреция была низкоуровневой, а плазматизация костного мозга минимальной, осложнений, связанных с опухолью не выявлено – легкая анемия в отсутствие изменений со стороны тромбоцитарного и лейкоцитарного ростков укладывалась в рамки ХБП, а сочетание неоднократно выявлявшейся гипокальциемии, устойчивого повышения уровня паратиреоидного гормона и мелких не-прогрессирующих очагов остеодеструкции в условиях далеко зашедшей ХБП отражали наличие вторичного гиперпаратиреоза с минерально-костными нарушениями. И, поскольку при дополнительном исследовании материала нефробиопсии подтвержден диагноз ПГНМИД с депозитами только легких цепей λ без депозитов IgG и IgM, а свечение IgM расценено как ложноположительное, окончательный диагноз был сформулирован как моноклональная гаммапатия почечного значения. Здесь необходимо подчеркнуть, что ложноположительное свечение IgM нередко наблюдается при более чувствительном иммунофлюоресцентном исследовании почечной ткани, а отсутствие свечения IgG как при иммунофлюоресцентном, так и при иммуногистохимическом исследовании в данном случае вероятно свидетельствует о том, что субстратом ПГНМИД были не тяжелые цепи γ , а именно моноклональные ЛЦ λ , дважды выявлявшиеся в моче.

К сожалению, путь к диагнозу был длительным, с момента выполнения биопсии почки до установления окончательного диагноза прошло больше года, а с клинического дебюта заболевания – почти два года. Стоит отметить, что первые признаки заболевания почек (отеки, повышение креатинина) появились вскоре после того, как пациент перенес COVID-19, а выполненная всего через 9 месяцев нефробиопсия уже выявила не только мембранопротеративные изменения, но и нодулярную гломерулопатию и вторичный фокальный и глобальный гломерулосклероз, поэтому можно полагать, что COVID-19 «демаскировал» субклинически протекавший в течение некоторого времени ПГНМИД. Поскольку по данным морфологического исследования больше половины представленных в материале биопсии клубочков были полностью склерозиро-

ваны, а в течение последующего года заболевание закономерно прогрессировало до ХБП 5 стадии, проведение ХТ представлялось нецелесообразным [22]. Заместительная почечная терапия методом ПАПД позволила значительно улучшить состояние пациента, вопрос о назначении ХТ в рамках подготовки к ТП остается открытым. Насколько мы можем судить, это первое описание случая ПГНМИД с депозитами только легких цепей λ у пациента с МГПЗ, в более раннем описании речь идет о ПГНМИД с депозитами легких цепей λ у пациента с хроническим лимфолейкозом [25].

Что касается кардиопатии, то описаний поражения сердца при ПГНМИД нам найти не удалось. Необходимо еще раз подчеркнуть, что кардиопатия, обусловленная не-амилоидной депозицией моноклональных иммуноглобулинов, могла бы обсуждаться в рамках диагноза БОМИГ, и наличие характерной для этой формы МГПЗ нодулярной гломерулопатии вроде бы свидетельствовало в пользу БОМИГ, однако отсутствие депозитов парапротеина на тубулярных базальных мембранах заставило исключить этот диагноз. Таким образом, у нашего пациента мы не можем рассматривать кардиопатию как внепочечное проявление МГПЗ. С другой стороны, при генетическом исследовании был выявлен нуклеотидный вариант с.3137C>T (chr11:47333610G>A, NM_000256.3; rs371061770) в гетерозиготном состоянии, приводящий к аминокислотному варианту р.Т1046М. Данный нуклеотидный вариант описан в международной базе HGMD professional, версия 2022.1 [CM073210] [28], у пациентов с ГКМП, а в соответствии с Российским руководством по интерпретации данных последовательности дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК) человека [29], выявленный нуклеотидный вариант следует расценивать как патогенный.

Вместе с тем, с учетом длительности течения артериальной гипертензии, выраженности асимметричной гипертрофии ЛЖ и выявления патогенного нуклеотидного варианта, прогрессирующая гипертрофия миокарда у нашего пациента, по-видимому, является следствием и длительного увеличения постнагрузки вследствие АГ, и ГКМП. Вероятнее всего, изначально имела место первичная АГ – гипертоническая болезнь. Вторичная почечная природа АГ крайне маловероятна, поскольку длительность АГ до клинической манифестации ПГНМИД составляла 10 лет, и, с учетом особенностей естественного течения этой нефропатии, время до наступления ХБП 5 было бы значительно меньше, чем у нашего пациента. Важно отметить, что на фоне лечения ПАПД проявления ХСН уменьшились, что подтверждается снижением уровня NT-proBNP более чем в три раза и свидетельствует о вкладе гипергидратации в функциональное состояние сердца. На фоне лечения ПАПД уменьшилась также и толщина задней стенки ЛЖ и межжелудочковой пере-

городки, что позволяет думать, что у пациента с прогрессирующей ХБП и гипергидратацией мог иметь место также и отек миокарда.

В базе данных PubMed данный клинический случай является первым описанием сочетания ГКМП и ПГНМИД с депозитами только ЛЦ λ.

Выводы

Представлено уникальное сочетание крайне редкого варианта ПГНМИД с депозитами только легких цепей λ и генетически подтвержденной ГКМП у пациента с длительным гипертензивным анамнезом. Сложный диагностический путь, обусловленный как редкостью данной патологии, так и объективными трудностями интерпретации данных лабораторного, морфологического и генетического

исследований, в конечном итоге привел к пониманию природы поражения почек и сердца. Проведение химиотерапии, направленной на замедление прогрессирования ПГНМИД, было в данном случае нецелесообразным не только на конечном этапе диагностики, завершенной при далеко зашедшей ХБП, но и ретроспективно, так как на момент выполнения биопсии почки уже имелись признаки необратимого повреждения почечной ткани, а поражение сердца не могло быть расценено как следствие депозиции моноклонального белка. Лечение методом ПАПД обеспечило улучшение состояния пациента и позволило добиться уменьшения проявлений ХСН. Представленное наблюдение подчеркивает важность персонализированного мультидисциплинарного подхода к диагностике и лечению коморбидных пациентов.

Информированное согласие: От пациента было получено письменное добровольное информированное согласие на публикацию результатов обследования и лечения (дата подписания 05.04.2022 г.).

Informed consent: Informed consent was obtained from the individual participant included in the study.

Все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Conflict of interests: None of the authors declares a conflict of interests.

Вклад авторов:

Е.В.З. – сбор и обработка клинических данных, написание исходного текста рукописи, редактирование окончательного текста рукописи, общее руководство; Е.В.Р. – редактирование окончательного текста рукописи, общее руководство; О.А.В. – проведение гистологического исследования, подготовка иллюстраций; Е.С.С. – гистологическое исследование; Т.Л.Н. – сбор и обработка клинических данных, подготовка иллюстраций; Н.Н.Ч. – сбор и обработка клинических данных; Е.В.Ш. – общее руководство.

Author's contribution:

E.V.Z. – data collection and analysis, writing the manuscript, editing the manuscript and supervision; E.V.R. – editing the manuscript and supervision; O.A.V. – histological examination, figures preparation; E.S.S. – histological examination; T.L.N. – data collection and analysis, figures preparation; N.N.C. – data collection and analysis; E.V.S. – supervision.

Информация об авторах:

Елена Викторовна Захарова – канд. мед. наук, заведующая нефрологическим отделением №24 ГБУЗ ГКБ им. С.П. Боткина ДЗМ, старший научный сотрудник ГБУЗ ГКБ им. С.П. Боткина ДЗМ, доцент кафедры нефрологии и гемодиализа ФГБУ ДПО РМАНПО, доцент кафедры ФПДО ФГБУ ФГОУ «МГМСУ им. А. И. Евдокимова», Москва, ORCID: 0000-0003-0178-7549, e-mail: helena.zakharova@gmail.com

Резник Елена Владимировна – д-р мед наук, доцент, заведующая кафедрой пропедевтики внутренних болезней лечебного факультета ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова», Москва, ORCID: 0000-0001-7479-418X, e-mail: elenaresnik@gmail.com

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

Столяревич Екатерина Сергеевна – д-р мед наук, профессор кафедры ФПДО ФГБУ ФГОУ «МГМСУ им. А.И. Евдокимова», врач-патологоанатом отделения патологической анатомии ГБУЗ ГКБ №52 ДЗМ, Москва, ORCID: 0000-0002-0402-8348, e-mail: Stolyarevich@yandex.ru

Нгуен Тхань Луан – аспирант кафедры пропедевтики внутренних болезней лечебного факультета ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова», Москва, ORCID: 0000-0002-8856-4542

Чернышова Наталья Николаевна – канд. мед. наук, заведующая нефрологическим отделением №12 ГБУЗ ГКБ им. С.П. Боткина ДЗМ, Москва, e-mail: chernyshova-n@mail.ru

Евгений Викторович Шутов – д-р мед наук, профессор, руководитель Межкрупного нефрологического центра, ведущий научный сотрудник ГБУЗ ГКБ им. С.П. Боткина ДЗМ, заведующий кафедрой нефрологии и гемодиализа РМАНПО, Москва, ORCID: 0000-0002-1047-0378, e-mail: shutov_e_v@mail.ru

Author's information:

Elena Viktorovna Zakharova, e-mail: helena.zakharova@gmail.com, ORCID: 0000-0003-0178-7549

Reznik Elena Vladimirovna, e-mail: elenaresnik@gmail.com, ORCID: 0000-0001-7479-418X

Vorobieva Olga Alexeevna, e-mail: olvorob70@gmail.com, ORCID: 0000-0002-6946-6816

Stolyarevich Ekaterina Sergeevna, e-mail: Stolyarevich@yandex.ru, ORCID: 0000-0002-0402-8348

Nguyen Tkhan Luan, ORCID: 0000-0002-8856-4542

Chernyshova Natalia Nikolaevna, e-mail: chernyshova-n@mail.ru

Evgeny Viktorovich Sutov, e-mail: shutov_e_v@mail.ru, ORCID: 0000-0002-1047-0378

Список литературы

1. Leung N., Bridoux F., Hutchison C.A. 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):4292-4295. doi: 10.1182/blood-2012-07-445304
2. Leung N., Bridoux F., Batuman V. et al. The evaluation of monoclonal gammopathy of renal significance: a consensus report of the International Kidney and Monoclonal Gammopathy Research Group. *Nat Rev Nephrol*. 2019. 15(1):45-59. doi: 10.1038/s41581-018-0077-4
3. Gozzetti A., Guarnieri A., Zamagni E. et al. Monoclonal gammopathy of renal significance (MGRS): Real-world data on outcomes and prognostic factors. *Am J Hematol*. 2022. 97(7):877-884. doi: 10.1002/ajh.26566
4. Смирнов А.В., Добронравов В.А. Храброва М.С. Клинико-морфологическая характеристика и отдаленный прогноз при моноклональной гаммапатии ренального значения: опыт одного центра. *Нефрология*. 2020. 24(6):19-27. doi: 10.36485/1561-6274-2020-24-6-19-27
Smirnov A.V., Dobronravov V.A., Khrabrova M.S. Clinical and morphological spectrum and long-term outcome in monoclonal gammopathy of renal significance: one center study. *Nephrology (In Russ.)*. 2020. 24(6):19-27. doi: 10.36485/1561-6274-2020-24-6-19-27
5. Резник Е.В., Нгуен Т.А., Устюжанин Д.В. и соавт. «Красные флаги» диагностики инфилтративных заболеваний сердца. *Российский кардиологический журнал*. 2023. 28:5259. doi: 10.15829/1560-4071-2023-5259
Reznik E.V., Nguyen T.L., Ustyuzhanin D.V. et al. "Red flags" for diagnosing infiltrative heart diseases. *Russian Journal of Cardiology (In Russ.)*. 2023. 28:5259. doi: 10.15829/1560-4071-2023-5259
6. Marian A.J., Braunwald E. Hypertrophic Cardiomyopathy. *Circulation Research*. 2017. 121:749-770. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.117.311059
7. Bridoux F., Leung N., Hutchison C.A. et al. International Kidney and Monoclonal Gammopathy Research Group. Diagnosis of monoclonal gammopathy of renal significance. *Kidney Int*. 2015. 87(4):698-711. doi:10.1038/ki.2014.408
8. Смирнов А.В., Афанасьев Б.В., Поддубная И.В. и соавт. Моноклональная гаммапатия ренального значения: консенсус гематологов и нефрологов России по введению нозологии, диагностике и обоснованности клон-ориентированной терапии. *Нефрология*. 2019. 23(6):9-28. doi: 10.36485/1561-6274-2019-236-9-28
Smirnov A.V., Afanasyev B.V., Poddubnaya I.V. et al. Monoclonal gammopathy of renal significance: Consensus of hematologists and nephrologists of Russia on the establishment of nosology, diagnostic approach and rationale for clone specific treatment. *Nephrology (In Russ.)*. 2019. 23(6):9-28. doi: 10.36485/1561-6274-2019-236-9-28
9. Rosner M.H., Edani A., Yanagita M. et al. American Society of Nephrology Onco-Nephrology Forum. Paraprotein-Related Kidney Disease: Diagnosing and Treating Monoclonal Gammopathy of Renal Significance. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2016. 11(12):2280-2287. doi: 10.2215/CJN.02920316
10. Bbutani D., Premkumar V., Shirazayan S. et al. Treatment of Non-Amyloid Monoclonal Gammopathies of Renal Significance (MGRS) with Clone Directed Therapies-Single Center Experience. *Blood*. 2019. 134 (Suppl 1):5565. doi: 10.1182/blood-2019-128455
11. Zakharova E.V., Makarova T.A., Stolyarevich E.S., Vorobieva O.A. Monoclonal immunoglobulin-mediated kidney disease: What is beyond amyloidosis in real practice? *Journal of Onconephrology*. 2019. 3(3):105-112.
12. Nasr S.H., Markowitz G.S., Stokes M.B. et al. Proliferative glomerulonephritis with monoclonal IgG deposits: a distinct entity mimicking immune-complex glomerulonephritis. *Kidney Int*. 2004. 65(1):85-96. doi: 10.1111/j.1523-1755.2004.00365.x
13. Nasr S.H., Satoskar A., Markowitz G.S. et al. Proliferative glomerulonephritis with monoclonal IgG deposits. *J Am Soc Nephrol*. 2009. 20(9):2055-2064.
14. Soares S.M., Lager D.J., Leung N. et al. A proliferative glomerulonephritis secondary to a monoclonal IgA. *Am J Kidney Dis*. 2006. 47(2):342-349. doi: 10.1053/j.ajkd.2005.10.023
15. Bbutani G., Nasr S.H., Said S.M., et al. Hematologic characteristics of proliferative glomerulonephritides with non-organized monoclonal immunoglobulin deposits. *Mayo Clin. Proc*. 2015. 90(5):587-596. doi: 10.1016/j.mayocp.2015.01.024
16. Vignon M., Cohen C., Faguer S. et al. The clinicopathologic characteristics of kidney diseases related to monotypic IgA deposits. *Kidney Int*. 2017. 91(3):720-728. doi: 10.1016/j.kint.2016.10.026
17. Bridoux F., Javanaugh V., Nasr SH., Leung N. Proliferative glomerulonephritis with monoclonal immunoglobulin deposits: a nephrologist perspective. *Nephrol Dial Transplant*. 2021. 36(2):208-215. doi: 10.1093/ndt/gfaz17620
18. Lin L., Chen N. A Review on the Diagnosis and Treatment of Proliferative Glomerulonephritis with Monoclonal Immunoglobulin Deposits. *Int J Gen Med*. 2022. 15:8577-8582. doi: 10.2147/IJGM.S386733
19. Li M., Xu G. An update of proliferative glomerulonephritis with monoclonal immunoglobulin deposits. *Clin. Kidney J*. 2021. 15(6):1041-1048. doi: 10.1093/ckj/sfab269
20. Grogan M., Dispenzieri A., Gertz M.A. Light-chain cardiac amyloidosis: strategies to promote early diagnosis and cardiac response. *Heart*. 2017. 103(14):1065-1072. doi: 10.1136/heartjnl-2016-310704

21. *Buxbaum J.N., Genega E.M., Lazowski P. et al.* Infiltrative nonamyloidotic monoclonal immunoglobulin light chain cardiomyopathy: an underappreciated manifestation of plasma cell dyscrasias. *Cardiology*. 2000. 93(4):220-228. doi: 10.1159/000007030
22. *Ferland J-P., Bridoux F., Kyle R.A. et al.* How I treat monoclonal gammopathy of renal significance (MGRS). *Blood*. 2013. 122(22):3583-3590. doi: 10.1182/blood-2013-05-495929
23. *Alpers C.E., Tu W.H., Hopper J., Biava C.G.* Single light chain subclass (kappa chain) immunoglobulin deposition in glomerulonephritis. *Hum Pathol*. 1985. 16(3):294-304. doi: 10.1016/s0046-8177(85)80017-43
24. *Nasr S.H., Larsen C.P., Sirac C. et al.* Light chain only variant of proliferative glomerulonephritis with monoclonal immunoglobulin deposits is associated with a high detection rate of the pathogenic plasma cell clone. *Kidney Int*. 2020. 97(3):589-601. doi: 10.1016/j.kint.2019.10.025
25. *De La Flor J.C., Apaşa J., Díaz F. et al.* An Exceptional Case of Light Chain Only Variant of Proliferative Glomerulonephritis with Monoclonal Immunoglobulin Deposits Secondary to Chronic Lymphocytic Leukemia: A Case Report and Review of the Literature. *Case Rep Nephrol*. 2022. 2022:9207282. Published 2022 Oct 19. doi: 10.1155/2022/9207282
26. *Gumber R., Cohen J.B., Palmer M.B. et al.* A clone-directed approach may improve diagnosis and treatment of proliferative glomerulonephritis with monoclonal immunoglobulin deposits. *Kidney Int*. 2018. 94(1):199-205. doi: 10.1016/j.kint.2018.02.020
27. *Zand L., Rajkumar S.V., Leung N. et al.* Safety and Efficacy of Daratumumab in Patients with Proliferative GN with Monoclonal Immunoglobulin Deposits. *J Am Soc Nephrol*. 2021. 32(5):1163-1173. doi: 10.1681/ASN.2020101541
28. Insights QD. New Content Release: HGMD Professional 2022.1. QIAGEN Digital Insights. 2022. <https://digitalinsights.qiagen.com/news/blog/clinical/new-content-release-hgmd-professional-2022-1/> (accessed 27 Mar 2023).
29. *Рыжкова О.П., Кардымон О.А., Прохорчук Е.Б. и соавт.* Руководство по интерпретации данных последовательности ДНК человека, полученных методами массового параллельного секвенирования (MPS) (редакция 2018, версия 2). *Медицинская генетика*. 2019. 18:3-23. doi: 10.25557/2073-7998.2019.02.3-23
- Рыжкова О.П., Кардымон О.А., Прохорчук Е.Б., et al.* Guidelines for the Interpretation of Human DNA Sequence Data Obtained by Massive Parallel Sequencing (MPS) Methods (Edition 2018, Version 2). *Medical Genetics (In Russ.)*. 2019. 18:3-23. doi: 10.25557/2073-7998.2019.02.3-23

Дата получения статьи: 27.07.2023

Дата принятия к печати: 20.08.2023

Submitted: 27.07.2023

Accepted: 20.08.2023