

DIAGNOSIS AND TREATMENT OF MYELOMA NEPHROPATHY IN THE ERA OF NEW THERAPEUTIC METHODS: A SYSTEMATIC REVIEW OF RECENT TRENDS

С. Б. Мухаммадиев

врач гематолог отделения трансплантации для взрослых, Республиканский Специализированный Научно-Практический Медицинский Центр Гематологии МЗ РУз, г. Ташкент, Республика Узбекистан; тел.: +998909825363; e-mail:bmsardor@gmail.com. ORCIDID: <https://orcid.org/0009-0001-6894-5014>

Н. Х. Каххарова

к.м.н. врач гематолог отделения трансплантации для взрослых, Республиканский Специализированный Научно-Практический Медицинский Центр Гематологии МЗ РУз, г. Ташкент, Республика Узбекистан; тел.: +998942329723; e-mail: каххарованасиба1984@gmail.com. ORCIDID: <https://orcid.org/0009-0008-1388-7911>

М. А. Каххарова

студент. Ташкентский государственный медицинский университет

А. А. Каюмов

д.м.н, старший научный сотрудник, заместитель директора по лечебным вопросам Республиканского Специализированного Научно Практического Медицинского Центра Гематологии МЗ РУз, г. Ташкент, Республика Узбекистан; тел.: +998909840087; e-mail: rahmon555@inbox.ru. ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0001-8058-2738>

Abstract

Myeloma nephropathy (MN) is a common and severe complication of multiple myeloma (MM), found in up to 50% of patients at the time of diagnosis and associated with an increased risk of premature mortality [1]. The pathogenesis of MN is primarily due to the toxic effect of monoclonal free light chains of immunoglobulins (FLC) on the renal tubules, leading to their obstruction, inflammation, and the development of cast nephropathy [1, 2]. During 2023–2025, leading international organizations, such as the International Myeloma Working Group (IMWG) and the joint committee of the European Hematology Association and the European Myeloma Network (EHA–EMN), published updated clinical guidelines for managing this condition [1, 3]. Key innovations include the use of highly effective treatment regimens based on proteasome inhibitors, immunomodulators, and monoclonal antibodies, providing not only control of MM but also significant restoration of renal function due to the rapid reduction of nephrotoxic FLC levels [1, 3, 4]. Recent studies demonstrate improved outcomes, including a 76% overall renal response and no early mortality when using modern anti-myeloma drugs [4]. This review summarizes current data on the epidemiology, pathogenesis, diagnosis, and treatment of MN, with an emphasis on the latest approaches and response criteria outlined in the 2023–2025 guidelines, as well as the prospects for kidney transplantation in patients with deep remission [5].

ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ МИЕЛОМНОЙ НЕФРОПАТИИ В ЭПОХУ НОВЫХ МЕТОДОВ ТЕРАПИИ СИСТЕМАТИЧЕСКИЙ ОБЗОР ПОСЛЕДНИХ ТЕНДЕНЦИЙ

Резюме

Миеломная нефропатия (МН) представляет собой распространенное и тяжелое осложнение множественной миеломы (ММ), выявляемое у до 50% пациентов на момент диагностики и связанное с повышенным риском преждевременной летальности [1]. Патогенез МН преимущественно обусловлен токсическим влиянием моноклональных свободных легких цепей иммуноглобулинов (FLC) на канальцы почек, что приводит к их обструкции, воспалению и развитию цилиндровой нефропатии [1, 2]. В период 2023–2025 гг. ведущие международные организации, такие как International Myeloma Working Group (IMWG) и совместный комитет European Hematology Association и European Myeloma Network (EHA–EMN), опубликовали обновленные клинические рекомендации по управлению этим состоянием [1, 3]. Ключевые инновации включают применение высокоэффективных режимов терапии на основе ингибиторов протеасом, иммуномодуляторов и моноклональных антител, обеспечивающих не только контроль ММ, но и значительное восстановление почечной функции за счет оперативного снижения уровня нефротоксичных FLC [1, 3, 4]. Недавние исследования демонстрируют улучшение исходов, включая 76% общий почечный ответ и отсутствие ранней смертности при использовании современных антимиеломных препаратов [4]. Настоящий обзор обобщает текущие данные по эпидемиологии, патогенезу, диагностике и терапии МН, с акцентом на новейшие подходы и критерии ответа, изложенные в руководствах 2023–2025 гг., а также перспективы почечной трансплантации у пациентов с глубоким ремиссией [5].

Введение

Множественная миелома злокачественная неоплазия плазматических клеток, составляющая около 10% всех гемобластозов [2]. Миеломная нефропатия относится к наиболее значимым органным поражениям, существенно влияющим на общую летальность [1, 2]. Согласно данным IMWG, частота почечной недостаточности у пациентов с впервые диагностированной ММ достигает 50%, при этом 2–4% случаев требуют немедленного гемодиализа [1]. Наличие почечной дисфункции коррелирует с снижением общей выживаемости и повышенным риском ранней смерти [1, 4].

Диагностика МН подразумевает комплексный подход, включающий оценку уровня сывороточного креатинина, расчет скорости клубочковой фильтрации (СКФ), электрофорез и иммунофиксацию моноклонального белка в сыворотке и моче, а также количественное определение сывороточных FLC [1, 6]. Биопсия почки рекомендуется в неясных случаях, когда неинвазивные тесты (например, FLC <500 мг/л) не позволяют подтвердить этиологию [1].

В последние годы стратегии лечения МН эволюционировали в сторону ранней агрессивной антимиеломной терапии для быстрого снижения FLC [1, 3]. Режимы на основе бортезомиба, иммуномодуляторов и анти-CD38 антител демонстрируют высокую эффективность в восстановлении почечной функции [1, 3, 4]. Данный обзор анализирует публикации 2023–2025

гг. по эпидемиологии, патогенезу, диагностике и терапии МН, включая роль новейших методов, таких как CAR-T-клеточная терапия и трансплантация почек [5, 6].

Цель

Цель обзора систематизировать и проанализировать современные научные данные о миеломной нефропатии за период 2023–2025 гг., с фокусом на уточненные механизмы почечного повреждения, актуальные алгоритмы диагностики и оценки тяжести (по рекомендациям IMWG и EHA–EMN), инновационные терапевтические стратегии (включая индукционные схемы, экстракорпоральное удаление FLC и поддерживающую терапию), критерии почечного ответа, прогностические факторы восстановления функции почек, а также перспективы трансплантации почек у пациентов в ремиссии [1, 3, 5, 6].

Материалы и методы

Обзор основан на поиске и анализе литературы с января 2023 г. по ноябрь 2025 г. Источники: базы данных PubMed, Cochrane, а также рецензируемые медицинские журналы. Изучены клинические рекомендации, систематические обзоры, мета-анализы, рандомизированные исследования и обсервационные данные. Ключевые документы обновленные рекомендации IMWG по управлению почечной недостаточностью при ММ (The Lancet Oncology, 2023) [1]. Совместные руководства EHA–EMN по диагностике, терапии и мониторингу ММ (Nature Reviews Clinical Oncology, 2025) [3]. Обзоры по механизмам, диагностике и лечению почечной недостаточности при ММ [2, 6]. Исследования исходов цилиндровой нефропатии и трансплантации почек [4, 5].

Поиск проводился по ключевым словам: "multiple myeloma", "renal impairment", "myeloma nephropathy", "cast nephropathy", "acute kidney injury", "free light chains". Приоритет отдавался публикациям высокого уровня доказательности (рандомизированные исследования, мета-анализы, рекомендации).

Результаты

Эпидемиология и патогенез

Почечная недостаточность - одно из ведущих внекостных проявлений ММ с неблагоприятным прогнозом. По IMWG, до 50% пациентов с новой диагностикой имеют признаки поражения почек (креатинин >2 мг/дл или СКФ <40 мл/мин), а 2–4% нуждаются в диализе [1].

Патогенез МН определяется токсичностью моноклональных FLC, которые фильтруются клубочками, перегружают проксимальные канальцы и в дистальных отделах образуют цилиндры с белком Тамма-Хорсфалла, вызывая обструкцию, воспаление и фиброз [1, 2, 6]. Другие механизмы: AL-амилоидоз, болезнь отложения моноклональных иммуноглобулинов (MIDD), криоглобулинемический гломерулонефрит [1, 2]. Неиммуноглобулиновые факторы: гиперкальциемия, дегидратация, инфекции, синдром лизиса опухоли, нефротоксичные препараты (НПВС, аминогликозиды, контрастные вещества) [1, 6].

Современные принципы диагностики

Диагностика МН требует комплексного подхода и должна быть инициирована незамедлительно при подозрении на это состояние.

Таблица 1. Рекомендуемый алгоритм обследования пациента с ММ при подозрении на нефропатию (на основе рекомендаций IMWG и EHA - EMN)

Категория обследования	Конкретные тесты и процедуры
Оценка функции почек	Сывороточный креатинин, электролиты, СКФ (СКД-EPI) [1, 6]
Оценка протеинурии	Общий анализ мочи, суточный белок, электрофорез и иммунофиксация мочи [1, 6]
Оценка парапротеина	Электрофорез и иммунофиксация сыворотки, количественные FLC [1, 3, 6]
Дополнительные маркеры	Уровень β 2-микроглобулина (Grade A) [1]
Визуализация	УЗИ почек для исключения обструкции [1]
Биопсия почки	Показана при неясной этиологии нефропатии (например, при неселективной протеинурии или уровне сывороточных FLC <500 мг/л) (Grade B)

Для острого повреждения почек применяются критерии KDIGO, RIFLE или AKIN (Grade C) [1]. Определение сывороточных FLC критично для диагностики и мониторинга [1, 3, 6]. Подходы к лечению от поддерживающей терапии до современных режимов. Управление МН сочетает антимиеломную терапию и поддерживающие меры. Поддерживающая терапия (по IMWG) [1]. Гидратация (≥ 3 л/сутки для диуреза; Grade B), с контролем у пациентов с анурией или сердечной недостаточностью. Коррекция гиперкальциемии: деносумаб предпочтителен при клиренсе креатинина <30 мл/мин (Grade B) бисфосфонаты только на диализе без потенциала восстановления (Grade A). Избегать нефротоксинов (НПВС, аминогликозиды, контраст; Grade A). Петлевые диуретики не рекомендуются из-за риска цилиндриобразования. Специфическая терапия цель быстрое снижение FLC. Бортезомиб основа для новых случаев (Grade A; без коррекции дозы при почечной недостаточности) [1, 3]. Комбинации с иммуномодуляторами (леналидомид) и анти-CD38 антителами улучшают почечные исходы и выживаемость [3, 4]. Высокодозный дексаметазон (40 мг/сут) для контроля [1]. Новые агенты (конъюгаты антител, CAR-T) эффективны при умеренной почечной недостаточности [3, 4, 6]. Экстракорпоральные методы (high-cutoff HD) не рекомендуются рутинно из-за отсутствия доказательств и рисков инфекций [1, 3]. Недавние данные показывают 76% почечный ответ и 100% 6-месячную выживаемость при современных режимах [4]. У пациентов в глубокой ремиссии возможна трансплантация почек с 5-летней выживаемостью графта 50–66% [5]. Критерии ответа и прогноз для стандартизованной оценки эффективности лечения IMWG разработала четкие критерии почечного ответа, которые рекомендуется использовать как в клинических trials, так и в рутинной практике (Grade B) [1].

Таблица 2. Критерии почечного ответа на терапию (IMWG)

Степень ответа	Критерии
Полный почечный ответ	Восстановление СКФ до ≥ 60 мл/мин (или до уровня до эпизода почечной недостаточности, если исходная СКФ была < 60 мл/мин)
Частичный почечный ответ	Повышение СКФ с < 50 мл/мин до 30–59 мл/мин
Минимальный почечный ответ	Улучшение СКФ с < 15 мл/мин до 15–29 мл/мин или переход с диализа на самостоятельную функцию почек
Отсутствие ответа	Несоответствие критериям вышеуказанных категорий

Прогноз зависит от снижения FLC < 500 мг/л после первого цикла (ассоциировано с восстановлением) [1, 4], стадии ОПП по AKIN, наличия ХБП и биопсии [1, 6].

Выводы

Миеломная нефропатия - частое жизнеугрожающее осложнение ММ, требующее срочных мер. Период 2023–2025 гг. ознаменован обновлением рекомендаций IMWG и EHA-EMN, подчеркивающими комплексную диагностику с обязательным определением FLC и биопсией в неясных случаях [1, 3]. Терапия фокусируется на быстром снижении FLC с использованием бортезомиба, иммуномодуляторов и моноклональных антител, обеспечивающих высокие ставки почечного восстановления [1, 3, 4]. Поддерживающие меры (гидратация, коррекция гиперкальциемии, избегание токсинов) обязательны [1]. Стандартизованные критерии IMWG позволяют объективно оценивать ответ и прогнозировать исходы [1]. Глубокий гематологический ответ — ключевой предиктор восстановления [1, 4].

Перспективы: оптимизация терапии при терминальной ХПН, роль новых препаратов (конъюгаты, CAR-T) и профилактика [3, 6]; трансплантация почек у пациентов в ремиссии (\geq VGPR, MRD-негативность) с тщательной оценкой [5].

Список литературы

1. Dimopoulos MA, et al. Management of multiple myeloma-related renal impairment: recommendations from the International Myeloma Working Group. *The Lancet Oncology*. 2023.
2. Клиническая онкогематология. Миеломная болезнь (Болезнь Рустицкого-Калера, Множественная миелома, Плазмоцитомы). 2023.
3. Terpos E, et al. EHA-EMN Evidence-Based Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up of patients with multiple myeloma. *Nature Reviews Clinical Oncology*. 2025.
4. Hughes MS, et al. Improved Outcomes of Myeloma Cast Nephropathy in Newly Diagnosed Multiple Myeloma with Modern Anti-Myeloma Therapies. *European Journal of Haematology*. 2025.
5. Rodrigues N, et al. Kidney Transplantation in Patients with Multiple Myeloma: Current Evidence, Challenges, and Future Directions. *International Journal of Molecular Sciences*. 2025.
6. Jhaveri KD, Meena P. Recent Updates in the Diagnosis and Management of Kidney Diseases in Multiple Myeloma. *Indian Journal of Nephrology*. 2024.
7. Клинический протокол диагностики и лечения множественной миеломы и злокачественных плазмоклеточных новообразований. Министерство здравоохранения Республики Казахстан. 2023.