

**МРЫХИН  
НИКОЛАЙ НИКОЛАЕВИЧ**

**КЛИНИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ОЛИГОСЕКРЕТОРНЫХ МОНОКЛОНАЛЬНЫХ  
ГАММАПАТИЙ У БОЛЬНЫХ ОБЩЕТЕРАПЕВТИЧЕСКОГО ПРОФИЛЯ**

14.01.04–«Внутренние болезни»

**АВТОРЕФЕРАТ**  
диссертации на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

Работа выполнена в ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет)

**Научный руководитель:**

доктор медицинских наук, профессор **Лысенко (Козловская) Лидия Владимировна**

**Официальные оппоненты:**

**Голенков Анатолий Константинович** – доктор медицинских наук, профессор, ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского» кафедра терапии факультета усовершенствования врачей, профессор кафедры;

**Тюрин Владимир Петрович** – доктор медицинских наук, профессор, ФГБУ «Национальный медико-хирургический Центр имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации кафедра внутренних болезней, заведующий кафедрой;

**Ведущая организация:** ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов» Минобрнауки России.

Защита диссертации состоится «\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2019 года в \_\_\_\_\_ часов на заседании диссертационного совета Д.208.040.13 ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) (119991, Москва, Трубецкая ул., д. 8, стр.2).

С диссертацией можно ознакомиться в ЦНБ ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет) по адресу: 119034, Москва, Зубовский бульвар 37/1 и на сайте организации [www.sechenov.ru](http://www.sechenov.ru)

Автореферат разослан «\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2019 года

Ученый секретарь диссертационного совета  
доктор медицинских наук,  
профессор

**Дроздов Владимир Николаевич**

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

### Актуальность исследования

Олигосекреторная моноклональная гаммапатия, за которой закрепился термин моноклональная гаммапатия неопределенного значения – MGUS (термин введен в 1978 году R.Kyle и его группой) по современным представлениям – результат гиперпродукции одного малого клона клеток В-лимфоцитарной линии, чаще плазматических. До настоящего времени MGUS считали преимущественно предопухолевым клональным состоянием, практически всегда предшествующим (Landgren O., Kyle R. et al., 2009, Weiss B. et al., 2009) за несколько лет развитию множественной миеломы, макроглобулинемии Вальденштрема и других секретирующих В-клеточных опухолей. Установлена достаточно высокая распространенность MGUS в общей популяции – более чем у 3% людей старше 50 лет и 5% - старше 70 лет, риск трансформации в «overt» гематологическую опухоль составляет около 1% в год (Kyle R. et al., 2005, 2010).

Активное изучение MGUS в последние годы показало, что она может быть причиной развития поражения органов и тканей неопухоловой природы (Merlini G. et al., 2012, Karoulas S. et al., 2015, Go R., Rajkumar S., 2018). Открытие неопухолевого, в том числе иммуно-воспалительного потенциала моноклональных белков, обусловило понимание олигосекреторной моноклональной гаммапатии не только как гематологической, но и как общетерапевтической проблемы.

Описано около 130 заболеваний, ассоциирующихся с MGUS, – холодовая агглютининовая болезнь, некоторые формы периферической невропатии, криоглобулинемия, ксантоматоз и другие, включая и достаточно большой круг почечных заболеваний, связь которых с моноклональной гаммапатией признается устойчивой, причинной (Leung N. et al., 2012, Sethi S. et al., 2016, Козловская Л.В. и др., 2016, Храброва М.С. и др., 2018).

В 2012 году для разграничения MGUS с ее возможным доброкачественным течением от варианта с четкой направленностью тканевотоксических эффектов моноклональных белков на почки был предложен объединяющий термин «моноклональная гаммапатия ренального значения» – MGRS (Leung N., Bridoux F., Hutchison C. et al., 2012). Изучение заболеваний, входящих в группу MGRS, относится к важной области научных исследований в нефрологии, поскольку открывает новые подходы к таргетной терапии через воздействие на ответственный клеточный клон, продуцирующий нефропатогенные моноклональные белки (Nasr S. et al., 2009, Bridoux F. et al., 2015, Hogan J., Weiss B. et al., 2016, Willrich M. et al., 2018). Многие вопросы, в том числе касающиеся и клинических

аспектов проблемы – оптимизации методов выявления, дифференциального диагноза, вариантов течения недостаточно разработаны.

### **Цель исследования**

Определить частоту выявления и варианты моноклональной гаммапатии среди терапевтических больных, в том числе с неопухолевыми поражениями почек, для оптимизации методов их диагностики и разработки тактики лечения.

### **Задачи исследования**

1. Установить частоту моноклональной гаммапатии среди больных, госпитализируемых в многопрофильный терапевтический стационар, охарактеризовать этих больных по возрасту и полу, очертить круг заболеваний, ассоциирующихся с моноклональной гаммапатией, и их соотношение, изучить частоту моноклональной гаммапатии в группе больных с неопухолевыми поражениями почек.

2. Сравнить различные используемые в клинической практике методы исследования моноклональной гаммапатии и их комбинации, оценить эффективность турбидиметрического метода определения свободных легких цепей иммуноглобулинов - FLC («Freelite») и его место в обследовании нефрологических больных.

3. Оценить различные варианты моноклональной гаммапатии по величине и составу моноклональных белков среди больных нефрологического профиля, выделить характерные для нефрологических больных ее особенности.

4. Изучить морфологические формы поражения почек иммуновоспалительной природы – хронического гломерулонефрита (ХГН) у больных с выявленной моноклональной гаммапатией, определить иммунофлюоресцентным методом частоту и характер иммунных отложений в нефробиоптате, оценить значение данного метода для верификации диагноза ассоциированного с моноклональной гаммапатией ХГН.

### **Научная новизна работы**

Впервые в отечественной медицинской практике на базе многопрофильного терапевтического стационара изучена распространенность моноклональной гаммапатии среди терапевтических больных.

Определена частота выявления моноклональной гаммапатии - средняя по стационару и среди больных разного терапевтического профиля, при этом она оказалась в 2 раза выше среди нефрологических больных. Установлено, что величина моноклональной гаммапатии у подавляющего большинства нефрологических больных - 99%, как и у большинства больных ненефрологического профиля - 82% (после исключения больных с вновь диагностированными в терапевтическом стационаре множественной миеломой и другими секретирующими В-клеточными неоплазмами)

относится к олигосекреторной моноклональной гаммапатии, по объему соответствующей MGUS. Впервые для установления наиболее информативных методов определения MGUS в группе нефрологических больных проведено сравнение электрофоретических методов исследования (ЭФ и ИФ) белков сыворотки крови и мочи с 3-х компонентной сывороточной скрининговой панелью методов, включающей кроме того определение свободных легких цепей, FLC - «Freelite» (Katzmann et al., 2009), подтверждено ее преимущество в диагностике олигосекреторной MGUS перед использованием только традиционных электрофоретических методов.

Впервые в отечественной практике на достаточно большом клиническом материале охарактеризован спектр моноклональных белков, выявляемых у больных нефрологического профиля, в том числе преимущественный тип легких цепей, во многом определяющий тканевоспецифические эффекты моноклональных белков при различной патологии почек.

В условиях одного лечебного центра проанализированы морфологические варианты ХГН, ассоциированного с MGUS, и оценены с помощью иммунофлюоресцентного метода исследования частота обнаружения и характер депозитов моноклональных иммуноглобулинов и их компонентов в ткани почки этих больных, что важно для подтверждения диагноза и обоснования таргетной терапии.

### **Теоретическая и практическая значимость**

В клинических условиях среди больных многопрофильного терапевтического стационара была определена частота сопутствующей моноклональной гаммапатии, преимущественно малого объема – MGUS, которая требует уточнения и динамического наблюдения из-за сохраняющегося в течение многих лет риска прогрессии в «overt» секретирующие В-лимфоплазматочные гематологические неоплазмы.

На достаточном клиническом материале подтверждено значение исследования на наличие MGUS нефрологических больных в связи с доказанной в настоящее время способностью моноклональных иммуноглобулинов и их фрагментов вызывать неопухолевые поражения почек, в том числе иммуновоспалительной природы.

Установлена целесообразность введения в алгоритм обследования нефрологических больных с подозрением на MGUS метода «Freelite» с его высокой чувствительностью к определению FLC – основной составляющей MGUS у больных изученными формами ассоциированных заболеваний почек.

Показана необходимость при проведении нефробиопсии больным ХГН с MGUS выполнения иммунофлюоресцентного исследования: обнаружение в ткани почки депозитов моноклональных белков указывает на наличие у больного малого

секретирующего клона клеток В-лимфоцитарной линии, оценка которого дает основание для целенаправленного выбора химиотерапии, адаптированной к природе этого клона клеток (плазматических или В-лимфоцитарных).

### **Основные положения, выносимые на защиту**

1. Моноклональная гаммапатия выявляется в среднем у 1,5% больных многопрофильного терапевтического стационара, преимущественно среди лиц старшего возраста (>50 лет) независимо от пола, отвечающая у большинства этих больных, критериям MGUS; максимально полная идентификация MGUS достигается с помощью 3-х компонентной сывороточной скрининговой панели с использованием кроме традиционных методов электрофореза (ЭФ) и иммунофиксации (ИФ) белков также высокочувствительного метода определения FLC – «Freelite»; определение MGUS у терапевтических больных требует расшифровки и динамического наблюдения, в том числе из-за риска опухолевой прогрессии, сохраняющегося в течение многих лет.

2. Частота диагностируемой в терапевтическом стационаре MGUS выше среди нефрологических больных, чем среди больных нефрологического профиля, соответственно у 3,2% и 0,85%; спектр ассоциированных с MGUS заболеваний почек включает помимо AL-амилоидоза, криоглобулинемического гломерулонефрита, обычно (HCV+)криогН, болезни отложения легких цепей иммуноглобулинов (БОЛЦ) и выявляемой в процессе дифференциального диагноза cast-нефропатии, также и хронический гломерулонефрит (ХГН) (в настоящем наблюдении более чем в 1/3 случаев), подтверждая возможный иммуновоспалительный потенциал моноклональных белков.

3. Моноклональные белки при ассоциированных с MGUS поражениях почек могут состоять из интактных иммуноглобулинов (Ig) изолированно или в сочетании с моноклональными свободными легкими цепями (FLC); у 46% больных диагностируется MGUS только из FLC, спектр которых различается в зависимости от нозологической формы поражения почек, что указывает на значение внутренних особенностей FLC в реализации их тканевоспецифических эффектов.

4. Наиболее частой ассоциированной с MGUS морфологической формой ХГН является мембранопролиферативный гломерулонефрит (МППН), могут отмечаться и другие формы – мембранозный ГН (МГН), фокально-сегментарный гломерулосклероз (ФСГС), ГН с минимальными мезангиальными изменениями, с обнаружением методом иммунофлюоресценции более чем в 50% нефробиоптатов депозитов моноклональных иммуноглобулинов (mIg) и/или FLC, чаще к, а также С3 без mIg (С3-ГН), что свидетельствует о наличии у больного секретирующего В-клеточного или

плазмацитарного клона, который необходимо охарактеризовать для обоснования таргетной химиотерапии.

### **Степень достоверности и апробация результатов**

Достоверность результатов и обоснованность выводов исследования подтверждается их соответствием современному пониманию изучаемой проблемы в мире, применением комплексных методов исследования, специально апробированных для цели и задач работы, репрезентативностью выборки (достаточный клинический материал - 74 больных с выявленной моноклональной гаммапатией в многопрофильном терапевтическом стационаре), соответствием дизайна исследования базе данных. Статистическая обработка материала продемонстрировала достоверность полученных результатов.

Апробация работы состоялась 19 марта 2019 года на заседании кафедры внутренних, профессиональных болезней и ревматологии медико-профилактического факультета Первого МГМУ имени И.М.Сеченова. Материалы работы доложены на XXI Российском национальном конгрессе «Человек и лекарство», 2014, Москва; XIX Форуме «Национальные дни лабораторной медицины России – 2015», 2015, Москва; VIII Съезде Научного Общества Нефрологов России (НОНР) 2015, Москва; XXIII, XXIV, XXV Российском национальном конгрессе «Человек и лекарство» 2016, 2017, 2018, Москва; XII Общероссийской конференции "РДО - 20 лет", 2018, Москва; XIII Национальном конгрессе терапевтов, 2018, Москва.

### **Личный вклад автора**

Автор непосредственно участвовал в теоретическом обосновании (поиск и анализ литературы по теме диссертации) и практической реализации поставленных задач (отбор пациентов, анализ историй болезни, формирование базы данных, обобщение и анализ полученных результатов, статистическая обработка, обсуждение результатов в научных публикациях и их внедрение в практику). Автором освоены методики определения исследуемых факторов в сыворотке крови, моче и ткани почки. Таким образом вклад автора является определяющим и заключается в непосредственном участии на всех этапах исследования.

### **Внедрение результатов работы в практику**

Результаты диссертационной работы используются в клинической практике УКБ №3 клиники ревматологии, нефрологии и профпатологии им. Е.М. Тареева, основные положения диссертации включены в материалы лекций и практических занятий для студентов, ординаторов и врачей по программам повышения квалификации кафедры внутренних, профессиональных болезней и ревматологии медико-профилактического факультета Первого МГМУ имени И.М.Сеченова (Сеченовский университет).

## Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Научные положения диссертации соответствуют формуле специальности 14.01.04 – Внутренние болезни. Результаты проведенного исследования соответствуют области исследования специальности, конкретно пунктам 2,3 и 4 паспорта внутренних болезней.

### Публикации

По теме диссертации опубликовано 7 печатных работ, все в рецензируемых журналах, рекомендованных ВАК.

### Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 121 страницах печатного текста и состоит из введения, обзора литературы, глав «Материалы и методы исследования», «Результаты исследования и их обсуждение», заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и списка литературы. Список литературы содержит 108 источников, из которых 29 отечественных и 79 зарубежных. Диссертация иллюстрирована 13 рисунками, 15 таблицами, содержит 4 клинических наблюдения.

## СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

### Материалы и методы исследования

С помощью ретроспективного анализа из общего числа больных – 20402, госпитализированных в многопрофильный терапевтический стационар (Клиника им. Е.М. Тареева) в период с 2013 по 2016 годы были отобраны 11392 больных, кому проведен электрофорез белков сыворотки крови и другие методы оценки белкового состава крови и мочи. Моноклональная гаммапатия по результатам этих методов исследования установлена у 174 больных (мужчин 86, женщин – 88, средний возраст составил 57[49;66] лет). Среди 174 больных с выявленной моноклональной гаммапатией сформированы 2 группы исследования: группа 1 – 61 больной нефрологического профиля из разных отделений стационара; группа 2 – 113 больных нефрологического профиля из нефрологического отделения (табл. 1).

Таблица 1

### Методы выявления моноклональной гаммапатии

	Группа 1 (n=61)	Группа 2 (n=113)
Электрофорез (ЭФ) белков сыворотки	61	113
Электрофорез (ЭФ) белков мочи	20	90
Электрофорез с иммунофиксацией (ИФ) белков сыворотки	28	105
Электрофорез с иммунофиксацией (ИФ) белков мочи	20	90
Определение свободных легких цепей иммуноглобулинов – FLC турбидиметрическим методом Freelite	28	97

Всем больным проводилось *общеклиническое обследование* по плану, принятому в каждом отделении стационара согласно его профилю. Спектр использованных *методов выявления моноклональной гаммапатии* в группах указан в табл. 1.

**Электрофорез (ЭФ)** белков сыворотки крови выполняли методом капиллярного электрофореза белков на автоматическом приборе Capillarys (Sebia), с использованием Capillarys Protein(E)6 (межклиническая биохимическая лаборатория Первого МГМУ имени И.М. Сеченова). Результаты обрабатывались на основе программного обеспечения прибора. Количественную оценку моноклонального белка проводили по пересчету М-пика, выделенного на денситограмме, в процентах по отношению к общему белку.

**ЭФ белков с иммунофиксацией (ИФ)** сыворотки крови и 24-часовой концентрированной мочи проводили в геле агарозы с последующей иммунофиксацией. Концентрацию и тип моноклонального белка оценивали по образованию преципитата в виде полосы согласно стандартизированным протоколам с использованием аппаратной линейки.

Для количественного определения **свободных легких цепей иммуноглобулинов (FLC)** использовали высокочувствительный кинетический турбидиметрический метод «Freelite» на иммунохимическом анализаторе Image 800, Beckman Coulter, США в ближнем инфракрасном диапазоне с использованием тест-систем. Для каждого образца измеряли концентрацию FLC κ, FLC λ и отношение κ/λ (норма 0.26 - 1.65). Методы ЭФ и Freelite выполняли в лаборатории гуморального иммунитета ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии».

У 20 больных с установленным диагнозом (HCV+)-ассоциированного криоглобулинемического гломерулонефрита наличие и уровень **криоглобулинов в сыворотке крови** изучали методом R.Pellicano, 1999 (межклиническая иммунологическая лаборатория Первого МГМУ имени И.М. Сеченова).

Диагноз подтвержден морфологически у всех больных AL-амилоидозом: у 25 с помощью **биопсии почки** и у 21 - **других тканей** (слизистой ЖКТ у 15, жировой ткани передней брюшной стенки у 6); у 9 больных с HCV(+)-крио ГН и у 40 ХГН – при **биопсии почки** с применением **метода иммунофлюоресценции** у всех больных ХГН. Изучение ткани почки, полученной путем прижизненной нефробиопсии, проводили в централизованном патологоанатомическом отделении Первого МГМУ имени И.М. Сеченова профессором В.А.Варшавским, за что автор приносит ему глубокую благодарность.

**Статистическую обработку** материала проводили с помощью методов вариационной статистики при применении программного пакета STATISTICA 6,0 с

расчетом медианы и интерквартильного размаха (с определением 25-й и 75-й перцентилей); непараметрический метод ранговой корреляции Спирмена (для выявления и оценки связей между исследуемыми показателями). Различия считали достоверными при значении  $p < 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

### Частота моноклональной гаммапатии среди больных многопрофильного терапевтического стационара

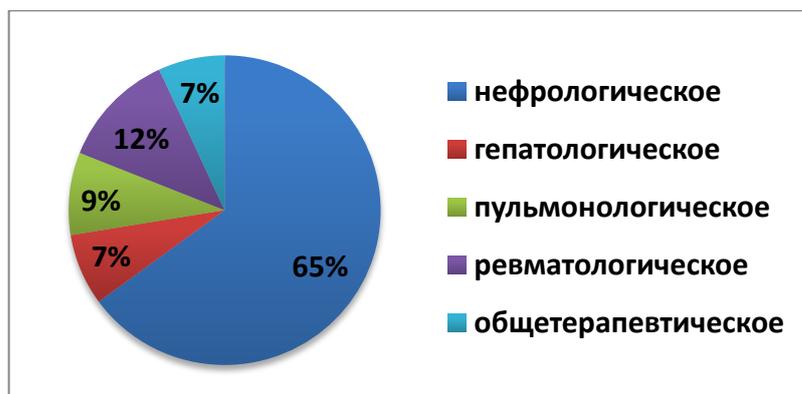
Определение частоты моноклональной гаммапатии среди больных многопрофильного терапевтического стационара показало, что она составляет в среднем 1,5% (у 174 из 11392 больных) (Табл. 2). Ежегодная частота выявления моноклональной гаммапатии в течение 4 лет наблюдения была примерно одинаковой с тенденцией к увеличению в 2015-2016 годах, однако разница не достигла статистической достоверности ( $p > 0,05$ ).

Таблица 2

#### Средняя частота выявления моноклональной гаммапатии среди больных многопрофильного терапевтического стационара

Год наблюдения	2013	2014	2015	2016	(2013-2016)
Общее число больных (n)	3475	3025	2424	2468	11392
Число больных с МГ (n/%)	42 (1,2%)	41 (1,3%)	43 (1,7%)	48 (1,9%)	174 (1,5%)

Частота моноклональной гаммапатии среди больных нефрологического профиля (группа 2) составила 3,2% (у 113 из 3494), что в 2,1 раза выше среднего показателя по терапевтическому стационару в целом и в 4 раза выше, чем среди больных нефрологического профиля (у 61 из 7898).



**Рисунок 1. Распределение больных с выявленной моноклональной гаммапатией (n=174) среди разных отделений многопрофильного терапевтического стационара (2013 – 2016гг.)**

Распределение больных с выявленной моноклональной гаммапатией среди 4 отделений нефрологического профиля (терапевтического, гепатологического,

пульмонологического, ревматологического) было примерно одинаковым - от 7 до 12%, составив в целом 35%. Доля больных нефрологического отделения с моноклональной гаммапатией была значимо выше – 65%, что подтвердило основание при дальнейшем анализе сравнивать две группы больных – нефрологического профиля в целом (группа 1) и нефрологического профиля (группа 2) (Рис. 1).

Полученные нами данные в целом отражают, отмеченную в популяционных исследованиях, закономерность о распространенности MGUS среди населения, значительно превышающей частоту ассоциированных с моноклональной гаммапатией неоплазм вместе взятых (Doyle L.M. et al., 2009. Landgren O., Kyle R. et al., 2009, 2014).

### **Клиническая оценка моноклональной гаммапатии у больных нефрологического профиля**

Спектр терапевтической патологии у 61 больного группы 1 с выявленной во время госпитализации моноклональной гаммапатией достаточно широк. Направительными в терапевтический стационар диагнозами у этих больных были гипертоническая болезнь (у 13), в том числе с хронической сердечной недостаточностью; заболевания печени (у 13) – вирусный гепатит С/цирроз печени (у 12), в том числе с криоглобулинемией; ревматологические заболевания (у 19) – гранулематоз с полиангиитом (Вегенера) (у 7), системная красная волчанка, ревматоидный артрит, системная склеродермия, геморрагический васкулит (у 5); бронхолегочные заболевания (у 11) – хроническая обструктивная болезнь легких, ХОБЛ (у 5); хронический бронхит и бронхиальная астма (у 2); саркоидоз (у 4); другие – васкулопатия, подагра, панкреатит (у 5).

Среди 61 больного нефрологического профиля с моноклональной гаммапатией (группа 1), было 25(41%) мужчин и 36(59%) женщин, отношение м/ж = 0,69; с преобладанием лиц старше 50 лет – 52(85%), средний возраст составил 63[53; 73].

Среди больных группы 1 (табл. 3) в результате дообследования у 16 были диагностированы злокачественные В-лимфоцитарные опухоли – множественная миелома (ММ) (у 12); макроглобулинемия Вальденстрема (МВ) (у 2); В – клеточная неходжкинская лимфома (В-НХЛ) (у 2). Диагноз «overt» В-лимфопролиферативных злокачественных опухолей у указанных 16 больных подтвержден на основании принятых современных международных рекомендаций (IMWG, 2014г.) с учетом CRAB – критериев, при использовании цитологических, иммунофенотипических, цитогенетических методов исследования в специализированном гематологическом стационаре.

У 7 среди этих 16 больных зафиксированы высокие индивидуальные величины моноклональной гаммапатии - в среднем 30,9 [20,4;64,4] г/л, у других 9 они были ниже, что отразилось на среднем показателе моноклональной гаммапатии в этой подгруппе - 7,9

[5,3; 8,9] г/л. Еще у 4 больных также выявлены более высокие, чем в среднем по подгруппе, значения моноклональной гаммапатии. Эти больные направлены в специализированное гематологическое учреждение с предположительным диагнозом лимфопролиферативное заболевание.

У основной части больных нефрологического профиля - в целом у 50 (82%), величина моноклональной гаммапатии не превышала 15 г/л, то есть отвечала критериям олигосекреторной моноклональной гаммапатии неопределенного значения (MGUS), средний ее уровень составил 5,5 [4,3;8,3] г/л. Среди этих больных у одного в результате обследования в стационаре был диагностирован AL-амилоидоз с преимущественным поражением сердца и у 3 с вирусным гепатитом С – криоглобулинемия, наряду с моноклональной гаммапатией, что обусловило предположение о развитии HCV-ассоциированной В-клеточной лимфомы (В-НХЛ), которая подтвердилась у 2 из них. У 5 больных были диагностированы редкие синдромы в ассоциации с MGUS: у 2 – синдром Schnitzler, у 2 – POEMS-синдром и у одного крайне редкий TEMPI-синдром (Табл. 3).

Таблица 3

**Клиническая оценка моноклональной гаммапатии, выявленной у больных отделений нефрологического профиля (группа 1), при выписке (n=61)**

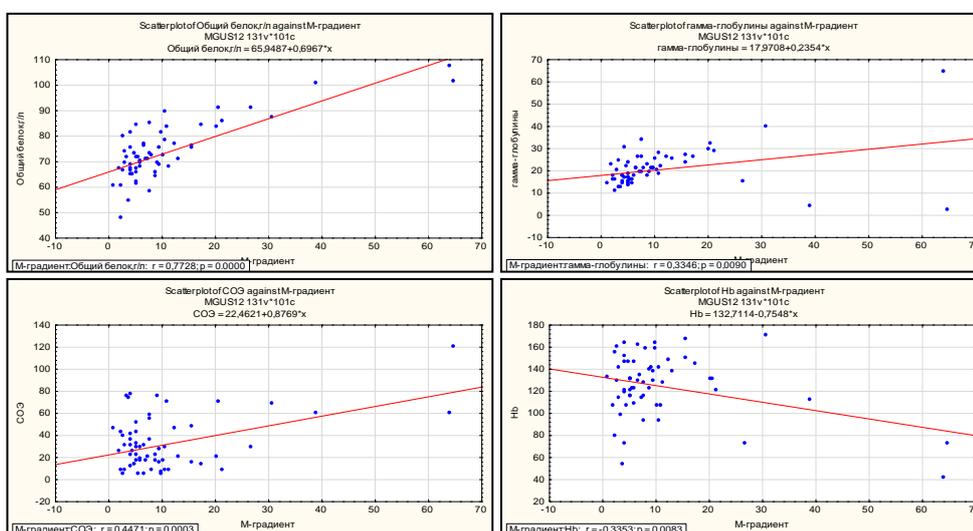
Медиана величины моноклональной гаммапатии, нижняя и верхняя квартиль, г/л	Число больных n=61	Диагноз больных с моноклональной гаммапатией при выписке
30,9 [20,4; 64,4]	7	<ul style="list-style-type: none"> <li>• множественная миелома (ММ) - 6</li> <li>• В-клеточная неходжкинская лимфома (В-НХЛ) - 1</li> </ul>
7,9 [5,3; 8,9]	9	<ul style="list-style-type: none"> <li>• множественная миелома (ММ) – 6</li> <li>• макроглобулинемия Вальденстрема (МВ) - 2</li> <li>• В-клеточная неходжкинская лимфома (В-НХЛ) - 1</li> </ul>
18,4 [16,0; 21,1]	4	<ul style="list-style-type: none"> <li>• лимфопролиферативное заболевание неустановленной природы (?) - 4</li> </ul>
5,5 [4,3; 8,3]	41	<ul style="list-style-type: none"> <li>• AL-амилоидоз с преимущественным поражением сердца - 1</li> <li>• хронический гепатит С с криоглобулинемией, В-клеточная лимфома (?) - 3</li> <li>• синдром Schnitzler – 2</li> <li>• TEMPI-синдром - 1</li> <li>• POEMS-синдром - 2</li> <li>• <b>моноклональная гаммапатия неопределенного значения (MGUS) -32</b></li> </ul>

С современных позиций больные с MGUS, нуждаются в динамическом наблюдении, учитывая доказанный в эпидемиологических исследованиях факт более высокого, чем в общей популяции, риска развития среди них множественной миеломы,

макроглобулинемии Вальденстрема и других ассоциированных опухолей, сохраняющегося даже спустя много лет после диагностики MGUS (Landgren O., Kyle R. et al., 2009, Weiss V. et al., 2009).

Среди 16 наблюдаемых нами больных с диагностированными секретирующими В-лимфоплазматочными опухолями у одной больной удалось зафиксировать MGUS за 12 лет до клинической манифестации ММ.

Нами выявлена статистически значимая ( $p < 0,05$ ) корреляция величины моноклональной гаммапатии у больных нефрологического профиля с уровнем общего белка, гамма-глобулинов сыворотки крови и величиной СОЭ – прямая, и концентрацией гемоглобина – обратная (Рис. 2). Полученные результаты обосновывают необходимость учитывать эти факторы при определении показаний к проведению скрининга на наличие MGUS.



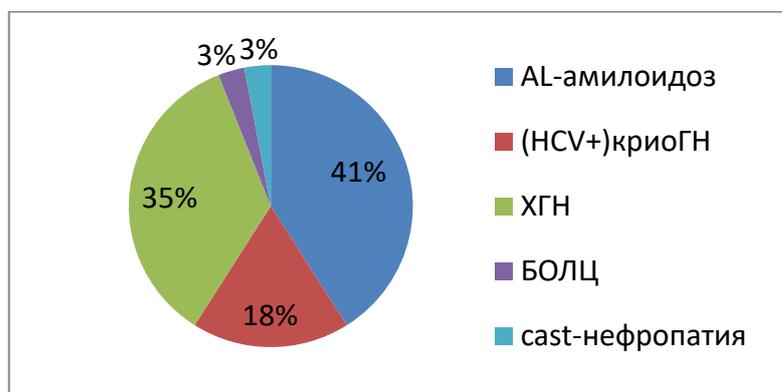
**Рисунок 2. Корреляция между величиной моноклональной гаммапатией и уровнем общего белка сыворотки крови (а), уровнем гамма-глобулинов (б), величиной СОЭ (в), концентрацией гемоглобина (г) у больных нефрологического профиля (n=61)**

Среди заболеваний неопухолевой природы, связь которых с моноклональной гаммапатией рассматривается как неслучайная, устойчивая, особый интерес в последние годы привлекают ассоциированные с MGUS неопухолевые поражения почек, в том числе с иммуновоспалительным иммунокомплексным механизмом.

### **Клиническая оценка моноклональной гаммапатии у больных нефрологического профиля**

Среди 113 наблюдаемых нами больных нефрологического профиля с выявленной МГ у 46 (41%) диагностирован первичный системный AL-амилоидоз с поражением почек (AL-амилоидная нефропатия), у 20(18%) – криоглобулинемический гломерулонефрит, связанный как правило с хронической HCV-инфекцией (HCV+)крио ГН, у 40(35%) –

хронический гломерулонефрит (ХГН), в том числе у 2 волчаночной этиологии, у 4(3,5%) – болезнь отложения легких цепей (БОЛЦ) с поражением почек. Еще у 3(2,5%) выявлена множественная миелома с поражением почек – cast-нефропатией (Рис. 3).



**Рисунок 3. Нозологические формы поражения почек, ассоциированные с моноклональной гаммапатией (группа 2)**

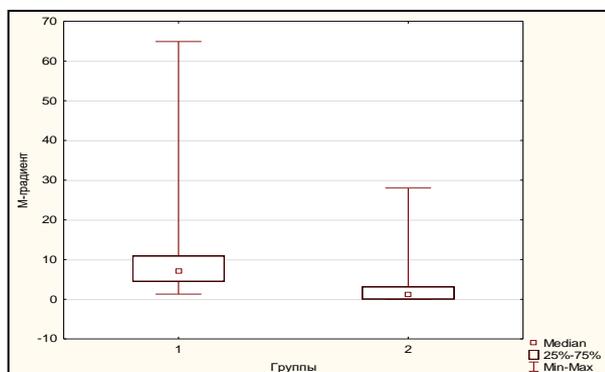
Среди 113 нефрологических больных с моноклональной гаммапатией (группа 2) некоторое преимущество имели лица мужского пола – отношение м/ж = 61/52 (1,2), (среди больных нефрологического профиля это отношение было в пользу женщин - 25/36 (0,69), но разница не достоверна). Среди больных группы 2, так же как и группы 1 большинство было представлено лицами старше 50 лет – соответственно 64% и 85%, что в целом отражает закономерность, отмеченную в популяционных исследованиях. Однако доля больных моложе 50 лет была больше в группе 2 (36%), в сравнении с группой 1 (15%); к группе 2 принадлежало и большее число молодых больных до 40 лет (17%), (в группе 1 всего 4%), в основном за счет больных с ХГН и (HCV+)криогН.

*Менее тесная связь с возрастом больных ХГН и (HCV+)криогН, ассоциированных с моноклональной гаммапатией, может быть объяснена тем, что в их генезе ведущая роль принадлежит иммуновоспалительному нефропатогенному потенциалу моноклональных белков, а не возрастному фактору.*

#### **Величина моноклональной гаммапатии в сравнении двух групп больных - нефрологического и нефрологического профиля**

Сравнение средней величины моноклональной гаммапатии среди больных многопрофильного терапевтического стационара показало, что в группе 1 она была достоверно выше – 7,2 [4,56; 10,9] г/л, чем в группе 2 – 1,22 [0,1; 3,12] г/л (Рис. 4), за счет более высоких индивидуальных показателей у больных группы 1 с установленной впервые ММ и других В-лимфоцитарных опухолей, а также в связи с применением в этой группе преимущественно метода ЭФ белков сыворотки, разрешающая способность которого недостаточна для оценки низких концентраций моноклональной гаммапатии.

У большинства больных группы 1 – 50 (82%), включая и больных с впервые диагностированными В-лимфоцитарными опухолями, имеющими высокие показатели моноклональной гаммапатии, и у подавляющего большинства группы 2 – 112 (99%) выявлялась моноклональная гаммапатия менее 15 г/л, по объему соответствующая олигосекреторной MGUS (Табл. 4).



**Рисунок 4. Средняя величина моноклональной гаммапатии в двух группах больных - нефрологического (группа 1) и нефрологического (группа 2) профиля**

Оценка распределения больных нефрологического профиля (группа 2) по величине MGUS показала (Табл. 4), что у основной части – 97 (86%) из 113 больных она была менее 5 г/л, причем у 52 (46%) из них – менее 1 г/л (такие минимальные значения не зафиксированы ни у одного больного нефрологического профиля – группы 1), еще 11 (10%) имели величину MGUS 5-10 г/л.

Таблица 4

**Распределение больных по величине моноклональной гаммапатии**

Величина моноклональной гаммапатии, г/л	Группа 1 (n=61)	Группа 2 (n=113)
< 1	-	52(46%)
1-5	17(28%)	45(40%)
5-10	24(39%)	11(10%)
10-15	9(15%)	4(3%)
>15	11(18%)	1(1%)

100-30	7(14%)
500-150	10(19%)
1000-500	35(67%)

У всех 3 больных группы 2 с cast-нефропатией – характерной формой поражения почек при ММ, которая впервые была диагностирована нами в нефрологическом отделении, моноклональная гаммапатия, по величине соответствовала также MGUS (5,52 г/л, 5,13 г/л, 5,0 г/л), что согласуется с современными критериями ММ (2014).

Эти результаты подтверждают важное значение исследования нефрологических больных на наличие MGUS для уточнения природы почечного заболевания. Установление принадлежности поражения почек к группе MGRS играет определяющую роль в обосновании и выборе конкретной схемы таргетной терапии, направленной на

эрадикацию В-клеточного клона, вырабатывающего моноклональные белки или их фрагменты с нефротоксическим действием и подчеркивает необходимость использования для ее определения чувствительных методов, включая метод Freelite.

### **Сравнительная оценка методов выявления MGUS у больных нефрологического профиля**

Среди 113 нефрологических больных с МГ нами были отобраны больные, кому MGUS установлена при использовании трех сывороточных методов исследования – электрофореза белков (ЭФ), иммунофиксации (ИФ) и Freelite, обозначаемых в совокупности как 3-х компонентная диагностическая сывороточная панель. После исключения больных с cast-нефропатией в нее окончательно вошло 87 больных: 39(45%) - больных с AL-амилоидозом, 16(18%) - с (HCV+)криоГН, 28(32%) с ХГН, 4 (4%) с болезнью отложения легких цепей (БОЛЦ).

Нами проведено сравнение в отобранной группе эффективности 3-х компонентной сывороточной диагностической панели, включающей метод определения FLC, с эффективностью использования только традиционных электрофоретических методов исследования белков сыворотки и мочи - классического метода ЭФ белков и его сочетания с методом ИФ (Табл. 5).

Таблица 5

#### **Частота пропущенных нефрологических больных с моноклональной гаммапатией при использовании традиционных электрофоретических методов сыворотки и мочи по сравнению с 3-х компонентной диагностической панелью сывороточных тестов ЭФ+ИФ+Freelite**

Нозологические формы поражения почек	ЭФ+ИФ+Freelite сыворотки (n)	ЭФ+ИФ сыворотки (n/%)	ЭФ+ИФ сыворотки и мочи (n/%)
AL-амилоидоз	39	-13 (33%)	-4 (10%)
(HCV+)криоГН	16	-3 (19%)	-3 (19%)
ХГН	28	-6 (21%)	-4 (17%)
БОЛЦ	4	-2 (50%)	0
Всего:	87	-24 (27%)	-11(13%)

Вне чувствительности двух традиционных электрофоретических методов исследований сыворотки оказалась значительная часть из 87 нефрологических больных с наличием олигосекреторной моноклональной гаммапии, выявленной с помощью 3-х компонентной сывороточной панели, в целом 24(27%) больных, из них 13 (33%) – с AL-амилоидом.

Нами также были дополнительно проанализирована у этих 87 больных результативность присоединения мочевых электрофоретических тестов - ЭФ и ИФ: добавление к сывороточным электрофоретическим методам ЭФ и ИФ мочи уменьшило

число «пропущенных» больных с моноклональной гаммапией - в целом с 24 (27%) до 11 (13%), в том числе и в подгруппе больных с AL-амилоидозом - с 13 (33%) до 4 (10%). Однако и этот подход был менее эффективным, чем 3-х компонентная сывороточная панель ЭФ-ИФ-Freelite, с ее высокой чувствительностью к определению FLC.

Это важно с точки зрения установленной в настоящее время роли FLC в патогенезе ассоциированных с моноклональной гаммапией форм поражения почек неопухоловой, в том числе иммуновоспалительной природы.

### **Спектр моноклональных белков у больных нефрологического профиля с моноклональной гаммапией**

Среди 87 нефрологических больных с моноклональной гаммапией (табл. 6) лишь у 10 (11,5%) она была представлена только интактными моноклональными Ig с одним типом легких цепей (mIg) – либо  $\kappa$ , либо  $\lambda$ . Интактная моноклональная гаммапатия, представленная IgM $\kappa$ -типом, наиболее часто - у 25%, наблюдалась среди больных с (HCV+)криоГН, что соответствует современным представлениям о наличии в смешенной криоглобулинемии II типа моноклонального компонента – IgM $\kappa$  ревматоидного фактора (РФ). У 37 (42,5%) больных с моноклональной гаммапией группы 2 выявлена комбинация интактных mIgM, mIgG или mIgA с моноклональными FLC (mFLC), оцененными на основании измененного отношения  $\kappa/\lambda$ .

Почти у половины – 40(46%) больных обнаружены только mFLC - аномальное отношение  $\kappa/\lambda$ . Частота выявления только mFLC была примерно одинаковой в подгруппах больных с AL-амилоидозом, ХГН и БОЛЦ ( $p>0,05$ ). Лишь в подгруппе больных с (HCV+)криоГН она была достоверно ниже (19%) из-за преимущественного выявления среди них интактной IgM $\kappa$  или ее сочетания с аномальным FLC- отношением (у 81%) (Табл. 6).

Таблица 6

#### **Характеристика моноклональной гаммапии, выявленной с помощью 3-х компонентной сывороточной панели методов (ЭФ+ИФ+Freelite), по составу моноклональных белков у больных нефрологического профиля (n=87)**

Нефрологические формы поражения почек	Только mIg (n/%)	mIg + mFLC (n/%)	Только mFLC (n/%)
AL-амилоидоз (n=39)	2 (5%)	16 (41%)	21 (54%)
(HCV+)криоГН (n=16)	4 (25%)	9 (56%)	3 (19%)
ХГН (n=28)	4 (14%)	10 (36%)	14 (50%)
БОЛЦ (n=4)	0	2 (50%)	2 (50%)
Всего (n=87)	10 (11,5%)	37 (42,5%)	40 (46%)

Выявленная нами большая частота ассоциации поражения почек с моноклональной гаммапией, состоящей из изолированных моноклональных FLC (только mFLC),

объясняют кинетикой FLC - клиренсом из сыворотки главным образом почками. Экскреция mFLC при их гиперпродукции или при наличии каких-либо структурно-функциональных нарушений в почках может вести к отложению или преципитации mFLC *in situ* (Hutchison C. et al., 2009, Parry H. et al., 2012, Kapoulas S. et al., 2015).

Несмотря на то, что точные неопухолевые механизмы нефротоксичности моноклональных белков, в том числе FLC до конца не ясны, предполагают связь тканево-специфических эффектов FLC с внутренними особенностями самих этих белков (Bridoux F. et al., 2015, Said S.M. et al., 2018).

Проведенный нами дополнительный анализ позволил уточнить нозологические различия MGUS у больных с поражениями почек по спектру составляющих ее моноклональных белков (Табл.7).

Таблица 7

**Спектр моноклональных белков у нефрологических больных (группа 2) с моноклональной гаммапией, выявленной с помощью 3-х компонентной сывороточной панели методов (ЭФ+ИФ+Freelite) (n=87)**

Формы поражения почек	Только mIg		mIg + mFLC		Только mFLC	
AL-амилоидоз (n=39)	Gλ, 1 Ak, 1	2 (5%)	Gλ+λ, 3 Aλ+λ, 7 Gk+k, 6	16 (41%)	λ, 14 k, 7	21 (54%)
(HCV+) криоГН (n=16)	Mk, 4	4 (25%)	Mk+k, 8 Gk+k, 1	9 (56%)	k, 2 λ, 1	3 (19%)
Хронический гломерулонефрит (ХГН) (n=28)	Gk, 1 Ak, 1 Gλ, 2	4 (14%)	Gk+k, 5 Ak+k, 1 Mk+k, 2 Gλ+λ, 2	10 (36%)	k, 10 λ, 4	14 (50%)
БОЛЦ (n=4)			Gk+k, 1 Gλ+λ, 1	2 (50%)	k, 1 λ, 1	2 (50%)

Для (HCV+)криоГН характерно обнаружение интактных IgM практически у всех больных (12 из 13) с наличием в их составе и изолированно LC k-типа (у 15).

При AL-амилоидозе и ХГН выявляются интактные mIg преимущественно не IgM изотипа: при AL-амилоидозе mIgG и mIgA, при ХГН – mIgG, Однако при этом среди больных AL-амилоидозом преобладал в составе интактных mIg и изолированно выявленных FLC λ-изотип (соотношение к и λ = 0,56:1), в то же время при ХГН – k-изотип (соотношение к и λ = 3,2:1).

**Морфологические варианты и иммунофлуоресцентная картина ХГН, ассоциированного с MGUS**

Среди 28 наблюдаемых нами больных ХГН, ассоциированным с MGUS, диагноз ХГН был подтвержден прижизненной биопсии почки у 20(71%), из них при световой

микроскопии у 10 выявлен мембранопротролиферативный ГН (МПГН), у 4 - мембранозный ГН (МГН), у 2 - фокально-сегментарный гломерулосклероз (ФСГС), у 4 – минимальные мезангиальные изменения.

Таблица 8

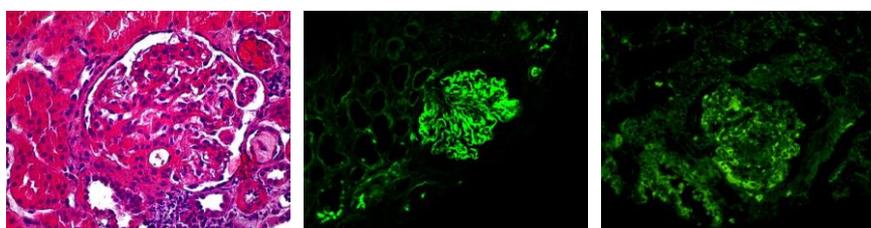
**Результаты иммунофлюоресцентного исследования нефробиоптатов больных ХГН с моноклональной гаммапатией (n=20)**

Иммунофлюоресценция биоптатов почек у больных ГН с МГ	n	n (%)
Депозиты mIg	7	11(55%)
Ig Gk	2	
Ig Gλ	2	
Ig Mk	1	
Ig Mλ	2	
Депозиты только LC	3	
k	2	
λ	1	
Депозиты С3 без депозитов моноклональных белков	1	
Неоднозначный результат	4	
Поликлональные депозиты	5	5(25%)

О связи ГН с моноклональной гаммапатией свидетельствовали обнаружение у 11 – из 20 больных (55%) при иммунофлюоресцентной микроскопии в мезангии и вдоль капиллярной стенки клубочков депозитов моноклональных белков, соответствующих тем, которые идентифицированы в составе циркулирующих в сыворотке крови (Табл.9, Примеры 1 и 2).

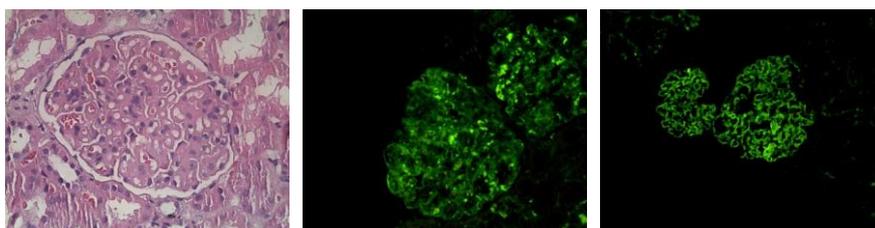
Депозиты, обнаруженные в 7 биоптатах состояли из интактных моноклональных иммуноглобулинов (mIg) с одним типом легких цепей – Ig Gk (2), Ig Gλ (2), Ig Mk (1), Ig Mλ (2) , в 3 – только моноклональных легких цепей k-типа (2) и λ-типа (1).

Пример 1. Больной Р., 66 лет: ХГН (МПГН), ХБП 3 ст.; Клинически: нефротический синдром (НС), эритроцитурия (ЭУ), в сыворотке крови IgG k, k.



**Рисунок 5. Биоптат почки: 1. Диффузное утолщение БМК, расширение мезангия, склероз сосудистых петель. (Окраска гематоксилином и эозином. ×400). 2. Фиксация IgG на БМК, ТБМ и стенках сосудов (×200). 3. Фиксация каппа цепей на БМК. (×200). Фиксации лямбда цепей не отмечено.**

Пример 2. Больной Ц., 51 год: ХГН (Мембранозная нефропатия), ХБП 3 ст.; Клинически: НС, ЭУ, АГ, в сыворотке крови IgG  $\lambda$ ,  $\lambda$ ).



**Рисунок 6. Биоптат почки: 1. Диффузное утолщение БМК. (Окраска гематоксилином и эозином  $\times 400$ ). 2. Фиксация IgG на БМК, ТБМ и стенках сосудов ( $\times 400$ ). 3. Фиксация лямбда цепей диффузного гранулярного характера на БМК ( $\times 200$ ). Фиксации каппа цепей не отмечено.**

У одного больного с наличием в сыворотке крови Ig Gk (1,6 г/л) и FLC k (49 мг/л) с МПГН при иммунофлюоресцентном исследовании выявлены отложения C3 в мезангии при отсутствии депозитов интактных и свободных моноклональных белков, при электронной микроскопии отмечено парамезангиально и субэпителиально отложения гомогенных иммунных комплексов – картина C3-ГН.

Еще у 4 больных, которым проведена биопсия почки, результаты иммунофлюоресцентного исследования биопсийного материала были не однозначны: в клубочках почек – в мезангии и вдоль капиллярной стенки обнаружены иммуноглобулины разных классов, чаще в сочетании (IgG, IgM и/или IgA) при этом выявлялся только один тип легких цепей – у всех к, принадлежность которых к какому-то конкретному Ig с помощью использованного методического подхода с определенностью установить не удалось. У остальных 5 больных в клубочках почек выявлены отложения поликлональных иммуноглобулинов с двумя типами легких цепей.

Таким образом роль моноклональных белков в генезе иммуновоспалительного поражения почек в нашем наблюдении можно считать подтвержденной у 55% больных ХГН. В остальных случаях с помощью иммунофлюоресцентного метода исследования образцов ткани почки ее с определенностью установить не удалось. В сложных случаях международными экспертами рекомендуется иммуноэлектронная микроскопия и протеомный анализа биопсийного материала, полученного с помощью лазерной микродиссекции с последующей масс-спектрометрией (Leung N, Bridoux Fet al., 2019).

### **Заключение**

В последние годы новым направлением исследований, связанных с MGUS, стали заболевания неопухолевой природы и в первую очередь заболевания почек – органа, осуществляющего клиренс моноклональных белков, включая свободные легкие цепи (FLC), для выявления которых доказано, в том числе и в данном исследовании, значение

высококчувствительного турбидиметрического метода Freelite. То, что MGUS становится не только гематологической, но и общетерапевтической, в том числе нефрологической проблемой, подтверждается установленной нами большей частотой выявления MGUS среди больных нефрологического профиля, чем в среднем по многопрофильному терапевтическому стационару, причем не только больных AL-амилоидозом, (НСV+)криоГН и болезнью отложения легких цепей (БОЛЦ), но и больных с иммуновоспалительным механизмом – ХГН. Определен преимущественный морфологический вариант ассоциированного с MGUS ХГН – МПГН, продемонстрировано значение выявления при иммунофлюоресценции отложений mIg и их компонентов в ткани почки для доказательства наличия у больного секретирующего патологического клона клеток В-лимфоцитарной линии.

Разработка алгоритма диагностики ассоциированных с MGUS МПГН и других форм пролиферативного ГН важна с практических позиций, так как обосновывает подход к лечению через воздействие на малый В-клеточный клон, вовлеченный в продукцию нефропатогенных моноклональных белков с иммуновоспалительным потенциалом.

### **Выводы**

1. Среди больных многопрофильного терапевтического стационара выявляется моноклональная гаммапатия в среднем у 1,5% лиц преимущественно старше 50 лет независимо от пола; у части этих больных диагностируются В-лимфоплазматочные опухоли – множественная миелома (ММ), макроглобулинемия Вальденстрема (МВ), В – клеточные неходжкинские лимфомы (В-НХЛ) (в данном наблюдении в целом у 11,5% среди 174 больных с моноклональной гаммапатией за 4 года), у большинства больных отмечается так называемая моноклональная гаммапатия неопределенного значения (MGUS), требующая динамического наблюдения из-за высокого риска опухолевой прогрессии, сохраняющегося и через много лет.

2. Частота вновь диагностированной моноклональной гаммапатии среди больных с заболеваниями почек достоверно выше среднего показателя среди терапевтических больных, составляя – 3,2%; круг заболеваний почек, которые могут ассоциироваться с моноклональными гаммапатиями, достаточно широк – наряду с лучше изученными AL-амилоидозом (41%), криоглобулинемическим гломерулонефритом (18%), болезнью отложения легких цепей (3%) и выявляемой в процессе дифференциальной диагностики cast-нефропатией, обусловленной ММ (3%), также и хронический гломерулонефрит (35%), по частоте выявления моноклональной гаммапатии сравнимой с AL-амилоидозом, что подтверждает установленную патогенетическую роль моноклональной гаммапатии при поражениях почек иммуновоспалительной природы.

3. Моноклональная гаммапатия, соответствующая критериям олигосекреторной MGUS (<15г/л), составляет 82% среди больных нефрологического профиля и 99% среди больных заболеваниями почек с выявленной моноклональной гаммапатией, причем у 86% нефрологических больных ее величина не превышает 5г/л, а у 46% составляет  $\leq 1$ г/л; максимально полная идентификация MGUS среди больных с поражением почек имеет важное значение для обоснования лечения через воздействие на В-лимфоцитарный клеточный клон, секретирующий нефропатогенные моноклональные белки.

4. Среди методов выявления моноклональной гаммапатии, в частности MGUS, наибольшей чувствительностью обладает 3х-компонентная скрининговая панель сывороточных методов, содержащая кроме методов электрофореза (ЭФ) и иммунофиксации (ИФ) также определение свободных легких цепей иммуноглобулинов - FLC, турбидиметрическим методом Freelite: присоединение к традиционным электрофоретическим методам исследования метода Freelite расширяет возможности идентификации MGUS без необходимости в большинстве случаев, кроме AL-амилоидоза, дополнительного проведения ЭФ и ИФ мочи; что обосновывает включение этой сывороточной скрининговой панели в алгоритм обследования нефрологических больных.

5. Моноклональные белки при ассоциированных с MGUS поражениях почек могут быть представлены интактными иммуноглобулинами (mIg) – у 11,5% изолированно и у 42,5% – в сочетании с моноклональными свободными легкими цепями, mFLC, оцененными на основании измененного отношения  $\kappa/\lambda$ ; у 46% больных выявляется MGUS только из mFLC - одинаково часто при всех формах поражения почек за исключением (HCV+)криоГН (19%), для которого характерна гиперпродукция интактного IgM $\kappa$  – моноклонального компонента смешанной криоглобулинемии.

6. Спектр легких цепей (LC) в составе MGUS различается у больных AL-амилоидозом и поражениями почек иммуновоспалительной природы: при AL-амилоидозе преобладает  $\lambda$ -типа LC (соотношение  $\kappa$  и  $\lambda = 0,56:1$ ); при ХГН –  $\kappa$ -типа LC (соотношение  $\kappa$  и  $\lambda = 3,2:1$ ); при (HCV+)криоГН определяется также  $\kappa$ -типа LC, но преимущественно в составе интактного IgM, что согласуется с современным взглядом на связь тканево-специфических эффектов моноклональных белков на почки с внутренними особенностями этих белков.

7. Наиболее частой формой ХГН, ассоциирующейся с MGUS, является мембранопролиферативный ГН (МПГН), (в данном наблюдении у 50% больных с проведенной биопсией почек), но также возможна ассоциация с MGUS и мембранозного ГН (МГН), фокально-сегментарного гломерулосклероза (ФСГС), ГН с минимальными мезангиальными изменениями (соответственно у 20%, 10% и 20% больных), с выявлением

более чем в половине случаев при иммунофлюоресцентном исследовании в мезангии и вдоль капиллярной стенки клубочков депозитов интактных моноклональных иммуноглобулинов (mIg) и/или FLC, обычно к, а также С3 без Ig (С3-ГН); присутствие гломерулярных депозитов mIg и их фрагментов указывает на наличие у больного секретирующего патологического клеточного клона (В-лимфоцитарного или плазмацитарного), который необходимо охарактеризовать для выбора таргетной терапии.

### **Практические рекомендации**

1. Среди больных терапевтического стационара может выявляться так называемая моноклональная гаммапатия неопределенного значения (MGUS), которую важно мониторировать из-за риска прогрессирования в «overt» лимфо-и-плазматочную опухоль, сохраняющегося в течение многих лет после диагностики MGUS.

2. Больным с MGUS следует проводить клиничко-лабораторные обследования через первые 6 месяцев после диагноза (риск прогрессирования наиболее высок в течение первого года), а затем, в зависимости от стратификации риска с периодичностью 3-5 лет или ежегодно; минимальный скрининг включает в себя клинический анализ крови (факторами риска являются увеличение СОЭ, анемия), определение сывороточного уровня Са, креатинина, гиперглобулинемия и тесты на моноклональную гаммапатию.

3. Для более точного распознавания MGUS, в том числе олигосекреторной (<15,0 г/л), необходимо применять кроме электрофореза (ЭФ) и иммунофиксации (ИФ) белков также турбидиметрический метод определения свободных легких цепей (FLC) – «Freelite» в сыворотке крови. Эта 3-х компонентная сывороточная скрининговая панель превосходит по эффективности идентификации моноклональных белков классические электрофоретические методы исследования сыворотки, а так же и 24-часовой мочи; ЭФ и ИФ мочи имеют дополнительное диагностическое значение в отдельных случаях, в частности при обследовании больных AL-амилоидозом.

4. Исследование на наличие MGUS должно входить в обязательный алгоритм обследования больных заболеваниями почек, особенно с тяжелыми клиническими проявлениями. Выявление MGUS, состоящей из mIg (при AL-амилоидозе преимущественно Gλ, при ХГН – Gκ, при (HCV+)крио ГН – Mκ) и только из FLC (при AL-амилоидозе – λ, при ХГН и (HCV+)крио ГН – κ), является показанием к проведению нефробиопсии для уточнения морфологического диагноза с использованием световой и электронной микроскопии и характера депозитов при иммунофлюоресцентном анализе.

5. Среди больных ХГН, ассоциирующего с MGUS, чаще диагностируется мембранопрлиферативный вариант (МПГН), но также возможно выявление мембранозного ГН (МГН) и фокально-сегментарного гломерулосклероза (ФСГС).

Причинная связь с моноклональными белками у больных ХГН подтверждается обнаружением в мезангии и вдоль капиллярной стенки клубочков отложений моноклональных интактных иммуноглобулинов (в основном IgGκ) или только mFLC (чаще κ-типа). Подтверждение связи ХГН с моноклональными белками и установление их типа обосновывает выбор таргетной терапии (при M-фенотипе – схемы с применением ритуксимаба, при не M-фенотипе – бортезомиб содержащие схемы).

#### Список работ, опубликованных по теме диссертации

1. Козловская Л.В., Рамеев В.В., Мрыхин Н.Н., Когарко И.Н., Когарко Б.С. Поражение почек, ассоциированное с моноклональными гаммапатиями: перспективы диагностики и лечения. *Терапевтический архив*. 2015; 6: 108-111.
2. Козловская Л.В., Рамеев В.В., Андросова Т.В., Когарко И.Н., Когарко Б.С., Мрыхин Н.Н., Рехтина И.Г. Олигосекреторная моноклональная гаммапатия с поражением почек. *Терапевтический архив*. 2016; 12: 82-87.
3. Козловская Л.В., Рамеев В.В., Когарко И.Н., Гордовская Н.Б., Чеботарева Н.В., Андросова Т.В., Рощупкина С.В., Мрыхин Н.Н., Русских А.В., Лошкарева О.А., Сидорова Е.И. Поражения почек, ассоциированные с моноклональной гаммапатией неопределенного значения: клинические формы, механизмы развития, подходы к лечению. *Клиническая медицина*, 2016; 12: 892-901.
4. Милованова С.Ю., Лысенко Л.В.(Козловская), Милованова Л.Ю., Мрыхин Н.Н., Русских А.В., Мухин Н.А. HCV-ассоциированная смешанная криоглобулинемия и В-клеточная неходжкинская лимфома - патогенетически связанные проблемы *Терапевтический архив*, 2018; 90 (6): 112-120.
5. Лысенко Л.В., Чеботарева Н.В., **Мрыхин Н.Н.**, Рамеев В.В., Андросова Т.В., Варшавский В.В., Когарко И.Н., Рощупкина С.В. Значимость выявления моноклональной гаммапатии у больных нефрологического профиля. **Нефрология**. 2019; 23(2): 82-90. <https://doi.org/10.24884/1561-6274-2019-23-2-82-90>
6. **Мрыхин Н.Н.**, Лысенко Л.В., Чеботарева Н.В., Рамеев В.В., Андросова Т.В., Рощупкина С.В., Гитель Е.П., Когарко И.Н., Марьина С.А. Частота выявления и варианты моноклональной гаммапатии у больных многопрофильного терапевтического стационара. **Врач**. 2019; 2: 54-59. DOI: <https://doi.org/10.29296/25877305-2019-02-11>.
7. Козловская (Лысенко) Л.В., Чеботарева Н.В., **Мрыхин Н.Н.**, Рамеев В.В., Андросова Т.В., Рощупкина С.В., Когарко И.Н., Когарко Б.С. Современные подходы к выявлению моноклональной гаммапатии неопределенного значения (MGUS) у больных с поражением почек. **Терапевтический архив**. 2019; 91 (6): 67–72. DOI: 10.26442/00403660.2019.06.000281

## Список сокращений

- АГ - артериальная гипертензия
- БМК - базальная мембрана клубочка
- БОЛЦ - болезнь отложения легких цепей
- ГН – гломерулонефрит
- ЖКТ - желудочно-кишечный тракт
- ИФ - иммунофиксация
- КГ - криоглобулинемия
- МГ - моноклональная гаммапатия
- МГН - мембранозный гломерулонефрит
- ММ - множественная миелома
- МПГН - мембранопротеративный гломерулонефрит
- НС - нефротический синдром
- ПУ - протеинурия
- РФ - ревматоидный фактор
- СОЭ - скорость оседания эритроцитов
- ТБМ - тубулярная базальная мембрана
- ФСГС - фокально-сегментарный гломерулосклероз
- ХБП - хроническая болезнь почек
- ХГН - хронический гломерулонефрит
- ХГС - хронический вирусный гепатит С
- ХОБЛ - хроническая обструктивная болезнь легких
- ХПН - хроническая почечная недостаточность
- ХСН - хроническая сердечная недостаточность
- ЭУ - эритроцитурия
- ЭФ - электрофорез
- В-НХЛ - В-клеточная неходжкинская лимфома
- С3-ГН - С3-гломерулонефрит
- FLC (free light chains) - свободные легкие цепи
- НСV - вирус гепатита С
- Ig (immunoglobulin) - иммуноглобулин
- LC (light chains) - легкие цепи
- mFLC (monoclonal free light chain) - моноклональные свободные легкие цепи
- mIg (monoclonal immunoglobulin) - моноклональный иммуноглобулин
- MGRS - Monoclonal gammopathy of renal significance

MGUS - Monoclonal gammopathy of undetermined significance

MW - макроглобулинемия Вальденштрема