

Чуб О.І.<sup>1, 2</sup> , Дядик О.О.<sup>3</sup> , Іванов Д.Д.<sup>3</sup> <sup>1</sup>Медичний центр «Рішон», м. Харків, Україна<sup>2</sup>Харківська медична академія післядипломної освіти, м. Харків, Україна<sup>3</sup>Національний університет охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, м. Київ, Україна

## Мезангіопроліферативний гломерулонефрит із депозитами моноклональних імуноглобулінів: чому нефробіопсія має вирішальне значення

For citation: *Роски. 2022;11(1):45-52. doi: 10.22141/2307-1257.11.1.2022.359*

**Резюме.** Мезангіопроліферативний гломерулонефрит із депозитами моноклональних імуноглобулінів — нещодавно описане захворювання у спектрі моноклональних гаммапатій ренального значення (МГРЗ). Патологічний процес переважно обмежений нирками і проявляється хронічною хворобою клубочків, порушенням функції нирок та альбумінурією, іноді нефротичного рівня. Гострий нефритичний синдром зустрічається рідко. Через відсутність критеріїв симптоматичного гематологічного захворювання пацієнти з моноклональними імуноглобулін-асоційованими нефропатіями часто зазнають труднощів з отриманням відповідної хіміотерапії. Концепція МГРЗ диференціює клінічні ситуації розвитку нефропатій, викликаних небезпечними невеликими клонами В-клітин, від ситуації моноклональних гаммапатій невизначеного значення, що не характеризуються будь-яким ушкодженням органів-мішеней. Моноклональна гаммапатія ренального значення — це не самостійне захворювання нирок, не хронічний гломерулонефрит, а стан, при якому ураження нирок вторинне щодо клональної В-клітинної проліферації. Іншими словами, МГРЗ — передпухлинне захворювання в поєднанні з хронічною хворобою нирок, що потребує негайного початку лікування. Нирковий прогноз поганий, із прогресуванням до термінальної стадії ниркової недостатності у 25 % пацієнтів протягом 30 місяців і частими ранніми рецидивами ниркового алотрансплантата. Однак останні дослідження демонструють, що відповідна клон-орієнтовна хіміотерапія може вірогідно покращити ниркові результати, відкриваючи майбутні перспективи для ефективного лікування цього рідкісного захворювання.

**Ключові слова:** мезангіопроліферативний гломерулонефрит; моноклональна гаммапатія ренального значення; хвороба легких ланцюгів; легкі ланцюги імуноглобулінів типу каппа; легкі ланцюги імуноглобулінів типу лямбда; нефробіопсія

Концепція моноклональної гаммапатії ренального значення (МГРЗ) була запропонована Міжнародною групою з вивчення ураження нирок і моноклональної гаммапатії (International Kidney and Monoclonal Gammopathy Research group) [1] та відображає патологічний стан, обумовлений проліферацією клону В-клітин або плазматичних клітин, що не досягає критеріїв, необхідних для початку лікування за онкогематологічними показаннями, але продукує нефротоксичний моноклональний імуноглобулін, що призводить до специфічного ураження нирок із неухильним про-

гресуванням ренальної дисфункції та погіршенням прогнозу хвороби [2].

Під моноклональною гаммапатією (МГ) розуміють наявність аберантного клону В-клітинної лінії диференціювання, що продукує молекулу імуноглобуліну (ІГ) або її частини [3].

Клон — популяція клітин, що виникла з однієї клітини-попередниці, яка успадковує всі її властивості, у тому числі здатність продукувати моноклональний парапротеїн. Моноклональний білок (парапротеїн, або М-протеїн) може мати патологічні властивості, що ре-

© 2022. The Authors. This is an open access article under the terms of the [Creative Commons Attribution 4.0 International License, CC BY](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/), which allows others to freely distribute the published article, with the obligatory reference to the authors of original works and original publication in this journal.

Для кореспонденції: Іванов Дмитро Дмитрович, доктор медичних наук, професор, завідувач кафедри нефрології і нирково-замісної терапії, Національний університет охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, вул. Дорогожицька, 9, м. Київ, 04112, Україна; e-mail: [ivanovdd@i.kiev.ua](mailto:ivanovdd@i.kiev.ua)

For correspondence: Dmytro D. Ivanov, MD, PhD, Professor, Head of the Department of nephrology and renal replacement therapy, Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Dorohozhytska st., 9, Kyiv, 04112, Ukraine; e-mail: [ivanovdd@i.kiev.ua](mailto:ivanovdd@i.kiev.ua)

Full list of authors information is available at the end of the article.

алізуються різними шляхами, включаючи депозицію в органах і тканинах, призводячи до їх пошкодження. Клональні клітини мають можливість продукувати повнорозмірну молекулу ІГ або його частину (тільки легкий ланцюг (ЛЛ) або тільки важкий ланцюг). Залежно від етапу диференціювання В-клітин клональну проліферацію можна розділити: 1) на лімфоцитарну; 2) лімфоплазмочитарну; 3) плазмоклітинну [4–7].

Клінічні прояви МГ пов’язані: а) зі збільшенням пухлинної маси; б) патологічними ефектами ІГ.

Моноклональні гаммапатії характеризуються секрецією цілого моноклонального імуноглобуліну або його фрагменту з популяції В-клітин, лімфоцитарного або плазмочитарного походження. Іноді виділений моноклональний ІГ відповідає за пошкодження органів, проте найчастіше уражається нирка.

Широкий спектр нефропатій асоціюється з моноклональними гаммапатіями, проте переважно уражаються клубочки. За останні три десятиліття спектр моноклональних ІГ-зв’язаних нефропатій розширився із визначенням нових форм, включаючи хворобу відкладення важких ланцюгів (ХВВЛ), гломерулопатію С3, тромботичну мікроангіопатію та проліферативний гломерулонефрит (ГН) із відкладеннями депозитів моноклональних імуноглобулінів (МПГНМІД) [7–9]. Сучасна класифікація моноклональних гаммапатій ренального значення подана в табл. 1.

Ниркові ускладнення, пов’язані з моноклональними ІГ, зазвичай виникають у пацієнтів із млявим перебігом гематологічних порушень, що не відповідають діагностичним критеріям симптоматичної множинної мієломи або В-клітинної лімфоми та зазвичай проявляються аналогічно моноклональній гаммапатії невідзначеного значення (МГНЗ). Це вказує на те, що нефротоксичність виникає не через швидкість секреції ІГ, що відображає пухлинне навантаження, а, скоріше, через внутрішні патогенні властивості самого моноклонального ІГ. Винятком є нефропатія з відкладенням легких ланцюгів, що незмінно виникає в контексті множинної мієломи великої маси (рідше — макроглобулінемії Вальденстрема) та зазвичай супроводжується характерними для мієломи синдромами CRAB (С — гіперкальціємія (hypercalcemia), R — ураження нирок (renal insufficiency), A — анемія (anemia), B — ураження нирок (bone lesions) [11, 18].

Дані клінічних досліджень щодо різних типів захворювань нирок, пов’язаних із моноклональними ІГ, демонструють, що пригнічення токсичних ІГ зазвичай призводить до поліпшення ниркових симптомів, а іноді й до повного зникнення, якщо лікування розпочате до розвитку необоротних фіброзних змін [12].

До недавнього часу через відсутність критеріїв симптоматичного гематологічного захворювання пацієнти з моноклональними ІГ-асоційованими нефропатіями часто зазнавали труднощів з отриманням

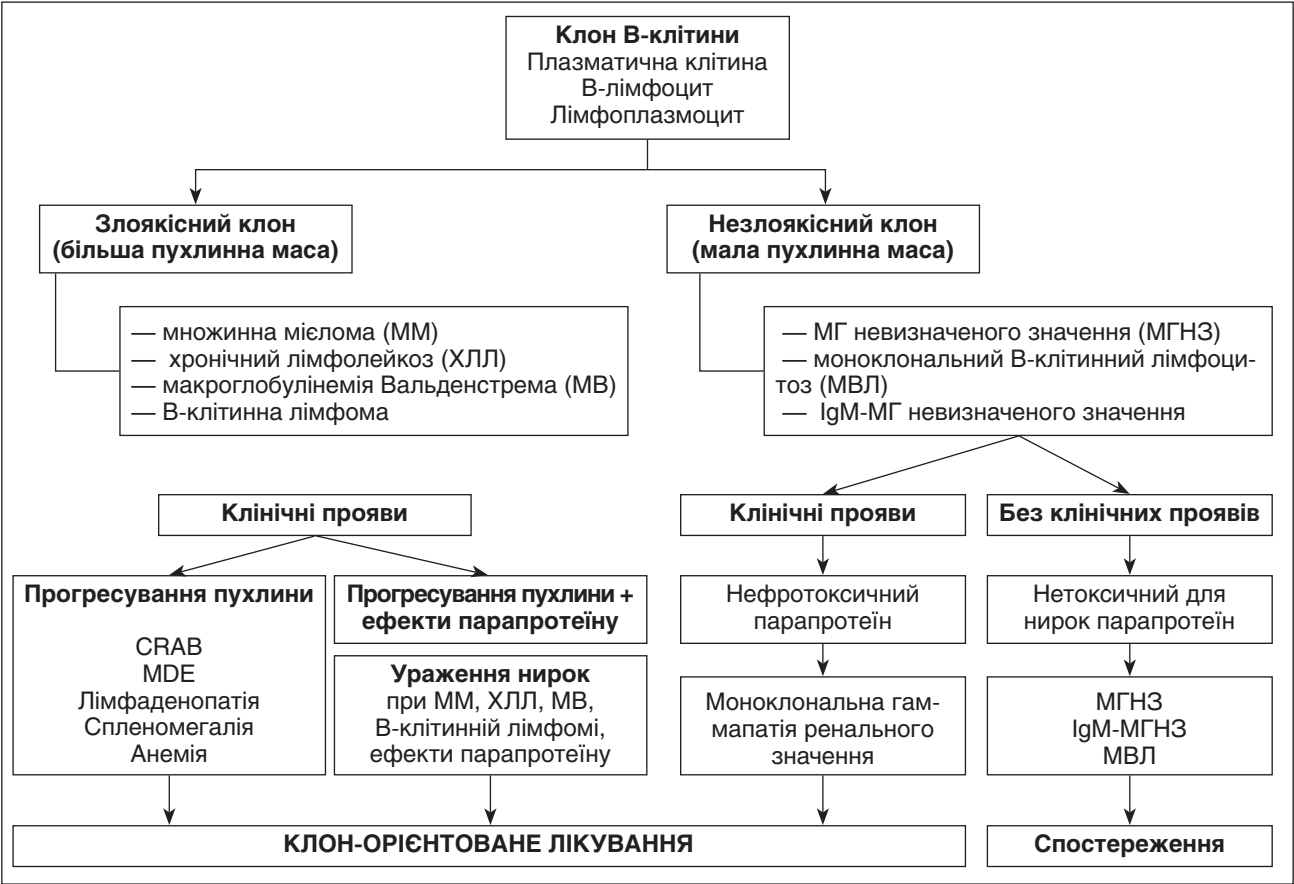


Рисунок 1. Моноклональна гаммапатія та її клінічні варіанти

відповідної хіміотерапії. Помітний прогрес у лікуванні було досягнуто з уведенням концепції моноклональної гаммапатії ренального значення, яка диференціює клінічні ситуації розвитку нефропатій, викликаних небезпечними невеликими клонами В-клітин, від ситуації МГНЗ, що не характеризується будь-яким пошкодженням органів-мішеней [2].

Нещодавно було введено термін «моноклональна гаммапатія клінічного значення» (МГКЗ). МГКЗ охоплює всі типи уражень органів, викликаних моноклональними ІГ, що продукуються безсимптомними клонами малих В-клітин, які не мають критеріїв для хіміотерапії, через прямі (відкладення в тканини) або непрямі механізми, включаючи активність автоантитіл, утворення імунного комплексу або активацію комплементу [11].

Патоморфологічна класифікація МГРЗ-нефропатій розрізняє ураження нирок (клубочкові або тубулоінтерстиціальні) за складом відкладень та їх ультраструктурним видом. Гломерулярні пошкодження:

— гломерулопатії без моноклональних відкладень ІГ (тромботична мікроангіопатія та гломерулопатія С3), при яких моноклональні імуноглобуліни не викликають пошкодження шляхом свого відкладення, а, скоріше, активізують альтернативний шлях комплементу;

— гломерулопатії з організованими моноклональними відкладеннями ІГ, включаючи ІГ амілоїдоз, імунотактоїдний ГН та криоглобулінемічний ГН;

— гломерулярні захворювання з неорганізованими моноклональними ІГ, переважно представлені моноклональним відкладанням ІГ типу Рандалла (MIDD), що розділяється на хворобу відкладення легких ланцюгів (ХВЛЛ), хворобу відкладення важких ланцюгів та хворобу легких та важких ланцюгів. Проліферативний гломерулонефрит (ГН) з відкладеннями депозитів моноклональних імуноглобулінів (ПГНМІД) є останнім описаним типом у цій групі.

Проліферативний гломерулонефрит із відкладеннями депозитів моноклональних імуноглобулінів — нещодавно описане захворювання у спектрі моноклональної гаммапатії ренального значення. Патологічний процес обмежується нирками і проявляється хронічною хворобою клубочків, порушенням функції нирок та альбумінурією, іноді нефротичного рівня [13].

Морфологічно ПГНМІД характеризується переважно мембрано-проліферативним ГН, рідше зустрічаються ендокapілярний ГН, мезангіопроліферативний ГН та атиповий мембранозний ГН [8, 9].

ПГНМІД є рідкісним захворюванням, яке переважно описується у представників європеїдної раси, без

Таблиця 1

| Класифікація                                                  | Тип/природа відкладень                                             | Тип нефропатії                                  | Склад депозицій/ відкладень                                                            |
|---------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------|
| Ураження нирок із де-позицією організованих імуноглобулінів   | Мікротубулярні відкла-дення                                        | Кріоглобулінемія 1-го типу                      | IgG (IgG3++)<br>IgA, IgM<br>( $\kappa > \lambda$ )                                     |
|                                                               |                                                                    | Кріоглобулінемія 2-го типу                      | IgM anti-IgG<br>IgA anti-IgG<br>IgG anti-IgG<br>( $\kappa > \lambda$ )                 |
|                                                               |                                                                    | Імунотактоїдний ГН                              | IgG1, IgG2, IgG3<br>( $\kappa > \lambda$ )                                             |
|                                                               | Фібрилярні відкладення (позитивні при забарвлен-ні конго червоним) | Амілоїдоз                                       | Легкі ланцюги ( $\lambda > \kappa$ )<br>Важкі ланцюги ( $\gamma 1, \gamma 4, \alpha$ ) |
|                                                               | Кристалічні (Crystalline)                                          | Синдром Фанконі                                 | Легкі ланцюги ( $\kappa > \lambda$ )                                                   |
|                                                               |                                                                    | Тубулярна нефропатія                            | Легкі ланцюги ( $\kappa = \lambda$ )                                                   |
| Ураження нирок із depo-зицією неорганізованих імуноглобулінів | Із відкладанням ІГ типу Рандалла                                   | ХВЛЛ                                            | Легкі ланцюги ( $\kappa > \lambda$ )                                                   |
|                                                               |                                                                    | ХБВЛ                                            | Важкі ланцюги ( $\gamma > \alpha$ )                                                    |
|                                                               |                                                                    | LHCDD                                           | Легкі та важкі ланцюги                                                                 |
|                                                               | Non-Randall amorphous deposits                                     | Макроглобулінемія Валь-денстрема                | IgM                                                                                    |
|                                                               |                                                                    | МПГНМІД                                         | IgG (IgG3++, $\kappa > \lambda$ )                                                      |
|                                                               |                                                                    |                                                 | IgM, IgA                                                                               |
| Тільки легкі ланцюги                                          |                                                                    |                                                 |                                                                                        |
| Ураження нирок без depo-зиції ІГ                              | Amorphous C3 deposits                                              | Гломерулонефрит C3, DDD (dense deposit disease) | C3                                                                                     |
|                                                               | Без депозиції (тромботич-на мікроангіопатія)                       | Атиповий гемолітичний уремичний синдром         |                                                                                        |

гендерних відмінностей. Частота морфологічних верифікацій коливається від 0,17 до 3,7 % [8, 14], що у вісім разів нижче, ніж при амілоїдозі з відкладенням імуноглобулінів легких ланцюгів (AL), і у два рази нижче, ніж при ІГ типу Рандалла (Randall-type monoclonal Ig deposition disease, MIDD) [15]. Середній вік на момент захворювання становить 55 років, але хвороба може виникнути в будь-якому віці. Близько 20 % пацієнтів старші від 70 років. У пацієнтів віком понад 20 років частота ПГНМІД при біопсії оцінюється в 0,8 %, переважно спостерігаються монотипні відкладення IgG3 [16].

ПГНМІД у більшості випадків є виключно нирковим захворюванням, без екстраниркових уражень, із депозицією монотипним ІГ в клубочках. Ниркові прояви неспецифічні та різного ступеня вираженості [8, 17]. На момент біопсії протеїнурія зазвичай постійна, складається переважно з альбуміну та становить > 3 г/добу у 70 % пацієнтів. Майже половина пацієнтів мають нефротичний синдром, а у 60 % визначається дифузний набряк. Гематурія, іноді макроскопічна, виявляється у 80 % випадків. Дві третини пацієнтів мають ниркову недостатність, із вихідною середньою ШКФ 36 мл/хв/1,73 м<sup>2</sup>, < 10 % хворих потребують діалізу на момент встановлення діагнозу [8]. Швидко прогресуючий ГН є рідкісним та вказує на тяжкі ендокапілярні та екстракапілярні проліферативні ураження.

**Клінічний випадок мезангіопроліферативного гломерулонефриту з депозитами моноклональних імуноглобулінів**

Пацієнтка О., 35 років, звернулась на консультацію зі скаргами на периферичні набряки, виражену слабкість, задишку, зниження темпу діурезу, підвищення артеріального тиску. Вважає себе хворою з серпня 2019 року, коли після переохолодження з'явилися ознаки циститу. Лікувалася амбулаторно в лікаря-уролога, із позитивною динамікою. З вересня з'явилися набряки гомілок, які швидко поширювалися по всіх кінцівках. Була госпіталізована до Інституту терапії імені Л.Т. Малої 17.10.2019, де після обстеження встановлений діагноз «гострий гломерулонефрит. Нефротичний синдром». Призначено лікування: мікофенолату мофетил

2 грами з 21.10.2019. На тлі терапії білок у сечі знизився з 9 до 1 г/л. Пацієнтка консультована гематологом (проведена стерильна пункція, дані за мієлому відсутні), білок Бенс-Джонса в сечі ++++. При динамічному спостереженні стан пацієнтки був стабільним, протеїнурія 1–1,5 г/добу. Додатково було призначено метилпреднізолон 8 мг, із позитивним ефектом, до повної ліквідації протеїнурії. Через 3 місяці після відміни метилпреднізолону стався рецидив захворювання, стан погіршувався, наростав набряковий синдром, погіршення контролю артеріального тиску, зниження темпу діурезу, у зв'язку з чим звернулась на консультацію.

З анамнезу відомо: у пацієнтки у 12 років був вищих тазостегнового суглоба, після чого діагностований коксартроз, який ускладнився асептичним некрозом, що загоювався упродовж 2 років; опікова хвороба (36 % тіла) у 9-річному віці.

Об'єктивно: стан пацієнтки середньої тяжкості. Шкіра бліда, післяопікові шрами. Набряковий синдром — верхні та нижні кінцівки, тулуб, живіт, гідроторакс. Оцінка показників життєдіяльності: артеріальний тиск 150/90 мм рт.ст., ЧСС 100/хвилину, ЧДР 22/хвилину. Пальпаторно — у правій здихвинній ділянці пальпується нирка, помірно болісна.

Дані обстеження до лікування наведені в табл. 2.

Пацієнтці проведена нефробиопсія.

При патоморфологічному дослідженні виявлено: у біоптатах нирки до 12 клубочків, вони різного розміру, окремі збільшені за рахунок як дифузної проліферації мезангіальних клітин, набряку та сегментарної проліферації ендотеліальних клітин, так і фібриноїдних змін, в інших клубочках — нерівномірна (переважно від слабко до помірно вираженої) проліферація мезангіальних клітин, сегментарно — набряк ендотеліальних клітин, частина капілярних петель інфільтрована моноцитами, нерівномірно виражене збільшення мезангіального матриксу, в окремих клубочках невеликі ділянки сегментарного склерозу, які мають тенденцію до нодулярного характеру (рис. 2).

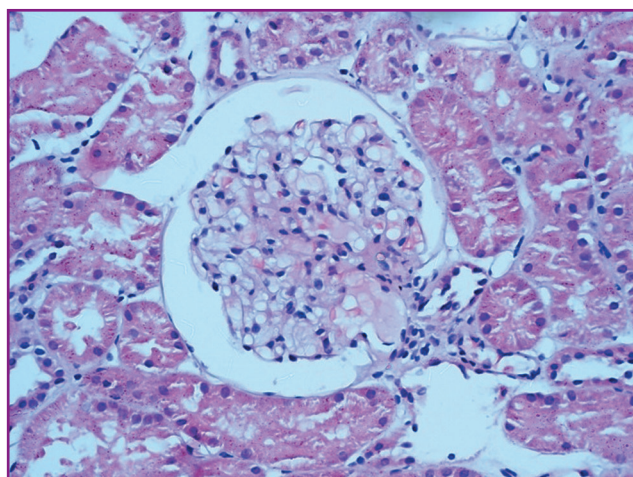
У частині капілярних петель набряк, у всіх клубочках нерівномірне, різного ступеня вираженості потовщення, у частині клубочків розщеплення базальних мембран капілярів, окремі капілярні петлі практично не змінені, точкові зрощення периферичних капі-

Таблиця 2. Результати обстежень до лікування

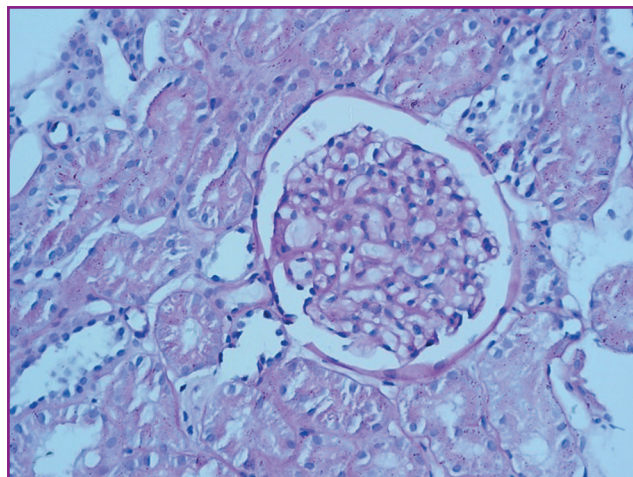
| Показник (кров) | Результат                     | Показник (сеча)    | Результат          |
|-----------------|-------------------------------|--------------------|--------------------|
| Креатинін       | 42,1 мкмоль/л                 | Добова протеїнурія | 3,5 г/добу         |
| ШКФ (CKD-EPI)   | 127 мл/хв/1,73 м <sup>2</sup> | Альбумінурія       | 1000 мг/г          |
| Сечовина        | 4,0 ммоль/л                   | Лейкоцити          | 3–5 у полі зору    |
| Сечова кислота  | 174,3 мкмоль/л                | Еритроцити         | 0–1 у полі зору    |
| Загальний білок | 44,4 г/л                      | Циліндри           | Відсутні           |
| Альбумін        | 16,15 г/л                     | Епітелій плаский   | Невелика кількість |
| Альбумін        | 19,8 %                        | Солі               | Немає              |
| ШОЕ             | 13 мм/год                     | Питома вага        | 1010               |

лярних петель із капсулою Боумена, у 7 клубочках — уздовж всього периметра; в просторі капсули Боумена частини кубочків білкові маси, фібрин, нерівномірно виражене потовщення базальної мембрани капсули Боумена, в окремих клубочках виражене за рахунок склерозу (рис. 3).

У каналцях різко виражені дегенеративні зміни (за типом зернистої, вакуольної, на окремих ділянках гіаліново-краплинної дистрофії), некроз груп клітин епітелію, ділянки атрофії епітелію з потовщенням тубулярної базальної мембрани (до 10 % об'єму біоптату). У просторі каналців — білкові маси, злушений епіте-



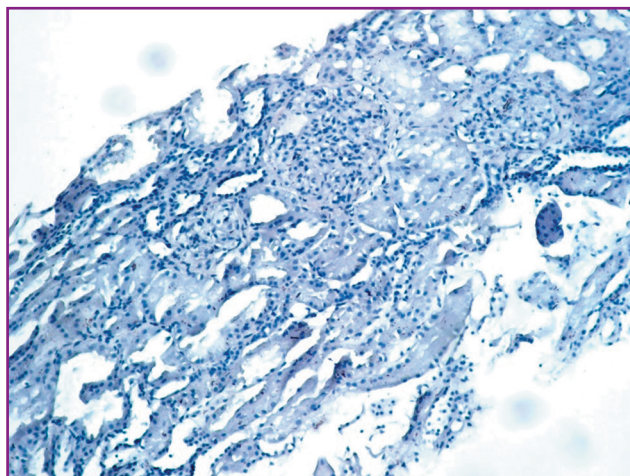
**Рисунок 2.** У клубочку нерівномірна слабо виражена проліферація мезангіальних клітин, набряк ендотеліальних клітин, сегментарна інфільтрація моноцитами капілярних петель, ділянки сегментарного мезангіального склерозу, виражені дегенеративні зміни в епітелії каналців, набряк стромі. Забарвлення гематоксилином та еозином, збільшення  $\times 200$



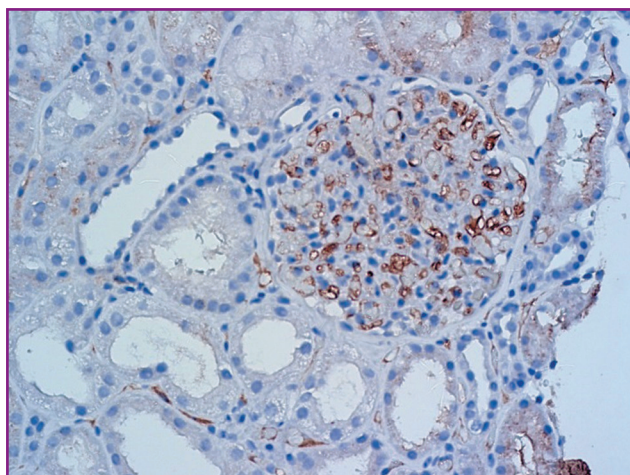
**Рисунок 3.** У капілярних петлях набряк, нерівномірне потовщення, сегментарне розщеплення базальних мембран капілярів, точкові зрощення периферичних капілярних петель із капсулою Боумена, нерівномірне потовщення базальної мембрани капсули Боумена, виражені дегенеративні зміни в епітелії каналців. PAS-реакція, збільшення  $\times 200$

лій, просвіт частини каналців різко зменшений та/або відсутній за рахунок виражених дегенеративних змін в епітелії (рис. 1, 2). У стромі — набряк, ділянки інтерстиціального фіброзу, у тому числі й периваскулярного (до 10 % об'єму біоптату), вогнищеві лімфогістіоцитарні клітинні інфільтрати. У судинах різного калібру — потовщення стінки за рахунок дисмукоїдозу, в окремих — ознаки фібриноїдного некрозу. При забарвленні конго червоним негативна реакція (рис. 4).

**Імуногістохімічне дослідження:** депозити **IgA (переважання)** (рис. 5), **IgG, IgM, C3:** у клубочках нерівномірні сегментарні гранулярні депозити в мезангіальній зоні, уздовж ендотелію капілярів від + до ++, у стромі між каналцями; у перитубулярних капілярах депозитів від + до ++, в епітелії частини каналців депозити у вигляді зернистості від + до ++. **C1q:** негативна експресія. **CD20 (В-лімфоцити):** відсутні позитивні



**Рисунок 4.** Негативна реакція в клубочках, у стромі, судинах. Забарвлення конго червоним, збільшення  $\times 100$



**Рисунок 5.** У клубочку сегментарні гранулярні депозити в мезангіальній зоні, уздовж ендотелію капілярів до ++, у стромі між каналцями; у перитубулярних капілярах депозитів від + до ++, в епітелії частини каналців депозити у вигляді зернистості до +. Імуногістохімічне дослідження до **IgA**, збільшення  $\times 200$

В-лімфоцити. **АА-амілоїд:** негативна експресія в клубочках, стінках судин, стромі.

**Легкі ланцюги імуноглобуліну типу  $\kappa$  та  $\lambda$ :** депозити  **$\kappa$ -легких ланцюгів імуноглобуліну(переважання):** у клубочках сегментарні гранулярні депозити вздовж капілярних петель від + до ++, в окремих потовщених капілярних петлях до ++, депозити в мезангіальній зоні від + до ++, вогнищево депозити в стромі в перитубулярних капілярах від + до ++, в епітелії каналців депозити у вигляді зернистості від ++ до +++ (рис. 6, 7).

**Патоморфологічний діагноз:** мезангіопроліферативний гломерулонефрит (із переважанням депозитів IgA, меншою мірою IgG, IgM, C3-фракції комплекменту) з вираженим тубулярним та слабко вираженим

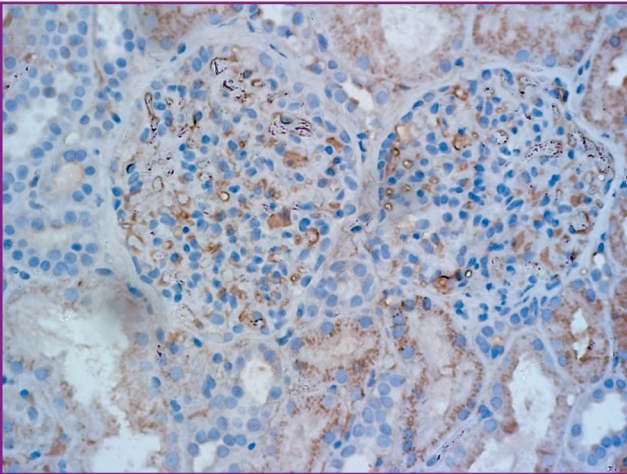
інтерстиціальним компонентом, який потребує диференціальної діагностики щодо змін у нирках при не-амілоїдній формі відкладення моноклональних імуноглобулінів — хворобі легких ланцюгів (**Ligh Chain Deposition Disease**), яка входить до числа хвороб із моноклональною депозицією імуноглобулінів (MIDD, Monoclonal Immunoglobulin Deposition Disease).

**Ступінь хронізації** (Sethi et al., 2017) — **CG 2 (mild chronic changes**, 2 бали): гломерулосклероз (GS) 0, інтерстиціальний фіброз (ІФ) 1, тубулярна атрофія (ТА) 1, артеріолосклероз (CV) 0.

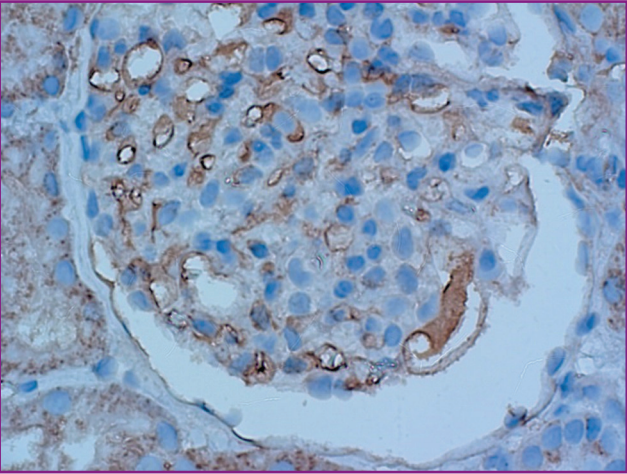
Після отримання даних нефробіопсії додатково призначено визначення парапротеїну в крові і сечі (табл. 3).

Таблиця 3. Визначення парапротеїну в крові та сечі до лікування

| Показник                                              | Результат      | Референтні значення |
|-------------------------------------------------------|----------------|---------------------|
| Кров                                                  |                |                     |
| IgA, г/л                                              | 3,51           | 0,7–4,0             |
| IgM, г/л                                              | 2,24           | 0,4–2,3             |
| IgG, г/л                                              | 6,68           | 7,0                 |
| Вільні легкі ланцюги імуноглобулінів типу каппа, г/л  | 4,82           | 1,38–3,75           |
| Вільні легкі ланцюги імуноглобулінів типу лямбда, г/л | 3,12           | 0,9–2,42            |
| Співвідношення каппа/лямбда                           | 1,5            |                     |
| Сеча                                                  |                |                     |
| Вільні легкі ланцюги імуноглобулінів типу каппа       | Позитивно +++  | Негативно           |
| Вільні легкі ланцюги імуноглобулінів типу лямбда      | Позитивно ++++ | Негативно           |



**Рисунок 6.** У клубочках сегментарні гранулярні депозити вздовж капілярних петель від + до ++, в окремих потовщених капілярних петлях до ++, окремі депозити в мезангіальній зоні до +, у стромі в перитубулярних капілярах до +, в епітелії каналців депозити у вигляді зернистості до ++. Імуногістохімічне дослідження до  $\lambda$ -легких ланцюгів імуноглобуліну, збільшення  $\times 200$



**Рисунок 7.** У клубочках сегментарні гранулярні депозити вздовж капілярних петель до ++, в окремих потовщених капілярних петлях до ++, депозити в мезангіальній зоні до ++, у стромі в перитубулярних капілярах до ++, в епітелії каналців депозити у вигляді зернистості до ++. Імуногістохімічне дослідження до  $\kappa$ -легких ланцюгів імуноглобуліну, збільшення  $\times 400$

Таблиця 4. Динаміка лабораторних показників на тлі терапії

| Показник                                 | 1-й місяць | 2-й місяць  | 3-й місяць  |
|------------------------------------------|------------|-------------|-------------|
| Кров                                     |            |             |             |
| Креатинін, мкмоль/л                      | 55,9       | 54,3        | 65,2        |
| ШКФ (СКД-EPI), мл/хв/1,73 м <sup>2</sup> | 127        | 128         | 121         |
| Сечовина                                 | 3,2        | 2,4         | 2,7         |
| Сечова кислота, мкмоль/л                 | 161,8      | 155,9       | 133,6       |
| Загальний білок, г/л                     | 46,6       | 60,9        | 70,4        |
| Альбумін, г/л                            | 19,2       | 29,4        | 42,9        |
| Альбумін, %                              | 34,9       | 41,3        | 60,7        |
| ШОЕ                                      | 13         | 12          | 17          |
| ЛЛ типу лямбда                           | 2,12       | Не знайдено | Не знайдено |
| ЛЛ типу каппа                            | 3,87       | Не знайдено | Не знайдено |
| Сеча                                     |            |             |             |
| Добова протеїнурія, г/добу               | 1          | 0,044       | Менше 0,03  |
| Альбумінурія, мг/г                       | 567,8      | 221,4       | 21,9        |
| ЛЛ типу лямбда                           | ++         | Не знайдено | Не знайдено |
| ЛЛ типу каппа                            | ++         | Не знайдено | Не знайдено |

Враховуючи дані обстежень, був установлений діагноз: ХХН І ст.: мезангіопроліферативний гломеруло-нефрит (IgA, IgM, IgG) із депозитами моноклональних імуноглобулінів (ЛЛ типу лямбда та каппа). Нефротич-ний синдром. Хвороба легких ланцюгів.

Додатково рекомендована консультація гематоло-га, консультація кардіолога (із метою виключення ура-ження серця).

Призначена терапія: метилпреднізолон 48 мг/добу; пульс-терапія циклофосфамідом 1 г/місяць, № 3, аце-тилсаліцилова кислота 75 мг/добу, валсартан 40 мг, то-расемід 10 мг/добу.

На тлі терапії стан пацієнтки з позитивною дина-мікою. Повний регрес набрякового синдрому, артері-ального тиск стабільний, не перевищує 120/80 мм рт.ст. Динаміка лабораторних показників під час терапії по-дана в табл. 4. Пацієнтка консультована кардіологом, ураження серця виключене. Консультація гематолога: хвороба легких ланцюгів. Рекомендовано: трепанобі-опсія кісткового мозку, ректальна біопсія, проте вра-ховуючи, що пацієнтка отримує терапію, результати можуть бути не інформативними. Контроль парapro-теїну крові та сечі в динаміці терапії. Як терапія (після отримання результатів дослідження) можуть бути роз-глянуті: бортезоміб, імуномодуляторні ліки, ВДХТ + АТГСК.

Висновки

1. Моноклональна гаммапатія ренального значен-ня — це не самостійне захворювання нирок, не хро-нічний гломерулонефрит, а стан, при якому ураження нирок вторинне щодо клональної В-клітинної пролі-ферації. Іншими словами, МГРЗ — передпухлинне за-

хворювання в поєднанні з хронічною хворобою нирок, що потребує негайного початку лікування.

2. Проліферативний гломерулонефрит із відкла-деннями депозитів моноклональних імуноглобулі-нів — нещодавно описане захворювання у спектрі моноклональної гаммапатії ренального значення. Патологічний процес обмежується нирками і прояв-ляється хронічною хворобою клубочків, порушенням функції нирок та альбумінурією, іноді нефротичного рівня. Діагностика моноклональних ІГ-асоційованих нефропатій часто зазнає труднощів, у зв’язку з чим не-фробиопсія вирішальна у встановленні діагнозу.

3. Саме мультидисциплінарний підхід, командна робота гематологів, морфологів та нефрологів забез-печить найкращі прогнози, у тому числі і ниркові, та дозволить запобігти прогресуванню хронічної хвороби нирок до термінальних стадій.

**Конфлікт інтересів.** Автори заявляють про відсут-ність конфлікту інтересів та власної фінансової заці-кавленості при підготовці статті.

References

1. Leung N, Bridoux F, Batuman V, et al. The evaluation of mono-clonal gammopathy of renal significance: a consensus report of the Inter-national Kidney and Monoclonal Gammopathy Research Group. *Nat Rev Nephrol.* 2019 Jan;15(1):45-59. doi: 10.1038/s41581-018-0077-4.

2. Leung N, Bridoux F, Hutchison CA, et al; International Kidney and Monoclonal Gammopathy Research Group. Monoclonal gammopathy of renal significance: when MGUS is no longer undetermined or insignificant. *Blood.* 2012 Nov 22;120(22):4292-5. doi: 10.1182/blood-2012-07-445304.

3. Bridoux F, Leung N, Hutchison CA, et al; International Kidney and Monoclonal Gammopathy Research Group. Diagnosis of monoclonal

gammopathy of renal significance. *Kidney Int.* 2015 Apr;87(4):698-711. doi: 10.1038/ki.2014.408.

4. Dimopoulos MA, Sonneveld P, Leung N, et al. International Myeloma Working Group Recommendations for the Diagnosis and Management of Myeloma-Related Renal Impairment. *J Clin Oncol.* 2016 May 1;34(13):1544-57. doi: 10.1200/JCO.2015.65.0044.

5. Hutchison CA, Batuman V, Behrens J, et al; International Kidney and Monoclonal Gammopathy Research Group. The pathogenesis and diagnosis of acute kidney injury in multiple myeloma. *Nat Rev Nephrol.* 2011 Nov 1;8(1):43-51. doi: 10.1038/nrneph.2011.168.

6. Strati P, Nasr SH, Leung N, et al. Renal complications in chronic lymphocytic leukemia and monoclonal B-cell lymphocytosis: the Mayo Clinic experience. *Haematologica.* 2015 Sep;100(9):1180-8. doi: 10.3324/haematol.2015.128793.

7. Touchard G. Ultrastructural pattern and classification of renal monoclonal immunoglobulin deposits. In: Touchard G, Aucouturier P, Hermine O, Ronco P, eds. *Monoclonal Gammopathies and the Kidney*. Dordrecht, Netherlands: Kluwer Academic Publishers; 2003. 95-120 pp.

8. Nasr SH, Satooskar A, Markowitz GS, et al. Proliferative glomerulonephritis with monoclonal IgG deposits. *J Am Soc Nephrol.* 2009 Sep;20(9):2055-64. doi: 10.1681/ASN.2009010110.

9. Bridoux F, Javaugue V, Nasr SH, Leung N. Proliferative glomerulonephritis with monoclonal immunoglobulin deposits: a nephrologist perspective. *Nephrol Dial Transplant.* 2021 Jan 25;36(2):208-215. doi: 10.1093/ndt/gfz176.

10. Merlini G, Stone MJ. Dangerous small B-cell clones. *Blood.* 2006 Oct 15;108(8):2520-30. doi: 10.1182/blood-2006-03-001164.

11. Fermand JP, Bridoux F, Dispenzieri A, et al. Monoclonal gammopathy of clinical significance: a novel concept with therapeutic implications. *Blood.* 2018 Oct 4;132(14):1478-1485. doi: 10.1182/blood-2018-04-839480.

12. Ohashi R, Sakai Y, Otsuka T, et al. Proliferative glomerulonephritis with monoclonal IgG2κ deposit successfully treated with steroids: a case report and review of the literature. *CEN Case Rep.* 2013 Nov;2(2):197-203. doi: 10.1007/s13730-013-0064-3.

13. Alpers CE, Tu WH, Hopper J Jr, Biava CG. Single light chain subclass (kappa chain) immunoglobulin deposition in glomerulonephritis. *Hum Pathol.* 1985 Mar;16(3):294-304. doi: 10.1016/s0046-8177(85)80017-4.

14. Gowda KK, Nada R, Ramachandran R, et al. Proliferative glomerulonephritis with monoclonal immunoglobulin deposition disease: The utility of routine staining with immunoglobulin light chains. *Indian J Nephrol.* 2015 Nov-Dec;25(6):344-8. doi: 10.4103/0971-4065.151354.

15. Nasr SH, Markowitz GS, Stokes MB, et al. Proliferative glomerulonephritis with monoclonal IgG deposits: a distinct entity mimicking immune-complex glomerulonephritis. *Kidney Int.* 2004 Jan;65(1):85-96. doi: 10.1111/j.1523-1755.2004.00365.x.

16. Xing G, Gillespie R, Bedri B, Quan A, Zhang P, Zhou XJ. Proliferative glomerulonephritis with monoclonal IgG deposits in children and young adults. *Pediatr Nephrol.* 2018 Sep;33(9):1531-1538. doi: 10.1007/s00467-018-3949-8.

17. Bhutani G, Nasr SH, Said SM, et al. Hematologic characteristics of proliferative glomerulonephritides with nonorganized monoclonal immunoglobulin deposits. *Mayo Clin Proc.* 2015 May;90(5):587-96. doi: 10.1016/j.mayocp.2015.01.024.

18. Merlini G, Stone MJ. Dangerous small B-cell clones. *Blood.* 2006 Oct 15;108(8):2520-30. doi: 10.1182/blood-2006-03-001164.

Отримано/Received 05.01.2022

Рецензовано/Revised 13.01.2022

Прийнято до друку/Accepted 20.01.2022 ■

#### Information about authors

Olga Chub, PhD, nephrologist, Assistant at the Department of Cardiology, Therapy and Nephrology, Kharkiv Medical Academy of Postgraduate Education, Kharkiv, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0002-7279-1935>.

Olena O. Dyadyk, MD, PhD, Professor, Head of the Department of Pathologic and Topographic Anatomy, Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0002-9912-4286>

Dmytro D. Ivanov, MD, Professor, Head of the Department of nephrology and renal replacement therapy, Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0003-2609-0051>

**Conflicts of interests.** Authors declare the absence of any conflicts of interests and their own financial interest that might be construed to influence the results or interpretation of their manuscript.

O.I. Chub<sup>1,2</sup>, O.O. Dyadyk<sup>3</sup>, D.D. Ivanov<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Medical Center "Rishon", Kharkiv, Ukraine

<sup>2</sup>Kharkiv Medical Academy of Postgraduate Education, Kharkiv, Ukraine

<sup>3</sup>Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, Ukraine

### Mesangial proliferative glomerulonephritis with monoclonal immunoglobulin deposits: why nephrobiopsy is crucial

**Abstract.** Proliferative glomerulonephritis (GN) with monoclonal immunoglobulin deposits (PGNMIDs) is a recently described entity among the spectrum of monoclonal gammopathy of renal significance (MGRS). The disease is renal limited and manifests in chronic glomerular disease, altered renal function and albuminuria, sometimes in the nephrotic range. Acute nephritic syndrome is rare. Until recently, in the absence of criteria for symptomatic haematological disease, patients with monoclonal Ig-related nephropathies often experienced difficulties in getting appropriate chemotherapy. Noticeable progress in management was achieved with the introduction of the concept of monoclonal gammopathy of renal significance, which distinguishes the situation of nephropathies induced by dangerous small B-cell clones from that of monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS)

that does not feature any end-organ damage. Monoclonal gammopathy of renal significance is not an independent kidney disease, not "chronic glomerulonephritis", but a condition in which kidney damage is secondary to clonal B-cell proliferation. In other words, MGRS is a precancerous disease combined with chronic kidney disease that requires immediate treatment. Renal prognosis is poor, with progression to end stage renal disease in 25 % of patients within 30 months and frequent early recurrence on the renal allograft. However, recent studies indicate that clone-targeted chemotherapy may significantly improve renal outcomes, opening future perspectives for the management of this rare disease.

**Keywords:** mesangial proliferative glomerulonephritis; monoclonal gammopathy of renal significance; light chain disease; kappa light chains; lambda light chains; nephrobiopsy