doi: 10.17116/terarkh201789138-42

© Коллектив авторов, 2017

Болезнь депозитов легких цепей — гематологическая проблема

И.Г. РЕХТИНА, Л.П. МЕНДЕЛЕЕВА, Л.С. БИРЮКОВА

ФГБУ «Гематологический научный центр» Минздрава России, Москва, Россия

Резюме

Цель исследования. Анализ клинических, лабораторных данных, а также результатов лечения пациентов с болезнью депозитов легких цепей (БДЛЦ).

Материалы и методы. Обследовали 9 пациентов с БДЛЦ и поражением почек. Диагноз установлен на основании результатов световой и иммунофлюоресцентной микроскопии нефробиоптатов. Всем больным проводилась индукционная терапия по программе VCD (бортезомиб, циклофосфамид, дексаметазон).

Результаты. У 6 больных диагностирована множественная миелома, у 3 БДЛЦ рассматривалась в рамках моноклональной гаммапатии с преимущественным повреждением почек. К началу терапии у всех больных диагностирована хроническая болезнь почек (у 2 III стадии, у 2 IV стадии, у 5 зависимая от диализа почечная недостаточность). В результате лечения по программе VCD у 7 из 9 пациентов достигнут гематологический ответ. В остальных двух случаях оказалась эффективной терапия второго ряда с леналидомидом. У 5 пациентов получена полная ремиссия, у 3 — очень хорошая частичная ремиссия. В последующем 2 пациентам выполнена высокодозная химиотерапия с мелфаланом и аутотрансплантацией гемопоэтических стволовых клеток крови. Улучшение функции почек отмечено лишь в 2 случаях.

Заключение. Несмотря на высокую эффективность терапии, направленной на редукцию моноклональных легких цепей, улучшение функции почек наблюдалось лишь у 2 (22%) пациентов. Столь низкая частота «почечного» ответа обусловлена поздним началом терапии.

Ключевые слова: болезнь депозитов легких цепей, множественная миелома.

Light-chain deposition disease is a hematologic problem

I.G. REKHTINA, L.P. MENDELEEVA, L.S. BIRYUKOVA

National Research Center for Hematology, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia

Aim. To analyze clinical and laboratory data and treatment results in patients with light-chain deposition disease (LCDD).

Subjects and methods. Nine patients with LCDD and kidney injury were examined. The diagnosis was based on the results of light and immunofluorescence microscopy of renal biopsy specimens. All the patients received bortezomib, cyclophosphamide, and dexamethasone (VCD) induction therapy.

Results. Six patients were diagnosed with multiple myeloma; in 3 patients LCDD was considered within monoclonal gammopathy manly involving the kidney. By the initiation of therapy, all the patients were diagnosed as having chronic kidney disease (Stage III (n=2), Stage IV (n=2), and dialysis-related renal failure (n=5)). After the VCD treatment, 7 of 9 patients achieved a hematologic response. Second-line therapy with lenalidomide proved to be effective in the other 2 cases. Five patients achieved complete remission; 3 had a very good partial remission. Thereafter, 2 patients received high-dose melphalan chemotherapy and autologous hematopoietic stem cell transplantation. Better renal function was noted in only 2 cases.

Conclusion. Despite the high efficiency of therapy aimed to reduce monoclonal light chains; improved renal function was observed in only 2 (22%) patients. Such low rates of a renal response were due to the late initiation of therapy.

Keywords: light-chain deposition disease, multiple myeloma.

аутоТГСК — трансплантация аутологичных гемопоэтических стволовых клеток крови
БДЛЦ — болезнь депозитов легких цепей
ГД — гемодиализ
КН — каст-нефропатия
ЛЦ — легкие цепи
МГПП — моноклональная гаммапатия с преимущественным поражением почек
ММ — множественная миелома
ОХЧР — очень хорошая частичная ремиссия
ПН — почечная недостаточность
ПР — полная гематологическая ремиссия
СКФ — скорость клубочковой фильтрации
ХБП — хроническая болезнь почек
ХТ — химиотерапия
ЧР — частичная ремиссия

Болезнь депозитов легких цепей (БДЛЦ) — редкое системное заболевание, характеризующееся отложением моноклональных легких цепей (ЛЦ) в различных органах, что приводит к прогрессирующему нарушению их функции. БДЛЦ может быть ассоциирована с лимфопролиферативными заболеваниями: в 20% случаев выявляют множественную миелому (ММ), значительно реже — макроглобулинемию Вальденстрема, другие индолентные лимфомы [1]. В большинстве случаев БДЛЦ признаки гемобластоза или лимфомы отсутствуют. Для обозначения заболеваний, вызванных секретируемым парапротеином, но не пролиферацией опухолевых клеток, предложен термин «моноклональная гаммапатия с преимущественным поражением почек» (МГПП) или monoclonal gammopathy of renal significance—MGRS), объединяющий AL-амилоидоз, БДЛЦ, иммунотактоидную нефропатию, моноклональный криоглобулинемический гломерулонефрит и другие варианты поражений почек [2].

При БДЛЦ в 70—80% случаев выявляют секрецию моноклональных ЛЦ κ [3—6]. Количество моноклональных ЛЦ в сыворотке при БДЛЦ значительно меньше, чем при каст-нефропатии (КН), и, как правило, составляет 500 — 1500 мг/л [6, 7]. В 15—20% случаев выявить секрецию моноклональных ЛЦ не удается.

Основным проявлением БДЛЦ служит нефропатия. В 35% случаев наблюдается вовлечение других органов, главным образом, сердца и печени. Описано также отложение моноклональных иммуноглобулинов в периферических нервах, лимфатических узлах, головном мозге, селезенке, кишечнике, надпочечниках, сосудах, легких, коже [8—11].

Диагноз БДЛЦ можно установить только на основании морфологического исследования биоптата пораженного органа (чаще почки) с применением световой, иммунофлюоресцентной и иногда электронной микроскопии. При исследовании биоптата почки методом световой микроскопии при БДЛЦ выявляется характерный нодулярный гломерулосклероз [4, 12]. Клубочки имеют узловатый вид за счет неравномерного увеличения мезангиального матрикса с различной степенью его клеточности. В базальных мембранах и внеклеточном матриксе обнаруживают гомогенный, негативный при окрашивании конго-красным, PAS-позитивный материал с мелкозернистой ультраструктурой. Основной локализацией депозитов ЛЦ являются базальные мембраны канальцев и капилляров клубочков, в меньшей степени — мезангиальный матрикс, базальные мембраны гладкомышечных стенок артерий и интерстициальная ткань. Вместе с тем многие исследователи отмечают гетерогенность изменений при световой микроскопии. В ряде случаев клубочки могут выглядеть неизмененными или отмечается небольшое расширение мезангия. В 32% случаев БДЛЦ изменений при световой микроскопии не выявлено [13].

Наиболее информативным методом исследования в диагностике нефропатии вследствие БДЛЦ является иммунофлюоресцентное исследование биоптата почки. Диагноз считают подтвержденным при обнаружении линейно расположенных депозитов вдоль базальной мембраны канальцев и/или клубочков, содержащих моноклональные ЛЦ одного типа (чаще κ). Реже депозиты выявляют в других структурах нефрона: в мезангии (83%), интерстициальной ткани (30%), артериолах (65%) [3, 5].

При электронной микроскопии выявляют гранулярные электронно-плотные депозиты, расположенные в базальной мембране клубочков, канальцев, стенках артерий, мезангиальном матриксе и интерстициальной ткани. В базальной мембране клубочков мелкогранулярный электронно-плотный материал локализуется преимущественно субэндотелиально, при локализации в канальцевой базальной мембране — вдоль наружной ее части, обращенной к интерстициальной ткани.

Нефропатия вследствие БДЛЦ проявляется клубочковой протеинурией, микрогематурией, характерна артериальная гипертония, примерно в половине случаев развивается нефротический синдром. Почечную недостаточность (ПН) выявляют в момент диагностики у 96% пациентов. В среднем через 2 года от начала заболевания у 57% развивается уремия, при которой требуется лечение программным гемодиализом (ГД) [3].

При исследовании биоптатов почек лишь у 2—8% больных ММ выявляют БДЛЦ [6, 14, 15]. Чаще (в 15—27% случаев) выявляют сочетанное поражение в виде БДЛЦ и КН. При сочетанном поражении почек нефротический синдром отсутствует, часто в дебюте заболевания развивается зависимая от диализа ПН. При световой микроскопии нодулярный гломерулосклероз выявляют значительно реже — лишь в 18% случаев. Клубочки могут выглядеть неизмененными, иногда обнаруживают умеренное расширение мезангия [15, 16].

Терапия БДЛЦ направлена на эрадикацию клона плазматических клеток. При легкой и умеренной ПН (скорость клубочковой фильтрации — СКФ более 30 мл/мин) в результате успешного лечения возможно сохранение или улучшение функции почек. При тяжелой ПН (СКФ <30 мл/мин) вероятность улучшения функции почек минимальна. В этих случаях цель терапии — предотвращение повреждения других органов, в частности сердца. В качестве терапии первого ряда рекомендована трехкомпонентная схема, включающая бортезомиб, циклофосфамид и дексаметазон (VCD). Высокодозная химиотерапия (ХТ) с трансплантацией аутологичных гемопоэтических стволовых клеток крови (аутоТГСК) показана группе больных с хорошим общесоматическим статусом, без клинически значимых экстраренальных поражений, а также при недостаточной эффективности индукционной терапии. При принятии решения о тактике лечения учитывают также возраст пациента, вовлечение и степень дисфункции внутренних органов, в первую очередь почек и сердца [17, 18].

Трансплантация почки при БДЛЦ возможна только при стойкой полной ремиссии после выполнения аутоТГСК (как правило, не менее 2 лет), что позволяет предотвратить рецидив заболевания в почечном трансплантате [19, 20]. В отсутствие полного гематологического ответа в среднем через 33 мес в почечном трансплантате вновь развивается БДЛЦ, приводящая к утрате его функции [21].

В случаях эффективной редукции ЛЦ возможно улучшение функции почек, в том числе уменьшение протеинурии и купирование нефротического синдрома [19, 21—23]. Прогностическими факторами «почечного ответа» на терапию считают умеренную ПН (СКФ более 30 мл/мин) на момент начала лечения, а также достижение полной гематологической ремиссии (ПР) или очень хорошей частичной ремиссии (ОХЧР) [24]. Методом повторной нефробиопсии доказана возможность резорбции депозитов

Сведения об авторах:

Менделеева Лариса Павловна — д.м.н., проф., зам. генерального директора по научной работе и инновациям, зав. отд. высокодозной химиотерапии парапротеинемических гемобластозов

Бирюкова Людмила Семеновна — д.м.н., проф., зав. отд-нием полиорганной патологии и гемодиализа

Контактная информация:

Рехтина Ирина Германовна — д.м.н., в.н.с. научно-клинического отд-ния полиорганной патологии и гемодиализа; 125167 Москва, Новый Зыковский пр-д, 4; тел. +7(495)612-4966; e-mail: rekhtina.i@blood.ru

ЛЦ в почках при длительной полной ремиссии, как правило, после аутоТГСК [25, 26].

Таким образом, современная тактика лечения с применением высокоэффективных препаратов и высокодозной ХТ позволяет в большинстве случаев эффективно редуцировать моноклональную секрецию и при своевременно начатой терапии сохранить функцию почек при БДЛЦ.

В связи с редкостью подобной патологии и трудностями ее диагностики приводим свои наблюдения.

Цель исследования — анализ клинических, лабораторных данных, а также результатов лечения пациентов БДЛЦ.

Материалы и методы

С 2005 по 2014 г. в ФГБУ ГНЦ МЗ проведено лечение 9 больным с БДЛЦ и поражением почек. Диагноз БДЛЦ установлен на основании результатов световой и иммунофлюоресцентной микроскопии нефробиоптата. У 3 больных имелось сочетанное поражение в виде БДЛЦ и КН.

Среди пациентов было 3 женщины и 6 мужчин в возрасте 53—66 лет (медиана 55 лет). У 6 больных установлен диагноз ММ (у 4 пациентов I стадия, у 2 III стадия по классификации Durie—Salmon, 1975 г.). У 3 пациентов признаков опухоли не найдено. У всех больных к началу терапии диагностирована хроническая болезнь почек — ХБП (у 2 III стадия, у 2 IV стадия, у 5 V стадия).

Лечение проводили по программе VCD (бортезомиб, циклофосфамид, дексаметазон).

Результаты

Тяжелая ПН была основным клиническим синдромом. Другие проявления ММ, такие как оссалгия, гиперкальциемия, мягкотканные образования отсутствовали. Деструктивные изменения в костях (единичные) обнаружены лишь у одного больного при низкодозовой компьютерной томографии костей скелета.

У 5 больных лечение начато в терминальной стадии ПН. Следует отметить, что у 2 из них диагноз установлен более года назад на III стадии ХБП. Однако из-за отсутствия признаков ММ (в том числе плазматической инфильтрации в костном мозге) выбрана выжидательная тактика и лечение не проводилось. У 3 пациентов выявлено поражение других внутренних органов (сердца, печени, мышц, периферической нервной системы, легких). Клинические проявления кардиомиопатии были идентичны поражению сердца при AL-амилоидозе. Поражение мышц доказано гистологически, отмечались признаки рабдомиолиза.

В анализах мочи у большинства пациентов определялась микрогематурия, массивная клубочковая протеинурия (2,5—9,6 г/л). Лишь при сопутствующей КН отмечался смешанный и канальцевый характер протеинурии.

Преобладала секреция моноклональных ЛЦ $\varkappa$ (у 7 пациентов). У 5 больных белок Бенс-Джонса в моче отсутствовал или обнаруживался в следовом количестве. Моноклональная секреция ЛЦ у этих пациентов выявлена при исследовании сыворотки и составляла 146—1200 мг/л. Клинические и лабораторные данные представлены в **табл. 1**.

В результате терапии по программе VCD у 4 пациентов получена ПР, у 3 — ОХЧР. В связи с неэффективностью 2 больных переведены на терапию второй линии, включающую леналидомид и дексаметазон (RD), что позволило достигнуть ПР и частичной ремиссии (ЧР). После завершения индукционной терапии в 2 случаях выполнена высокодозная ХТ с аутоТГСК. Несмотря на достижение гематологического ответа у всех больных, функция почек улучшилась лишь у 2 (**табл. 2)**.

Обсуждение

Диагноз БДЛЦ основан на морфологическом исследовании биоптата пораженных органов, в основном почек, что сопряжено с необходимостью выполнения пункционной биопсии и связанным с этим риском развития геморрагических осложнений. Во всех представленных случаях поражение почек было основным синдромом заболевания, что послужило основанием для госпитализации пациентов в нефрологическую клинику. Впервые выявленная ПН неясной природы явилась показанием к выполнению биопсии почки, что позволило диагностировать БДЛЦ.

Нефропатия вследствие БДЛЦ — показание к углубленному гематологическому обследованию для уточнения выраженности плазматической инфильтрации костного мозга, показателей моноклональной секреции, а также для исключения опухолевых заболеваний системы крови. Наш небольшой опыт показал, что у большинства больных при тщательном диагностическом поиске, включающем цитологическое, гистологическое, а также иммуногистохимическое исследование костного мозга, низкодозовую компьютерную томографию всех костей скелета, доказана ММ. Лишь у 3 пациентов признаки опухолевого заболевания не обнаружены, на основании чего БДЛЦ рассматривалась в рамках МГПП. Обращает внимание, что ММ с БДЛЦ (без сопутствующей КН) характеризуется небольшой опухолевой массой (I стадия по классификации Durie—Salmon, 1975 г.) и соответственно отсутствуют такие симптомы ММ, как оссалгии, гиперкальциемия, мягкотканные образования. Эти наблюдения подтверждают, что симптомы заболевания в большей степени определяются повреждением органов секретируемым парапротеином, чем пролиферацией плазматических клеток и опухолевой массой.

Независимо от того, ассоциирована ли БДЛЦ с ММ или нет, терапия направлена на редукцию моноклональной секреции и основывается на принципах терапии ММ. Лечение по схемам, содержащим бортезомиб, позволило достигнуть гематологического ответа у 7 из 9 пациентов, в остальных 2 случаях оказалась эффективной терапия второго ряда с леналидомидом. У 2 пациентов использована высокодозная ХТ с мелфаланом с последующей аутоТГСК. Несмотря на то что у 8 из 9 больных достигнута высокая степень гематологического ответа (у 5 пациентов ПР, у 3 ОХЧР), улучшение функции почек отмечено лишь в 2 случаях. Столь низкая частота «почечного» ответа обусловлена тем, что у большинства больных лечение начато поздно — в IV и V стадиях ХБП.

Заключение

Следует обратить внимание специалистов на эту патологию, которую с широким внедрением в нефрологическую практику метода пункционной биопсии почки стали

Таблица 1. **Клинические и лабораторные данные пациентов с БДЛЦ**

Пациент	1	2	3	4	5	6	7	8	9
Диагноз	ММ	ММ	МГПП	МГПП	МГПЗ	ММ	ММ	ММ	ММ
Нефропатия	БДЛЦ	БДЛЦ	БДЛЦ	БДЛЦ	БДЛЦ	БДЛЦ + КН	БДЛЦ + КН	БДЛЦ + КН	БДЛЦ
характер Протеинурия, г/л	3,5 клубоч.	2,5 клубоч.	3,6 клубоч.	2,5 клубоч.	12,1 клубоч.	3,3 смешан.	1,2 канальц.	0,68 канальц.	7,4 клубоч.
Микрогематурия	+	–	+	–	+	+	+	—	+
Парапротеин сыворотки, г/л	Gκ 7,4	Gλ 24,3			Gκ 7,4		Gκ следы	Dλ следы	Gκ 3,6
СЛЦ, мг/л	κ 290	λ 200	κ 1200	κ 146	κ 290		κ 15700	λ 1103	κ 3000
(κ/λ)	(20)	(0,1)	(15)	(2,66)		(600)	(594)	(0,01)	(98)
Белок Бенс-Джонса в моче, г/л	Нет	Следы	Нет	Следы	Нет	2,5	0,41	0,68	1,28
Креатинин, мк моль/л	1000	180	500	360	200	946	834	1100	500
СКФ, мл/мин	10 (ГД)	30	15 (ГД)	17	30	8 (ГД)	9 (ГД)	8 (ГД)	16
Плазматические клетки в костном мозге,%	20	10	6	3	2	44	10,5	10,2	10
Очаги деструкций (по данным КТ)	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Другие органы	Сердце	—	—	—	—	Сердце, мышцы, печень. Пер. н. с.	Легкие	—	—

Примечание. клубоч. — клубочковый характер протеинурии, смешан. — смешанный (клубочковый и канальцевый) характер протеинурии, канальц. — канальцевый характер протеинурии; СЛЦ — свободные легкие цепи; пер. н.с. — периферическая нервная система.

Таблица 2. **Результаты лечения пациентов с БДЛЦ**

Пациент	1	2	3	4	5	6	7	8	9
Лечение	VCD, аутоТГСК	VCD, RD	VCD	VCD, аутоТГСК	VCD	VCD	VCD	VCD	VCD, RD
Гематологический ответ	ОХЧР	ЧР	ПР	ПР	ПР	ПР	ОХЧР	ОХЧР	ПР
Период наблюдения, мес	20	22	12	22	28	20	11	6	6
Исход	ГД Смерть от острого гепатита В	Ухудшение функции почек (СКФ 30→26 мл/мин)	ГД	ГД	Улучшение функции почек (СКФ 16→32 мл/мин)	ГД Смерть от рецидива ММ	ГД	ГД	Улучшение функции почек (СКФ 16→26 мл/мин)

выявлять все чаще. Современные программы терапии позволяют эффективно редуцировать моноклональную секрецию у большинства больных. Однако лишь при своевременно начатом лечении возможно сохранить функцию пораженных органов и существенно продлить жизнь пациентам.

Конфликт интересов отсутствует.

ЛИТЕРАТУРА

1. Nasr SH, Valeri AM, Cornell LD, Fidler M, Sethi S, D'Agati V, Leung N. Renal monoclonal immunoglobulin deposition disease: a report of 64 patients from a single institution. *Clin J Am Soci.* 2012;7:231-239.
   doi:10.2215/CJN.08640811
2. Leung N, Bridoux F, Hutchison CA, Nasr S, Cockwell P, Fermand J, Dispenzieri A, Song K, Kyle R. 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
3. Pozzi C, Amigo DM, Fogazzi G, Curioni S, Ferrario F, Pasquali S, Quattrocchio G, Rollino C, Segagni S, Locatelli F. Light chain deposition disease with renal involvement: clinical characteristics and prognosis factors. *Am J Kidney Dis.* 2003;42(6):1154-1163.
   doi:10.1053/j.ajkd.2003.08.040
4. Ronco P, Plaisier E, Mougenot B, Aucouturier P. Immunoglobulin light (heavy)-chain deposition disease: from molecular medicine to pathophysiology-driven therapy. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2006;1(6):1342-1350.
   doi:10.2215/CJN.01730506

5. Suzuki K. Light- and heavy-chain deposition disease (LHCDD): difficulty in diagnosis and treatment. *Int. Med*. 2005;44(9):915-916. doi:2169/internalmedicine.44.915
6. Gerth J, Sachse A, Busch M, Illner N, Muegge L, Gröne HJ, Wolf G. Screening and Differential Diagnosis of Renal Light Chain-Associated Diseases. *Kidney Blood Press Res*. 2012;35(2):120-128. doi:10.1159/000330715
7. Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Palumbo A, Blade J, Merlini G, Mateos MV M, Kumar S, Hillengass J, Kastritis E, Richardson P, Landgren O, Paiva B, Dispenzieri A, Weiss B, LeLeu X, Zweegman S, Lonial S, Rosinol L, Zamagni E, Jagannath S, Sezer O, Kristinsson S, Caers J, Usmani S, Lahuerta J, Johnsen H, Beksac M, Cavo M, Goldschmidt H, Terpos E, Kyle R, Anderson K, Durie B, Miguel J. International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma. *Lancet Oncol*. 2014;15(12):538-548. doi:10.1016/S1470-2045(14)70442-5
8. Croitoru AG, Hytiroglou P, Schwartz ME, Saxena R. Liver transplantation for liver rupture due to light chain deposition disease: a case report. *Semin Liver Dis*. 2006;26(3):298-303. doi:10.1055/s-2006-947301
9. Popovic M, Tavcar R, Glavac D, Volavsek M, Pirtosek Z, Vizjak A. Light chain deposition disease restricted to the brain: The first case report. *Human Pathol*. 2007;38(1):179-184. doi:10.1016/j.humpath.2006.07.010
10. Toor AA, Ramdane BA, Joseph J, Thomas M, O'Hara C, Barlogie B, Walker P, Joseph L. Cardiac nonamyloidotic immunoglobulin deposition disease. *Mod Pathol*. 2006;19(2):233-237. doi:10.1038/modpathol.3800524
11. Michopoulos S, Petraki K, Petraki C, Dimopoulos MA. Light chain deposition disease of the liver without renal involvement in a patient with multiple myeloma related to liver failure and rapid fatal outcome. *Dig Dis Sci*. 2002;47:730-734.
12. Teng J, Turbat-Herrera EA, Herrera GA. Role of translational research advancing the understanding of the pathogenesis of light chain-mediated glomerulopathies. *Pathol Int*. 2007;57(7):398-412. doi:10.1111/j.1440-1827.2007.02116
13. Gokden N, Barlogie B, Liapis H. Morphologic heterogeneity of renal light-chain deposition disease. *Ulrtastruct Pathol*. 2008;32(1):7-24. doi:10.1080/01913120701854002
14. Kyle RA, Gertz MA, Witzig TE, Lust JA, Lacy MQ, Dispenzieri A, Fonseca R, Rajkumar SV, Offord JR, Larson DR, Plevak ME, Therneau TM, Greipp PR. Review of 1,027 patients with newly diagnosed mul-tiple myeloma. *Mayo Clin Proc*. 2003;78:21-33. doi:10.4065/78.1.21
15. Рехтина И.Г., Менделеева Л.П., Бирюкова Л.С. Диализзависимая почечная недостаточность у больных множественной миеломой: факторы обратимости. *Терапевтический архив*. 2015;7:72-76. doi:10.17116/terarkh201587772-76
16. Lin J, Markowitz GS, Valeri AM, Kambham N, Sherman WH, Appel GB, D'Agati VD. Renal monoclonal immunoglobulin deposition disease: The disease spectrum. *J Am Soc Nephrol*. 2001;12(7):1482-1492.
17. Fermand J-P, Bridoux F, Kyle RA, Kastritis E, Weiss BM, Cook MA, Drayson MT, Dispenzieri A, Leung N. on behalf of the International Kidney and Monoclonal Gammopathy Research Group . How I treat monoclonal gammopathy of renal significance (MGRS). *Blood*. 2013;122(22):3583-3590. doi:10.1182/blood-2013-05-495929
18. Jimenez-Zepeda V H, Trudel S, Winter A, Reece D E, Chen C, Kukreti V. Autologous stem cell transplant for light chain deposition disease: Incorporating bortezomib to the induction therapy. *Am J Hematol*. 2012;87(8):822-823. doi:10.1002/ajh.23235
19. Bansal T, Hossain R, Mckane W, Snowden JA. Safety and efficacy of high dose melphalan and autologous stem cell transplantation prior to renal allograft in end-stage renal failure secondary to Monoclonal Immunoglobulin Deposition Disease. *Cell Ther Transplant*. 2011;3(10):1-4. doi:10.3205/ctt-2011-en-000091.01
20. Gertz MA. Managing light chain deposition disease. *Leuk Lymph*. 2012;53(2):183-184. doi:10.3109/10428194.2011.622423.
21. Leung N, Lager DJ, Gertz MA, Wilson K, Kanakiriya S., Fervenza F. Long-term outcome of renal transplantation in light chain deposition disease. *Am J Kidney Dis*. 2004;43:147-153. doi:1053/j.ajkd.2003.09.020
22. Weichman K, Dember L, Prokaeva T, Wright D, Quillen K, Rosenzweig M, Skinner M, Seldin D, Sanchorawala V. Clinical and molecular characteristics of patients with non-amyloid light chain deposition disorders, and outcome following treatment with high-dose melphalan and autologous stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 2006;38(5):339-343. doi:10.1038/sj.bmt.1705447
23. Telio D, Shepherd J, Forrest D, Zypchen L, Barnett M, Nevill T, Song KW. High-dose melphalan followed by ASCT has favorable safety and efficacy in selected patients with light chain deposition disease and light and heavy chain deposition disease. *Bone Marrow Transplant*. 2012;47:453-455. doi:10.1038/bmt.2011.87
24. Cohen C, Royer B, Javaugue V, Szalat R, Karoui K, Caulier A, Knebelmann B, Jaccard A, Chevret S, Touchard G, Fermand J, Arnulf B, Bridoux F. Bortezomib produces high hematological response rates with prolonged renal survival in monoclonal immunoglobulin deposition disease. *Kidney Int*. 2015;88(5):1135-1143. doi:10.1038/ki.2015.201
25. Royer B, Arnulf B, Martinez F, Roy L, Flageul B, Etienne I, Ronco P, Brouet J, Fermand J. High dose chemotherapy in light chain or light and heavy chain deposition disease. *Kidney Int*. 2004;65(2):642-648. doi:10.1111/j.1523-1755.2004.00427
26. Harada K, Akai Y, Sakan H, Yamaguchi Y, Nakatani K, Iwano M, Saito Y. Resolution of mesangial light chain deposits 3 years after high-dose melphalan with autologous peripheral blood stem cell transplantation. *Clin Nephrol*. 2010;74(5):384-388. doi:10.2379/CNX06365

Поступила 17.03.2016

doi: 10.17116/terarkh201789143-48

© Коллектив авторов, 2017

Количество ранних предшественников кроветворения CD34+ в костном мозге у больных диффузной В-крупноклеточной лимфомой

Е.И. ДОРОХИНА, А.У. МАГОМЕДОВА, И.В. ГАЛЬЦЕВА, В.Н. ДВИРНЫК, С.А. ГЛИНКИНА, С.М. КУЛИКОВ, С.К. КРАВЧЕНКО

ФГБУ «Гематологический научный центр» Минздрава России, Москва, Россия

Резюме

Цель исследования. Оценка количества ранних предшественников кроветворения в костном мозге (КМ) больных диффузной В-крупноклеточной лимфомой (ДВККЛ) в отдаленном периоде после высокодозной химиотерапии (ВДХТ) по программе mNHL-BFM-90.

Материалы и методы. Проанализированы результаты иммунофенотипического и гистологического исследований КМ 40 больных ДВККЛ, которым выполнена ВДХТ по программе mNHL-BFM-90 в ГНЦ МЗ РФ в период с 2002 по 2009 г., медиана возраста 57 лет. Группу сравнения составили 19 пациентов, которым проведена терапия по программе CHOP/R-CHOP в ГНЦ МЗ РФ в тот же период, медиана возраста 70 лет. Медиана срока наблюдения после окончания лечения 6 лет. Анализировали результаты исследования КМ до начала ВДХТ и через 5—10 лет после окончания лечения. При иммунофенотипическом исследовании определяли количество ранних предшественников кроветворения CD34+. При гистологическом исследовании определяли клеточность КМ, величину эритроидного, гранулоцитарного и мегакариоцитарного ростков, их соотношение, наличие признаков дисплазии, а также вторичные изменения стромы. В качестве проявлений отдаленной миелотоксичности оценивали впервые выявленные признаки токсического поражения КМ.

Результаты. У больных ДВККЛ после высокодозной терапии по программе mNHL-BFM-90 при сроке наблюдения от 5 до 10 лет после окончания химиотерапии выявлено снижение количества ранних предшественников кроветворения CD34+ в КМ в 31 (78%) случае, в отличие от 8 (42%) больных после терапии CHOP/R-CHOP-21 (p=0,005). Миелопоэз со сниженным количеством клеток CD34+ характеризовался гипоклеточностью у 8 (26%; p=0,07), сужением мегакариоцитарного ростка у 14 (45%; p=0,006), эритроидного у 7 (23%; p=0,01) и гранулоцитарного у 8 (26%; p=0,92), выраженными вторичными изменениями стромы у 15 (48%; p=0,03), тромбоцитопенией I степени у 13 (42%; p=0,02) больных.

Заключение. Доказано уменьшение количества ранних предшественников кроветворения CD34+ в КМ у больных ДВККЛ в отдаленном периоде после ВДХТ. Показана зависимость снижения количества ранних предшественников кроветворения CD34+ в КМ в отдаленном периоде наблюдений от наличия выраженных вторичных изменений стромы КМ (p=0,02). Статистически значимой зависимости уменьшения количества клеток CD34+ от возраста моложе или старше 60 лет, срока после окончания химиотерапии, пола, наличия специфического поражения КМ не выявлено.

Ключевые слова: миелотоксичность, высокодозная химиотерапия, mNHL-BFM-90, CD34+, ДВККЛ.

Numbers of early CD34+ progenitors of bone marrow hematopoiesis in patients with diffuse large B-cell lymphoma

E.I. DOROKHINA, A.U. MAGOMEDOVA, I.V. GALTSEVA, V.N. DVIRNYK, S.A. GLINKINA, S.M. KULIKOV, S.K. KRAVCHENKO

Hematology Research Center, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia

Aim. To estimate the number of early progenitors of bone marrow (BM) hematopoiesis in patients with diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) in the late period after high-dose chemotherapy (HDCT) according to the mNHL-BFM-90 program.

Subjects and methods. The investigators analyzed the results of BM immunophenotypic and histological studies in 40 patients (median age, 57 years) with DLBCL who received HDCT according to the mNHL-BFM-90 program at the Hematology Research Center (HRC), Ministry of Health of the Russian Federation (MHRF), in the period 2002 to 2009. A comparison group consisted of 19 patients (median age, 70 years) treated according to the CHOP/R-CHOP program at HRC, MHRF, in the same period. The median follow-up period was 6 years. The results of BM examination were analyzed before and 5—10 years after the end of HDCT. Immunophenotypic study determined the number of early CD34+ hematopoietic progenitors. BM cellularity, the size of erythroid, granulocytic and megakaryocytic lineages, their ratio, the presence of dysplasia signs, and secondary stromal changes were histologically determined. The BM toxic injury signs found for the first time were evaluated as manifestations of late myelotoxicity.

Results. At 5-to-10-year follow-ups after the end of HDCT according to the mNHL-BFM-90 program, the patients showed a smaller number of early CD34+ progenitors of BM hematopoiesis in 31 (78%) cases than those treated according to the CHOP/R-CHOP-21 program (n=8 (2%)) (p=0.005). Myelopoiesis with decreased CD34+ cell count was characterized by hypocellularity in 8 (26%) patients (p=0.07), the narrowing of megakaryocytic lineage in 14 (45%) (p=0.006), erythroid one in 7 (23%) (p=0.01), and granulocytic one in 8 (26%) (p=0.92), pronounced secondary stromal changes in 15 (48%) (p=0.03), and grade 1 thrombocytopenia in 13 (42%); p=0.02).

Conclusion. There is evidence that the number of early CD34+ progenitors of BM hematopoiesis decreased in patients with DLBCL in the late period after HDCT. The investigation shows the relationship of the reduction in the number of early CD34+ progenitors of BM hematopoiesis in the late follow-up period to the presence of pronounced secondary changes in the BM stroma (p=0.02). There was no statistically significant relationship of the decreased number of CD34+ cells to the age younger or older than 60 years, to the period after the end of chemotherapy, to gender or presence of specific BM injury.

Keywords: myelotoxicity, high-dose chemotherapy, mNHL-BFM-90, CD34+, diffuse large B-cell lymphoma.