

Министерство здравоохранения Российской Федерации
федеральное государственное автономное образовательное учреждение
высшего образования
Первый Московский государственный медицинский университет имени
И.М.Сеченова
(Сеченовский Университет)

Мрыхин Николай Николаевич

Клиническое значение олигосекреторных моноклональных гаммапатий у
больных общетерапевтического профиля.

14.01.04—«Внутренние болезни»

Диссертация
на соискание ученой степени кандидата медицинских наук

научный руководитель
доктор медицинский наук, профессор
Козловская (Лысенко) Лидия Владимировна

Москва –2019

Оглавление.

ВВЕДЕНИЕ	4
ГЛАВА I. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....	12
I. 1. Моноклональная гаммапатия неопределенного значения (MGUS) – современное состояние вопроса.....	12
I.1.1. MGUS как предстадия плазмноклеточных и В-лимфоцитарных неоплазм.....	17
I.1.2. Две модели стратификации риска прогрессирования MGUS.....	18
I.2. Методы диагностики MGUS.....	20
I.3. Моноклональные гаммапатии, ассоциированные с поражением почек - моноклональные гаммапатии ренального значения (MGRS).....	27
I.3.1. AL –амилоидоз.....	32
I.3.2. Болезнь отложения легких цепей (БОЛЦ), тяжелых и легких цепей (БОТЛЦ), тяжелых цепей (БОТЦ).....	33
I.3.3. Криоглобулинемический ГН при криоглобулинемии (КГ) I и II типов.....	35
I.3.4. Микротубулярный (иммунотактоидный) гломерулонефрит (ГН) с депозитами моноклональных иммуноглобулинов.....	36
I.3.5. Пролиферативный (мембранопротеративный) ГН с моноклональными IgG (IgG3к).....	37
I.3.6. С3-гломерулонефрит, болезнь «плотных депозитов».....	38
I.3.7. Ассоциированная с моноклональными легкими цепями (LC, обычно k1) проксимальная тубулопатия (LC синдром Фанкони с кристаллами).....	41
I.4. Заключение.....	42
ГЛАВА II. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	43
II.1. Методы исследования.....	44
II.2. Методы исследования МГ.....	46
II.2.1. Метод ЭФ белков сыворотки крови и мочи.....	46

II.2.2. Метод ИФ белков сыворотки крови и мочи.....	47
II.2.3. Метод Freelite (метод определения свободных легких цепей в сыворотке крови).....	48
II.3. Методы статистической обработки.....	48
ГЛАВА III. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЯ.....	49
III.1. Частота выявления моноклональной гаммапатии (МГ) среди больных многопрофильного терапевтического стационара.....	49
III.2. Клиническая оценка моноклональной гаммапатии (МГ), выявленной у больных отделений нефрологического профиля.....	52
III.2.1. Изменения клинического диагноза у исходно нефрологических больных с выявленной МГ.....	55
III.3. Частота выявления и клиническая оценка моноклональной гаммапатии (МГ) у больных нефрологического профиля.....	66
III.4. Количественная оценка МГ у больных отделений нефрологического (группа 1) и нефрологического (группа 2) профиля (период 2013-2016 гг.)...71	
III.4.1. Эффективность методов определения МГ у нефрологических больных (группа 2).....	79
III.4.2. Характеристика МГ у нефрологических больных по составу моноклональных белков.....	84
III.4.3. Иммуногистохимическая картина биоптатов почки у больных ХГН с выявленной МГ.....	94
III.5. Заключение.....	98
ВЫВОДЫ.....	100
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	102
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	104
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	107

Введение.

Актуальность.

Олигосекреторная моноклональная гаммапатия (МГ), за которой закрепился термин моноклональная гаммапатия неопределенного значения – MGUS (термин введен в 1978 году R.Kyle и группой) по современным представлениям – результат гиперпродукции одного малого пролиферирующего клона клеток В-лимфоцитарной линии, чаще плазматических. До настоящего времени MGUS считали преимущественно предопухолевым клональным состоянием, практически всегда предшествующим по результатам двух независимых эпидемиологических исследований [72, 102] за несколько лет развитию множественной миеломы (ММ), макроглобулинемии Вальденштрема (МВ) и других секретирующих В-клеточных опухолей. Установлена достаточно высокая распространенность MGUS в общей популяции – более чем у 3% людей старше 50 лет, при этом риск трансформации в «overt» гематологическую опухоль составляет 1% в год [67, 68 71]. Активное изучение MGUS в последние годы показало, что она может быть причиной поражения органов и тканей неопухоловой природы [80, 59, 50, 13]. 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 МГ признается устойчивой, причинной [34, 76, 97, 13, 28].

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 [76, 84]. Изучение заболеваний, входящих в группу MGRS, является перспективной областью научных исследований в нефрологии, поскольку открывает новые подходы к таргетной терапии через воздействие на ответственный клеточный клон, продуцирующий нефропатогенные моноклональные белки [81, 37, 54, 39, 103]. Многие вопросы, в том числе касающиеся и клинических аспектов проблемы – дифференциального диагноза, вариантов течения и особенно определения тактики лечения недостаточно разработаны, в связи с чем, их изучение представляет собой актуальную медицинскую проблему.

Цель исследования.

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

Задачи исследования.

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

2. Сравнить различные используемые в клинической практике методы исследования МГ 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 МГ по величине и составу моноклональных белков среди больных нефрологического профиля, выделить характерные для нефрологических больных особенности МГ.

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

Научная новизна работы.

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

Определена средняя по стационару частота выявления МГ и частота МГ среди больных разного терапевтического профиля, при этом она оказалась в 2 раза выше среди нефрологических больных. Установлено, что величина МГ у подавляющего большинства нефрологических больных (99%), как и у большинства больных ненефрологического профиля (82%, после исключения больных с вновь диагностированными в терапевтическом стационаре ММ и другими секретирующими В-клеточными неоплазмами) относится к олигосекреторной МГ, по объему соответствующей так называемой моноклональной гаммапатии неопределенного значения – MGUS.

Впервые для установления наиболее информативных методов определения МГ, в том числе малой по объему, в группе нефрологических больных проведено сравнение электрофоретических методов исследования белков сыворотки крови и мочи – ЭФ и ИФ с 3-х компонентной сывороточной скрининговой панелью, включающей кроме того метод определения свободных легких цепей, FLC – «Freelite», доказано ее

преимущество в диагностике MGUS перед использованием только традиционных электрофоретических методов.

Впервые на достаточно большой для данной патологии выборке охарактеризован спектр моноклональных белков, выявляемых у больных нефрологического профиля в зависимости от нозологической принадлежности, в том числе преимущественный тип легких цепей, во многом определяющий тканеспецифические эффекты моноклональных белков при патологии почек.

В условиях одного лечебного центра проанализированы морфологические варианты ХГН, ассоциированного с MGUS, и оценены с помощью иммунофлюоресцентного метода 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» секреторирующие 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 свободных легких цепей

иммуноглобулинов, mFLC – 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 пролиферирующего клона клеток В-лимфоцитарной линии, оценка которого дает основание для целенаправленности выбора химиотерапии.

Основные положения, выносимые на защиту.

1. Моноклональная гаммапатия (МГ) выявляется в среднем у 1,5% больных многопрофильного терапевтического стационара, преимущественно среди лиц старшего возраста (>50 лет) независимо от пола; у большинства этих больных МГ отвечает критериям олигосекреторной так называемой моноклональной гаммапатии неопределенного значения – MGUS (<15 г/л), максимально полная идентификация которой достигается с помощью 3-х компонентной сывороточной скрининговой панели с использованием кроме традиционных методов электрофореза (ЭФ) и иммунофиксации (ИФ) также высокочувствительного метода определения свободных легких цепей – «Freelite»; определение MGUS у терапевтических больных требует расшифровки и динамического наблюдения из-за риска опухолевой прогрессии, сохраняющегося в течении многих лет.

2. Частота диагностируемой в терапевтическом стационаре MGUS выше среди больных нефрологического профиля – в целом у 3,2%, спектр ассоциированных с MGUS заболеваний почек включает помимо AL-амилоидоза, криоглобулинемического гломерулонефрита (ГН), обычно HCV+, болезни отложения легких цепей 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 – при AL-амилоидозе преобладает λ -тип, при ХГН – κ -тип легких цепей, при (НСV+)криогломерулонефрите так же κ -тип, но при преимущественном выявлении IgM κ – моноклонального компонента смешанной криоглобулинемии, что указывает на значение внутренних особенностей FLC в реализации их тканевоспецифических эффектов.

4. Наиболее частой ассоциированной с MGUS морфологической формой ХГН является мембранопролиферативный гломерулонефрит (МПГН), но отмечаются и другие формы – мембранозный ГН (МГН), фокально-сегментарный гломерулосклероз (ФСГС), ГН с минимальными мезангиальными изменениями с обнаружением при иммунофлюоресцентной микроскопии более чем в 50% нефробиоптатов депозитов моноклональных белков – mIg и/или легких цепей одного типа, чаще κ , а так же C3 без Ig (C3-ГН), свидетельствующая о наличии у больного секретирующего В-клеточного или плазмацитарного клона, который необходимо охарактеризовать для обоснования таргетной химиотерапии, адаптированной к природе этого клона.

Степень достоверности и апробация 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» 7 - 11 апреля 2014 года, Москва;

IX общероссийской конференции Российского Диализного Общества 15.09 - 16.09.2015, Санкт-Петербург;

XIX Форуме «Национальные дни лабораторной медицины России – 2015» 23 – 25 сентября 2015, Москва;

VIII Съезде Научного Общества Нефрологов России (НОНР) 11-13 ноября 2015 года, Москва;

XXIII Российском национальном конгрессе «Человек и лекарство» 11 - 14 апреля 2016 года, Москва;

XXIV Российском национальном конгрессе «Человек и лекарство» 10 - 13 апреля 2017 года, Москва;

XXV Российском национальном конгрессе «Человек и лекарство» 09 - 12 апреля 2018 года, Москва;

XII Общероссийской конференции "РДО - 20 лет" 18.10.2018 - 20.10.2018, Москва;

XIII Национальном конгрессе терапевтов 21.11.2018 - 23.11.2018, Москва;

XXIV Всероссийской научно-практической конференции «Лабораторная служба в современных реалиях». 20-22 марта 2019, Москва.

Личный вклад автора.

Вклад автора заключается в непосредственном участии в теоретическом обосновании (поиск и анализ литературы по теме диссертации) и практической реализации поставленных задач (выбор 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 моче, сыворотке крови и ткани почки. 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 отделений нефрологии, гепатологии, пульмонологии и ревматологии 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 6 печатных работ (из них 2 оригинальные статьи), 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 источника, из которых 29 отечественных и 79 зарубежный. Диссертация иллюстрирована 13 рисунками, 14 таблицами, содержит 4 клинических наблюдений.

База проведения исследования.

Исследование проведено в клинике ревматологии, нефрологии и профпатологии имени Е.М. Тареева (Университетская клиническая больница №3) Первого МГМУ имени И.М. Сеченова (директор – д.м.н., профессор С.В. Моисеев). Специальные биохимические и иммунологические исследования проведены в подразделениях Первого МГМУ имени И.М. Сеченова – в межклинической биохимической лаборатории (Заведующая лабораторией – врач клинической лабораторной диагностики высшей категории Тугаринова Галина Викторовна), в межклинической иммунологической лаборатории (Заведующая лабораторией – Серова Анна Григорьевна), а так же в лаборатории гуморального иммунитета Гематологического научного центра МЗ РФ. Изучение биопсийного материала выполнено профессором В.А. Варшавским на кафедре патологической анатомии Первого МГМУ имени И.М. Сеченова.

Глава I.

Обзор литературы.

I. 1. Моноклональная гаммапатия неопределенного значения (MGUS) – современное состояние вопроса.

Разработка концепции моно - и поликлональных гаммапатий в историческом плане по праву пренадлежит Jan Gosta Waldenström, который впервые представил ее в серии лекций Общества Harvey в 1961 году. Пациенты с узким пиком гаммаглобулинов при электрофорезе белков сыворотки описывались им как имеющие моноклональный белок. Часть пациентов без признаков злокачественного новообразования была отнесена к группе с сопутствующей гипергаммаглобулинемией или доброкачественной моноклональной гаммапатией, которая обозначается в настоящее время

термином моноклональная гаммапатия неопределенного значения (MGUS) из-за установленного у людей с ее наличием, повышенного риска развития множественной миеломы (ММ) и других лимфопролиферативных заболеваний. Кроме того Jan Gosta Waldenström абсолютно справедливо рассматривал широкий пик гипергаммоглобулинемии на электрофореграмме белков сыворотки крови, как следствие увеличенной секреции поликлонального белка, встречающейся при целом ряде инфекционных, аутоиммунных и онкологических процессов.

Термин моноклональная гаммапатия неопределенного значения (MGUS) предложил в 1978 году Robert Kyle со своей научной группой. До этого любое случайное обнаружение сывороточного парапротеина у «асимптоматических» на момент исследования лиц трактовалось как доброкачественная моноклональная гаммапатия Waldenström'a и никаких последующих рекомендаций не требовала. Однако затем в противовес этому термину утвердился термин MGUS, поскольку в результате эпидемиологических исследований было установлено, что у таких пациентов повышен риск и в конце концов возможно возникновение злокачественной плазма - или В-лимфоцитарной опухоли [72,102].

Диагноз MGUS устанавливается при концентрации моноклонального протеина в сыворотке крови в отсутствии признаков множественной миеломы (ММ), макроглобулинемии Вальденстрема (МВ), других В-лимфопролиферативных заболеваний и AL-амилоидоза.

По данным различных авторов, от 50 до 65% всех моноклональных гаммапатий первоначально диагностируются как MGUS, что привело к существенной переоценке представлений об их распространенности. Стало очевидным, что MGUS выявляется приблизительно у 3,2% людей старше 50 лет. У пожилых лиц старше 70 лет частота его обнаружения возрастает до 5,3% [67,68, 72,73]. При этом частота прогрессирования заболевания в «overt» секреторирующие В-клеточные неоплазии составляет около 1-2% в год.

Согласно результатам исследования клиники Mayo (США) 73% моноклональных интактных иммуноглобулинов, составляющих MGUS, идентифицируются как IgG, 14% - IgM, 11% - IgA и 2% - как биклональные. Примерно у 1/5 пациентов с MGUS отмечаются только изолированные свободные легкие - FLC [45, 84].

В классическом наблюдении [67] 1384 пациентов с MGUS клиники Mayo в период между 1960 и 1994 г., показано прогрессирование заболевания в «overt» В-лимфоцитарные и плазматочные опухоли у 115 пациентов (~1% в год). Вероятность развития множественной миеломы среди этих пациентов была выше в 25 раз, макроглобулинемии Вальденстрема в 46 раз и первичного AL-амилоидоза в 8,4 раза чем в общей популяции. Наиболее важными факторами прогрессирования оказались изначальная величина концентрации М-градиента и класс иммуноглобулина, которым представлена MGUS: пациенты с IgM и IgA имеют пятикратно более высокий риск прогрессирования по сравнению с IgG-MGUS [86, 48].

При этом IgM-MGUS, может трансформироваться в макроглобулинемию Вальденстрема, редко в тлеющую или симптоматическую ММ.

В то же время не IgM-MGUS - IgG, а так же IgA, IgD, являющиеся наиболее распространенными подтипами MGUS, с течением времени могут прогрессировать в тлеющую (бессимптомную) или симптоматическую множественную миелому, а также в AL-амилоидоз и болезнь отложения легких цепей.

Только FLC-MGUS, при которой вырабатывается избыточное количество свободных легких цепей и недостаточное для построения интактной молекулы иммуноглобулина количество тяжелых цепей, может трансформироваться в миелому Бенс-Джонса, AL-амилоидоз, болезнь отложения легких цепей и так называемую идиопатическую протеинурию Бенс-Джонса – неоднородную по составу группу заболеваний, требующую расшифровки.

То, что MGUS практически всегда предшествует развитию ММ и другим В-лимфоцитарным опухолям было показано двумя эпидемиологическими исследованиями. В 2009 году Weiss В.М. et al., исследовав группу из 30 пациентов с ММ, установили, что в 27 случаях ее развитию предшествовала MGUS. С помощью электрофореза белков сыворотки среди этих 27 пациентов у 21(78%) был выявлен М-градиент, у 6 (22%) при использовании метода Freelite – только FLC. Из 3-х оставшихся пациентов с ММ, 1 имел единственный образец сыворотки за 9,5 лет до установления диагноза, у 2-х других пациентов, у которых диагностирована IgD-ММ, образцы сыворотки были взяты за 3 и 5 лет до установления диагноза. Таким образом, истинная частота обнаружения MGUS до развития ММ могла достигнуть 100% [102].

Landgren O. et al., проанализировав к 2009 году 77469 здоровых добровольцев, включенных в скрининговое исследование US PLCO (Prostate, Lung, Colorectal, and Ovarian), сформировали группу из 71 пациента, у которых развилась ММ. В образцах сыворотки крови этих пациентов, исследованных на наличие М-градиента с помощью электрофореза, иммунофиксации и метода определения свободных легких цепей (FLC) в промежутке между 2-9,8 годами до развития ММ, MGUS выявлялась за 2 года до установления диагноза ММ у 100.0% (87.2%-100.0%), за 5 лет – у 94.6% (81.8%-99.3%), свыше 8 лет – у 82.4% (56.6%-96.2%) [72].

С современных позиций критериями MGUS является концентрация моноклонального белка в сыворотке пациента составляет менее 30 г/л (при олигосекреторной MGUS менее 15 г/л), количество клональных плазматических клеток в костном мозге - менее 10%, при отсутствии конечных органных поражений, обозначаемых как CRAB-синдром (гиперкальциемия, почечная недостаточность, анемия и повреждения костей) характерных для злокачественных клональных В-лимфоплазматических дискразий [66, 70, 3].

Новым аспектом изучения MGUS стало открытие неопухолевых эффектов моноклональных протеинов. В результате ряда эпидемиологических исследований [69, 108, 80] МГ, отвечающая критериям MGUS, может долгое время оставаться немодифицируемой, имея доброкачественное течение, но у большей части через разные сроки трансформироваться в «overt» опухоли (при плазмноклеточном фенотипе в ММ, при лимфоцитарном фенотипе в В-лимфопролиферативные). Примерно в 10% случаев MGUS может быть причиной неопухолевых заболеваний, при этом малый В-клеточный клон – источник моноклональной белковой секреции, не проявляет свойства активной (бесконтрольной) пролиферации и инфильтративному росту, что не характеризует его как злокачественную опухоль.

К настоящему времени описано более 130 неопухолевых заболеваний, которые могут быть ассоциированы с MGUS, из них у части эта связь рассматривается как устойчивая, неслучайная: холодовая агглютининовая болезнь (IgM k-MGUS, синдром Рейно, акроцианоз, С3-аутоиммунная гемолитическая анемия), периферическая невропатия (IgM MGUS, дистальная сенсорная симметричная, часто демиелинизирующая невропатия), ксантоматоз (моноклональный IgG - 80%, кожные ксантоматомные повреждения, внекожные вовлечения - орбита, костный мозг, лимфоузлы, печень и другие), склеромикседема (IgG λ, диффузное утолщение кожи, легочная гипертензия).

К группе ассоциированных с MGUS состояний относятся и некоторые редкие синдромы: как синдром Schnitzler (IgM k - 80%, нейтрофильный уртикарный дерматоз с повышением СРБ и SAA, артралгии, боли в костях, гепато-, спленомегалия, лимфаденопатия, редко – АА-амилоидоз); TEMPI-синдром (телеангиэктазии, эритроцитоз с повышением выработки эритропоэтина, MGUS, перинефральный отек, внутрилегочные шунты); POEMS-синдром (IgG λ - 90%, периферическая невропатия, органомегалия - гепато-, спленомегалия, лимфаденопатия, эндокринопатия, моноклональная

гаммапатия, изменения кожи). В связи с этим MGUS становится не только гематологической, но и общетерапевтической проблемой.

Кроме того с MGUS могут быть связаны и некоторые формы поражения почек – гломерулопатии и тубулопатии.

I.1.1. MGUS как предстадия плазматочных и В-лимфоцитарных неоплазм.

MGUS практически всегда предшествует развитию плазматочных гематологических опухолей. У пациентов с MGUS малигнизация клеток В-лимфоцитарной линии увеличивается с возрастом [41, 68, 34].

Тлеющую (smoldering) миелому (SMM) считают следующей после MGUS стадией формирования множественной миеломы (ММ). Для нее характерны повышение концентрации М-белка до 30 г/л и более, содержание плазматических клеток в костном мозге выше 10%, но также как на ранней стадии – MGUS, отсутствуют выраженные конечные органые повреждения (CRAB-синдром) [70, 3].

При ММ в отличие от предыдущих стадий - MGUS и SMM, выявляется CRAB-синдром, важнейшим из проявлений которого считают костные повреждения (лизис костей, остеопороз, патологические переломы), возникающие вследствие инфильтрации костей скелета плазматическими клетками. Обязательным признаком долгое время считали высокое содержание моноклонального белка в сыворотке крови - более 35 г/л и повышение содержания плазматических клеток в костном мозге более 10%.

В настоящее время введены поправки в критерии ММ, которые были приняты на согласительной комиссии (International Myeloma Working Group – IMWG, 2014). Согласно, которым ММ может быть диагностирована при любом уровне МГ и клональных плазматических клеток в костном мозге, но с обязательным наличием CRAB- синдрома.

Поскольку переход от MGUS к злокачественным симптоматическим состояниям является эволюционным процессом, то дифференциальный

диагноз между MGUS и этими «overt» неоплазмами чрезвычайно важен, но часто затруднен.

I.1.2. Две модели стратификации риска прогрессирования MGUS.

На сегодняшний день не существует надежных биологических маркеров, с помощью которых можно было бы определить, риск прогрессирования MGUS в MM или других ассоциированных В-лимфоцитарные неоплазмы. Стратификация риска прогрессирования основывается на клинических показателях, установленных в ходе эпидемиологических исследований. Ориентируются на две прогностические модели риска MGUS в MM. Одна была разработана в клинике Майо, вторая - испанской исследовательской группой. Модель клиники Майо базируется на оценке количества и типа моноклональных белков сыворотки крови с выделением трех основных факторов для стратификации риска прогрессирования. Высоким риском обладает не-IgG изотип MGUS, концентрация М-градиента в сыворотке ≥ 15 г/л и изменение нормального отношения свободных легких цепей иммуноглобулинов FLC κ/λ ($<0,26$ и $>1,65$).

Основанием для введения последнего критерия послужили исследования Rajkumar S.V. et al.: среди 1148 пациентов с MGUS, существенное увеличение риска озлокачествления к 20 годам авторы выявили у тех из них, которые имели нарушение соотношения κ/λ цепей (относительный риск 2,6), вне зависимости от величины и типа MGUS [86].

Были смоделированы четыре группы риска: из 1148 2% пациентов имели низкую (без факторов риска), 10% - промежуточно-низкую (любой 1 из 3 факторов риска), 18% промежуточно-высокую (любые 2 из 3 фактора риска), и 27% - высокую степень риска (все 3 фактора риска). Эти исследования легли в основу стратификационной модели риска

прогрессирования MGUS, рекомендованную к применению IMWG в 2014 году [86].

Увеличение относительного риска прогрессирования MGUS при большей степени нарушения соотношения κ/λ цепей связано с клональной эволюцией плазматических клеток. Молекулярные и генетические механизмы, ведущие к трансформации MGUS в ММ, в конечном итоге приводят к разобщению синтеза легких и тяжелых цепей иммуноглобулинов и нарушению синтеза моноклональных FLC.

Результаты проведенных исследований вновь повысили интерес к обсуждению необходимости и сроков обследования пациентов с MGUS. Если ранее обследование пациентов с MGUS с целью выявления признаков ее прогрессирования проводилось ежегодно, то согласно IMWG 2014 года повторное обследование пациентов после выявления у них MGUS должно проводиться через каждые 3-6 месяцев в зависимости от установленного риска прогрессирования, только пациенты с низким риском прогрессирования (2%) могут проходить повторное обследование раз в 2-3 года [50].

Несмотря на установленные к настоящему времени факторов риска прогрессирования заболевания, данные о необходимости проведения превентивной терапии у пациентов с высоким риском прогрессирования MGUS отсутствуют, и этот вопрос требует дополнительных исследований.

Rawstron A.C. et al. в небольшом исследовании показали, что фенотип плазматических клеток (CD138/38/45) и наличие моноклональных FLC сыворотки формируют отдельный независимый фактор риска прогрессирования MGUS [88].

На выявлении аномальных плазматитов в костном мозге больных с MGUS при использовании метода мультипараметрической проточной цитометрии и цитогенетического метода основана так называемая испанская модель, предложенная исследовательской группой из Испании. Для нормальных плазматитов характерна экспрессия CD138 и CD38. В то же

время к особенностям аномальных плазмацитов относится снижение экспрессии CD38, повышение экспрессии CD56, а также отсутствие CD19 и/или CD45. Согласно испанской модели факторами риска прогрессирования MGUS являются соотношение аномальных и нормальных плазмацитов $\geq 95\%$ и анеуплоидия ДНК. Исходя из этих 2 критериев, стратификация риска прогрессирования в течение 5 лет составила: 2% при отсутствии критериев, 10% при наличии 1 критерия и 46% при наличии 2 критериев. Примерно у 10% пациентов с MGUS наблюдалось прогрессирующее увеличение М-протеина, ведущее к SMM и, затем, к симптоматической миеломе. В результате проведенных исследований сделан вывод, что прогрессирующая MGUS с момента своего появления соответствует медленно развивающейся или ранней миеломе, в отличие от стабильной доброкачественной MGUS.

II.2. Методы диагностики MGUS .

Основной диагностический маркер моноклональных гаммапатий – интактный моноклональный иммуноглобулин. Злокачественные плазматические клетки секретируют молекулы моноклональных иммуноглобулинов – mIg, и в большинстве случаев это происходит параллельно с продукцией свободных легких цепей – FLC. Каждая молекула иммуноглобулина состоит из двух тяжелых цепей, определяющих ее класс (G, A, M, D, E) и двух легких цепей κ - и λ , при этом продукция κ легких цепей в два раза превышает продукцию λ -цепей. Легкие цепи λ -типа представляют собой димеры с молекулярной массой 50 кДа, в то время как κ -свободные легкие цепи являются мономерами с молекулярной массой 25 кДа, что позволяет им проходить через гломерулярный фильтр почек со значительно большей скоростью. Именно разница в молекулярной массе и структуре обуславливает разную скорость фильтрации κ - и λ – свободных легких цепей через почечные клубочки и объясняет наблюдаемое в норме отношение: κ/λ в сыворотке крови, равное 0,625. Часть продуцируемых легких цепей не связывается с тяжелыми цепями и образует фракцию

свободных легких цепей – FLC, которая высвобождается в русло крови. В норме концентрация свободных легких цепей в сыворотке крови низкая. Циркулирующие в сыворотке крови свободные легкие цепи могут формировать гомодимеры, известные как белок Бенс-Джонса, который является маркером множественной миеломы Бенс-Джонса. Скорость клубочковой фильтрации данных высокополимеризованных форм меньше, чем молекул κ - и λ -свободных легких цепей.

До недавнего времени диагностика, мониторинг и оценка прогноза моноклональных гаммапатий основывалась на количественном определении циркулирующих моноклональных интактных иммуноглобулинов. К ним относятся: электрофорез белков сыворотки крови с количественным определением уровня М-градиента, иммунофиксация белков сыворотки крови с определением их типа, электрофорез белков суточной мочи с количественным определением уровня моноклонального белка и иммунофиксация белков суточной мочи. Для идентификации и количественной оценки моноклональных белков в лабораторной диагностике применяет в первую очередь электрофорез белковых фракций. Признаком, косвенно указывающим на возможное наличие моноклонального компонента, является – пик электрофореграммы, который можно измерить с помощью денситометрии.

Электрофорез (ЭФ) принадлежит к базовым методам клинической биохимии и широко используется при исследовании нарушений белкового спектра сыворотки крови, мочи.

Основной принцип электрофоретического метода исследования заключается в том, что находящиеся в растворе молекулы, располагающие электрическим зарядом, под действием сил электрического поля смещаются в сторону противоположно заряженного электрода. Скорость миграции вещества в среде с одной и той же силой электрического поля зависит от размера частиц и величины электрического заряда. Под влиянием сил электрического поля компоненты разгоняемой белковой системы

распределяются согласно их заряду, приобретая соответствующую скорость движения, то есть происходит электрофоретическое разделение белков на фракции.

Внедрение электрофоретических носителей привело к улучшению технологий и одновременно к упрощению фракционирования белков. В качестве носителей используются фильтровальная бумага, ацетатцеллюлоза, различные гели (полиакриламид), агароза и другие. При этом во время электрофореза, наряду с разделением белковых частиц согласно их зарядам, вступает в силу так называемый молекулярно-ситовой эффект, когда гелевая структура ведет себя по отношению к ионам как фильтр. Ионы, превышающие пористость фильтра, не проходят или проходят очень медленно, а более мелкие ионы быстрее проникают через поры носителя. Таким образом, скорость передвижения зависит не только от заряда иона, но и от величины пор геля, формы пор, величины движущихся ионов, взаимодействия между матрицей геля и движущимися ионами (адсорбция и другие).

Согласно одному из подробных источников, посвященных этим вопросам история создания метода электрофореза белков началась с 1807 года, когда профессор Московского государственного университета Фёдор Фёдорович Рейсс открыл такие явления, как электрический эндосмос и катофорез. Однако практическое использование этого процесса в биологии и медицине началось значительно позже и связано с именем лауреата Нобелевской премии по химии Arne Wilhelm Kaurin Tiselius, который в 1938 году под руководством своего учителя Theodor'a Svedberg'a который понял, что раствор белков - это коллоидный раствор, сумел довести технику электрофореза и оптические методы контроля за миграцией молекул белков до такого совершенства, что смог разделить белки, которые его учитель не мог разделить при помощи центрифуги, разработав метод электрофореза в свободной жидкости и сконструировав гораздо более чувствительный прибор для электрофореза смесей белков методом свободных или подвижных

границ. Основным недостатком этого метода являлось выделение тепла при прохождении через жидкость электрического тока, что препятствовало четкому разделению фракций и приводило к размыванию границ между отдельными зонами. В 1940 году Philpot J.S.I. предложил использовать колонки с градиентом плотности буферных растворов, что препятствовало конвекции, стабилизируя зоны, которые образовывались в процессе электрофореза, а в 50-е годы Н. Svensson'ом метод был усовершенствован и на его основе создан прибор для электрофореза в градиенте плотности.

Однако метод оставался недостаточно совершенным, так как после отключения электрического тока, образовавшиеся в ходе электрофореза зоны, расплывались. Последующие достижения в электрофорезе связаны со стабилизацией зон в твердой поддерживающей среде. В 1950 году в качестве твердого носителя стали использовать фильтровальную бумагу, в 1955 году О. Smithies'ом было предложено использовать крахмальный гель, а уже в 1957 году J. Kohn предложил использовать в качестве твердого носителя пленки ацетатцеллюлозы, которые до настоящего времени остаются одними из наиболее часто используемых носителей при клинических исследованиях.

Примерно в это же время был разработан метод, в котором в качестве основы использовалась агароза. В 1960 году был разработан более точный метод капиллярного электрофореза и в 1989 году был внедрен в практику соответствующий анализатор, на основе капиллярного электрофореза.

Для обнаружения аномалий белкового профиля на сегодняшний день известны различные современные иммуноферментные, иммунохемилюминесцентные, нефелометрические и иммунотурбидиметрические методы, но при всей информативности и доказательности они пока в основном малодоступны из-за необходимости использования дорогостоящего оборудования.

Поэтому электрофоретический анализ белков сыворотки и сегодня остается наряду с биохимическим анализом крови наиболее применимым скрининговым методом исследования. Известен ряд своеобразных

электрофоретических синдромов - типичных картин электрофореграмм, в том числе образуемых моноклональными белками в виде характерного патологического пика на денситометрической кривой, как правило в области γ -гаммаглобулинов – М-градиента (от слова моноклональный).

Метод электрофореза является «золотым стандартом» для выявления моноклональных гаммапатий, с которого начинают диагностический скрининг этого состояния, после выполнения общеклинических методов исследования (общий анализ крови и мочи), развернутого биохимического анализа крови (белковые фракции, уровень креатинина, мочевины, электролитов и другие показатели).

Основное значение придают оценке величины М-градиента, которая отражает массу опухоли. В связи с этим М-градиент (М-пик) является надежным и достаточно чувствительным маркером секретирующих В-клеточных неоплазм при массовых обследованиях. Больным, у которых высока вероятность МГ, но обычный электрофорез не выявил М-пика, а также с целью уточнения типа МГ показан электрофорез с иммунофиксацией (ИФ). Однако легкие цепи (каппа или лямбда) в сыворотке крови выявляются методом иммунофиксации только при условии, что их концентрация превышает 10 норм.

Кроме того метод ИФ не является количественным и поэтому не дает возможности измерить концентрацию моноклонального компонента. В то же время его применение позволяет получить результат в течение часа, важным достоинством метода является его высокая чувствительность. Кроме того, даже при избытке антигена получается видимая картина.

Для выявления моноклональных компонентов методом ИФ в сыворотке крови используются специальные наборы реагентов. Вначале белки разделяются в электрическом поле в геле агарозы при рН 8,8. Дополнительные полосы, которые обнаруживаются в первую очередь в зонах γ - и β -глобулинов, указывают на наличие гаммапатии. Для идентификации этих полос используют иммунофиксацию с помощью моноспецифических

антител против γ -(IgG), α -(IgA), μ -(IgM) тяжелых цепей, а также κ - и λ -свободных легких цепей, что позволяет идентифицировать моноклональные полосы, обнаруженные при электрофорезе. После образования иммунопреципитатов белки окрашивают кислым фиолетовым или амидошварцем.

При проведении электрофореза с ИФ образец сыворотки или мочи наносится шесть раз. Один из них необходим для получения обычной электрофореграммы, на каждый из остальных образцов после окончания процедуры электрофореза наносят антисыворотки против тяжелых или свободных легких цепей. Моноклональная гаммапатия проявляется образованием резко окрашенной полосы в виде дуги в месте взаимодействия со специфической антисывороткой против присутствующего фрагмента иммуноглобулина [29].

При плазматочных дискразиях может секретироваться значительное избыточное количество κ или λ легких цепей, которые присутствуют в циркуляции, не будучи связанными с тяжелыми цепями Ig. Эти свободные легкие цепи были названы белком Бенс Джонса по имени английского химика и врача, еще в 1845 г. предположившего белковую природу патологической термолабильной субстанции в моче пациента, страдавшего “mollities ossium”. Названия κ и λ изотипы легкие цепи получили в честь исследователей L. Korngold и R. Lipari, впервые выделивших два класса белка Бенс Джонса при множественной миеломе [5].

В начале 2000-х годов появился новый автоматизированный чувствительный количественный турбидиметрический метод определения содержания свободных лёгких цепей в сыворотке крови – «Freelite». Принцип действия метода основан на взаимодействии легких цепей (LC) типа κ и λ с высокоспецифичными для них антисыворотками (овечьи анти- κ и анти- λ антитела против эпитопов лёгких цепей). При этом достигается взаимодействие антител с теми частями (эпитопами) LC, которые обычно закрыты для прикрепления, так как взаимодействуют этой поверхностью с

тяжелыми цепями при построении полного Ig. В молекуле свободных LC эти эпитопы доступны для иммунохимических реакций, что позволяет проводить детекцию LC с высокой точностью в образцах с широким диапазоном концентраций. Одним из преимуществ определения содержания свободных лёгких цепей является возможность их практического использования в качестве раннего маркера ответа на терапию, что обусловлено более коротким периодом их полураспада (несколько часов) по сравнению с молекулами интактных иммуноглобулинов, которые могут находиться в сосудистом русле до 25 дней).

Для определения концентрации LC в настоящее время используют наборы реагентов Freelite™ Kappa kit и Freelite™ Lambda kit (The Binding Site Ltd., Великобритания) на автоматическом биохимическом анализаторе Hitachi 911, при этом отношение κ/λ рассчитывается автоматически. В норме отношение концентраций κ и λ в сыворотке крови находится в диагностическом интервале 0,26–1,65. Нарушение этого соотношения является маркером пролиферации одного из клонов плазматических клеток. [60, 75, 35]. Порог обнаружения LC- κ составляет 1,5 мг/л, LC- λ – 3 мг/л (по сравнению с ЭФ белков крови 500–2000 мг/л и ИФ – 150–500 мг/л), что свидетельствует о высокой аналитической чувствительности метода.

На основании многих исследований показана высокая чувствительность теста. Так, в клинике Майо, США, были проанализированы истории 1000 пациентов и было установлено, что методом электрофореза сыворотки крови с иммунофиксацией был поставлен диагноз 71% больных AL-амилоидозом, с добавлением метода электрофореза мочи с иммунофиксацией — 84 %, а сочетание вышеперечисленных методик с методом «Freelite» дало возможность постановки диагноза в 99% случаев.

Международной рабочей группой по миеломе, учитывая накопленные данные по исследованию моноклональных белков, была рекомендована 3-х компонентная сывороточная диагностическая панель, как обладающая достаточной чувствительностью, для выявления пациентов с МГ. Она

включает в себя метод определения в сыворотке крови свободных лёгких цепей («Freelite»), метод электрофореза белков сыворотки и метод иммунофиксации, у пациентов с подозрением на AL-амилоидоз, для более надежного выявления МГ в дополнение рекомендуют выполнять электрофорез белков суточной концентрированной мочи с последующей иммунофиксацией.

I.3. Моноклональные гаммапатии, ассоциированные с поражением почек - моноклональные гаммапатии ренального значения (MGRS).

Ассоциированные с МГ гломерулярные и тубулярные поражения почек стали новой актуальной проблемой нефрологии, широко изучаемой в мире. Важное значение этой проблемы подчеркивается тем, что для обозначения данной группы почечных заболеваний были предложены специальные термины, среди которых наиболее употребим в медицинской литературе термин MGRS – моноклональная гаммапатия ренального значения или с ренальными последствиями [55]. Этот термин стал пропагандироваться с целью отделения от MGUS (с ее возможным доброкачественным течением) вариантов болезни, которые отвечают критериям MGUS, но при этом характеризуются признаками почечного повреждения, в том числе почечной недостаточностью, и депозитами моноклональных белков в почке. Выделение MGRS важно с клинических позиций, так как лечение, направленное на «ответственный» пролиферирующий клон клеток В-лимфоцитарной линии может оказывать антипротеинурический эффект и ассоциироваться с восстановлением и/или сохранением почечной функции [52, 40, 93, 94, 96, 97, 59, 37].

По электронномикроскопическим признакам MGRS можно условно подразделить на две категории. Одна категория характеризуется наличием организованных депозитов: фибриллярных (при AL- и АН-амилоидозе), микротубулярных (при криоглобулинемическом и иммунотактоидном нефрите) или кристаллических (при ассоциированной LC проксимальной

тубулопатии с наличием или без синдрома Фанкони). Вторая категория характеризуется неорганизованными депозитами, обычно гранулярного характера, и включает в себя БОЛЦ, а также некоторые варианты ассоциированного с моноклональными Ig пролиферативного гломерулонефрита [5]. Перечень форм поражения почек, входящих в группу MGRS, приведены ниже [97]:

- Гломерулопатии
 - AL-амилоидоз
 - Болезнь депозиции иммуноглобулинов и их компонентов - легких цепей (БОЛЦ), тяжелых и легких цепей (LHCDD), тяжелых цепей (HCDD)
 - Микротубулярный (иммунотактоидный) гломерулонефрит (ГН) с депозитами моноклональных иммуноглобулинов, наиболее часто IgG, у 50% больных находят лимфому или ХЛЛ
 - Проллиферативный (мембранопротлиферативный) ГН с моноклональными IgG (IgG3к) и IgA, моноклональным IgM (в том числе при макроглобулинемии Вальденштрема-MW)
 - С3-гломерулонефрит, болезнь «плотных депозитов»
 - Криоглобулинемический ГН при криоглобулинемии II и I типов
- Тубулопатии
 - LC (обычно k1) проксимальная тубулопатия (LC синдром Фанкони с кристаллами)
 - LC (к или λ) проксимальная тубулопатия (не обязательно с синдромом Фанкони)
 - Гистиоцитоз с LC кристаллическими включениями

Наибольшую трудность представляет понимание патогенеза и дифференциальная диагностика нефропатий с преимущественным поражением клубочков. Показано, что в 51% случаев основным заболеванием при парапротеинемиях является MGUS, в 18% – MM, в 16% – SMM, в 11% – AL-амилоидоз, на долю злокачественных лимфоидных

заболеваний приходится 4% случаев (Ronco P.M., 1999, Cook L. et al., 2007, Veillon D.M. et al., 2007).

Патогенетическая роль в повреждении почек секретируемых В-клетками моноклональных белков, включая FLC, сложна и не до конца определена. Но полученные в последние годы экспериментальные данные позволяют сделать некоторые предположения относительно механизмов тканево-специфических эффектов этих белков. Клоны В-клеток и продуцируемые ими аномальные белки могут быть очень небольшими и иногда не определяться в сыворотке и моче вследствие низкого уровня или быстрой утилизации в тканях, но их воздействие проявляется выраженными системными эффектами и/или локальными почечными симптомами.

Поскольку катаболизм моноклональных белков, в частности циркулирующих FLC, осуществляется путем клубочковой фильтрации, а затем реабсорбции и эндоцитоза с помощью лизосомальных ферментов в клетках проксимальных канальцев, то именно почки представляют собой основной орган-мишень при большинстве случаев этого типа МГ [32].

Предполагают связь нефротоксических эффектов FLC с внутренними особенностями самих этих протеинов.

В зависимости от класса, субтипа и физико-химических свойств моноклональные легкие цепи оказывают многообразное воздействие на почечную ткань. Некоторые из них более токсичны, причем разные типы LC воздействуют на те или иные почечные структуры. Полагают, что в первую очередь аминокислотная последовательность моноклональных легких цепей детерминирует тип их депозиции в почечной ткани. Кроме того, структурные нарушения тенденций к образованию тетрамеров, неспособных преодолеть фильтрационный барьер, также определяют преимущественное поражение либо клубочков, либо канальцев. Гломерулопатические легкие цепи взаимодействуют с мезангиальными клетками, вызывая посредством двух различных механизмов развитие AL-амилоидоза или болезни отложения моноклональных легких цепей – БОЛЦ. Считают, что определенная

последовательность аминокислот в легких цепях преимущественно λ -типа - V λ VI-подгруппы, а также их посттрансляционные изменения, такие как гликозилирование, и способность к взаимодействию с компонентами экстрацеллюлярного матрикса, ответственны за их амилоидогенный потенциал. Считают, что под влиянием амилоидогенных LC мезангиальные клетки приобретают макрофагоподобный фенотип - CD68, в результате после взаимодействия с поверхностными рецепторами LC фагоцитируются внутрь клеток, в зрелых фаголизосомах подвергаются протеолизу, затем экстрадируются в экстрацеллюлярный матрикс (ЭЦМ). Прогрессирующему накоплению амилоидных депозитов в ЭЦМ способствует сопутствующее нарушение процессов синтеза и деградации компонентов ЭЦМ (снижение продукции TGF- β , повышение экспрессии матриксных металлопротеиназ – MMP без повышения тканевых ингибиторов MMP) [99, 31, 59].

В 80% случаев БОЛЦ обусловлена отложением моноклональных LC к-типа (к IV и I). В отличие от AL-амилоидоза LC при БОЛЦ не подвергаются эндоцитозу и остаются фиксированными на мембране мезангиоцита (а также тубулоцита). При этом клетка приобретает фенотип миофибробласта, экспрессирует молекулярные маркеры (α -гладкомышечный актин и др.), характерные для миофибробласта, и становится продуцентом внеклеточного матрикса (фиброза) в почке, что при БОЛЦ сочетается с синтезом тенасцина, закрепляющего необратимость фиброза в почке [107, 99, 63, 59].

Тубулопатические легкие цепи не взаимодействуют с мезангием, но повреждают каналцы, вызывая развитие синдрома Фанкони или cast-нефропатии, поскольку гиперпродукция легких цепей создает нагрузку на проксимальные каналцы, превышающую способность последних к реабсорбции и эндоцитозу. Варианты повреждения зависят также и от целого ряда других факторов, включая особенности локального катаболизма легких цепей, специфические взаимодействия моноклональных белков с тканевыми и клеточными компонентами и характер тканевого окружения.

Помимо легких цепей, повреждающим фактором могут быть также моноклональные аномальные тяжелые цепи и целые Ig. Субстратом почечного повреждения является в основном образование депозитов моноклональных белков, в ряде случаев механизм поражения связывают с антительной активностью парапротеинов против тканевых аутоантигенов. Так, при (HCV+)криоглобулинемическом нефрите установлена тропность WA-перекрестного идиотипа моноклонального компонента криоглобулина к фибронектину мезангиального матрикса гломерул почек (Knight G.V. et al., 2010).

При рецидиве моноклонального мембранозного ГН в почечном трансплантате IgG3к проявляет себя как антитело к рецептору фосфолипазы A₂ [42].

При С3-МПГН диметрические моноклональные λ-цепи могут действовать как мини-антитела (АТ) к ингибиторному фактору Н, ведущему к бесконтрольной активации С3 альтернативного пути комплемента.

При МПГН с моноклональными IgG3 депозитами этот субкласс mIg имеет уникальные физико-химические свойства. Благодаря этому mIgG3 становятся внутренне нефритогенным (независимо от объема клона, его продуцирующего), благодаря способности к самоагрегации через Fc–Fc взаимодействие и повышенной способности к фиксации комплемента. И это ведет к активации воспалительных медиаторов с последующей гломерулярной пролиферацией, лейкоцитарной инфильтрации и развитию гломерулонефрита.

Не исключается, что моноклональные протеины могут взаимодействовать как АТ с пока еще не идентифицированными гломерулярными антигенами.

Из-за малого объема подлежащий В-клеточный (плазмацитарный) клон плохо подвергается эрадикации и может рецидивировать после трансплантации почки, в то же время достижение полной гематологической

ремиссии может снизить эту вероятность и предотвратить потерю трансплантата [90].

Гломерулопатии.

I.3.1. AL –амилоидоз.

AL-амилоидоз - патология, для которой характерна избыточная продукция аномальных легких цепей с аккумуляцией их в тканях в виде фибрилл, как следствие клональной экспансии амилоидогенного клона клеток В-лимфоцитарной линии. Около 20% случаев AL-амилоидоза ассоциировано с множественной миеломой и болезнью Вальденстрема, а также, в редких случаях, с так называемыми «секретирующими» В-клеточными лимфомами. У большинства больных (80%) признаки злокачественного лимфопролиферативного заболевания отсутствуют, в таких случаях диагностируют первичный AL-амилоидоз [5]. При AL-амилоидозе могут наблюдаться сходные с MM цитогенетические аномалии - транслокация 14q, делеция 13q. Отложение амилоидных фибрилл в межклеточных пространствах внутренних органов приводит к прогрессирующему нарушению их функции. Помимо легких цепей в состав амилоида всех типов входят высокомолекулярный гликолизированный протеин («SAP- компонент амилоида сыворотки»), аполипопротеин E, которые также способствуют формированию фибрилл и их стабилизации [1].

Поражение почек с преобладанием гломерулярного повреждения (60–74% случаев) и развитием нефротического синдрома является наиболее типичным проявлением. У 20% больных к моменту постановки диагноза уже имеется хроническая почечная недостаточность (ХПН). Помимо почечного поражения часто развивается поражение сердца и макроглоссия, могут также

вовлекаться периферическая и вегетативная нервная система, желудочно-кишечный тракт, эндокринные железы, кожа, мягкие ткани, свертывающая система крови, клинически эти поражения проявляются недостаточностью кровообращения, нарушениями ритма сердца, гипотензией, синдромом нарушенного всасывания, геморрагическим синдромом и другими [20, 11, 12, 23, 24, 25].

Диагноз подтверждается при морфологическом исследовании почечной ткани, а также слизистой ЖКТ, подкожной жировой клетчатки передней брюшной стенки. В почке методом световой микроскопии амилоид обнаруживается преимущественно в мезангии и в стенках капилляров и представляет собой аморфные, бесклеточные, слабо-эозинофильные массы, приобретающие при окраске Конго-красным розово-оранжевый цвет, а при поляризационной микроскопии характерное зеленое светопреломление. При электронной микроскопии отложения амилоида содержат хаотично расположенные фибриллы 8–10 нм в диаметре, в стенках капилляров отложения фибрилл может приобретать спикулоподобный вид.

Прогноз при естественном течении неблагоприятен, медиана выживаемости с момента установки диагноза – менее 2 лет. Терапия направлена на подавление продукции моноклональных легких цепей (применяются различные схемы химиотерапии, возможна высокодозная химиотерапия мелфаланом с последующей трансплантацией аутологичных стволовых клеток), а также на коррекцию органных симптомов. Лечение длительное, эффект отсроченный. При оценке гематологического ответа имеет значение концентрация свободных легких цепей (FLC), снижение которой предшествует клиническому эффекту. При достижении гематологического эффекта 5-летняя выживаемость больных составляет 78%. [5].

I.3.2. Болезнь отложения легких цепей (БОЛЦ), тяжелых и легких цепей (БОТЛЦ), тяжелых цепей (БОТЦ).

Как и при амилоидной, при неамилоидной депозиции LC (БОЛЦ) в почках поражаются клубочки, в связи с чем нередко (у 40% больных) наблюдают развитие протеинурии нефротического уровня, как это бывает при амилоидозе [85], но в отличие от AL-амилоидоза при БОЛЦ почечная недостаточность развивается раньше. В противовес амилоидозу при БОЛЦ образуются гранулярные депозиты с генерализованным поражением базальных мембран - внутриклубочковых и перитубулярных. Уремию у пациентов с БОЛЦ диагностируют в среднем в течение 3 лет, а через 5 лет она наблюдается почти у 2/3 больных [85]. Как и амилоидоз, БОЛЦ является системным заболеванием с поражением сердца (у 21% больных), печени (у 19%), селезенки (у 8%), периферической нервной системы (у 8%). Следовательно, болезнь представляет собой общетерапевтическую проблему и, по-видимому, распространена более широко, чем принято считать, ввиду высокой частоты выявления MGUS в популяции, а также экспериментальных данных, свидетельствующих, что моноклональные LC реализуют свои патогенные свойства в 85% случаев [33, 77, 30, 37, 97].

Также как и AL-амилоидоз, БОЛЦ может наблюдаться в отсутствии признаков злокачественного лимфопролиферативного заболевания, представляя собой самостоятельную нозологическую форму.

При морфологическом исследовании почечной ткани методом световой микроскопии в типичных случаях БОЛЦ выявляется Конго-негативный узловой гломерулосклероз, изменения по типу МПГН, иногда отмечается образование полулуний. При ИФ с антителами к легким цепям, обнаруживаются линейно расположенные аморфные гранулярные депозиты чаще вдоль базальной мембраны клубочков и канальцев, содержащих моноклональные легкие цепи (к I, IV изотипа), реже в мезангии, артериях, артериолах, венах, в интерстиции и вдоль капсулы Боумена. При электронной микроскопии депозиты имеют нефибриллярный, электронно-плотный мелкогранулярный характер.

Прогноз при БОЛЦ в целом неблагоприятный, и во многом зависит от наличия внепочечных депозитов и степени нарушения функции пораженных органов. Улучшение выживаемости удавалось добиваться применением высокодозной химиотерапии с последующей трансплантацией периферических стволовых клеток [1].

1.3.3. Криоглобулинемический ГН при криоглобулинемии (КГ) I и II типов.

В 1974 г. J.C. Brout et al. классифицировали криоглобулинемию на три типа в зависимости от компонентов криопреципитата. Согласно этой классификации, типы II и III относятся к смешанной КГ и состоят из моноклонального IgMκ (тип II) или поликлонального IgM (тип III) со свойствами ревматоидного фактора (РФ) и антигена – обычно поликлонального IgG.

После идентификации в 1989 г. вируса гепатита С (НСV) отмечена связь смешанной КГ с НСV-инфекцией. В настоящее время смешанную КГ II типа рассматривают как специфический маркер хронической НСV-инфекции.

Морфологически криоглобулинемический ГН представляет собой мембранопролиферативный (МППГН) / мезангиокапиллярный ГН (МКГН) с макрофагальной инфильтрацией и характеризуется утолщением гломерулярных базальных мембран, интракапиллярной пролиферацией и наличием в просвете клубочковых капилляров крупных депозитов, содержащих криоглобулины – «гиалиновых тромбов». К развитию НСV-ассоциированного МППГН приводит отложение иммунных комплексов, состоящих из IgMκ-РФ и анти-НСV класса IgG в субэндотелиальном пространстве и мезангии клубочков почек.

При электронной микроскопии часто, но не во всех случаях выявляются микротубулярные или кольцевидные депозиты в субэндотелиальном пространстве и в внутрисосудистых тромбах, иногда депозиты могут иметь фибриллярную структуру [5].

Внепочечные проявления включают кожный васкулит (сосудистая пурпура), вовлечение суставов, поражение слюнных желез, периферической нервной системы. Реже развивается легочный васкулит или фиброзирующий альвеолит, вовлекаются сосуды желудочно-кишечного тракта, головного мозга, коронарные сосуды.

Прогноз определяется тяжестью поражения почек, развитием печеночной недостаточности, сердечно - сосудистых и церебро-васкулярных осложнений, ассоциированных с тяжелой артериальной гипертензией. Успешная терапия основного заболевания сопровождается смягчением или исчезновением симптомов криоглобулинемии. Химиотерапия В-лимфопролиферативной дискразии может приводить к ремиссии нефротического синдрома и улучшению функции почек, что служит подтверждением патогенетической связи гемопатии и ГН [21, 22, 6, 7, 8, 9, 10, 26, 27, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 2]

1.3.4. Микротубулярный (иммунотактоидный) гломерулонефрит (ГН) с депозитами моноклональных иммуноглобулинов.

Редкий вариант поражения почек, ассоциированный с МГ, связан с высокоорганизованными кристаллоподобными структурами. У большей части больных с иммунтактоидным ГН в сыворотке крови выявляются моноклональные IgGκ или FLC κ-типа с нарушениями в структуре вариабельной части, криоглобулинемия отсутствует. При морфологическом исследовании почечной ткани при световой микроскопии выявляется МПГН/МКГН или диффузный пролиферативный ГН, в отдельных случаях с экстракапиллярной реакцией, а также атипичная мембранозная гломерулопатия, иногда обнаруживают атипичные эозинофильные гиалиновые псевдо-тромбы. При ИФ вдоль стенки гломерулярных капилляров и в мезангии находят гранулярные депозиты моноклональных Ig чаще класса G, C3, или LC, в ряде случаев идентичные содержащимся в крови. При электронной микроскопии отмечают высокоорганизованные

неамилоидные микротубулярные депозиты диаметром 10–60 нм, с просветом внутри, расположенные параллельно и образующие пучки преимущественно субэпителиально, а также субэндотелиально, вдоль гломерулярной базальной мембраны и в мезангиуме. У некоторых таких больных при исследовании костного мозга выявляют популяцию лимфоцитов, экспрессирующих моноклональные Ig. Клинически заболевание протекает с протеинурией или нефротическим синдромом, микрогематурией, артериальной гипертензией, ХПН, помимо почек могут быть затронуты синовиальные оболочки, что проявляется тяжелой эрозивной артропатией. Прогноз неблагоприятный, но при проведении агрессивной химиотерапии улучшается [5].

1.3.5. Проллиферативный (мембранопроллиферативный) ГН с моноклональными IgG (IgG3к).

Вариант поражения почек, который начал изучаться только в последнее время. В почечной ткани выявляют депозиты моноклонального IgG, у отдельных больных, обычно при наличии депозитов IgG3к, моноклональный IgG в сыворотке крови не определялся. При световой микроскопии находят МПГН/МКГН или диффузный пролиферативный гломерулонефрит, иногда с полулуниями. При электронной микроскопии отмечают гранулярные электронно-плотные депозиты в мезангии, субэндотелиально и субэпителиально, напоминающие обычные иммунные комплексы. При ИФ эти депозиты содержат Ig одного класса, преимущественно иммуноглобулин класса G(G3), с одним типом LC – либо κ, либо λ. В 90% случаев обнаруживают также депозиты комплемента [5].

В наблюдении Sethi S. et al., (2010) среди 61 пациента у 28 (46%) с пролиферативными ГН (после исключения СКВ и вирусных гепатитов В и С) выявлялся М-протеин в сыворотке крови. У 20 среди 28 (71%) моноклональные иммуноглобулиновые депозиты такого же изотипа как сывороточный М-протеин, определен в гломерулах при

иммунофлюоресцентном исследовании. Изотипы моноклональных Ig представляли собой IgG, реже IgM и в одном случае IgA [93, 94].

Наиболее часто болезнь проявлялась АГ, ПУ и почечной недостаточностью, C_3 и C_4 – уровни в сыворотке крови были снижены у 40% пациентов, указывая на активацию классического пути комплемента.

MGUS была наиболее частой (57%) моноклональной гаммапатией у этих пациентов, в других случаях выявляли ХЛЛ, лимфоплазмацитарную лимфому/макроглобулинемию Вальденштрема, низкой злокачественности В-клеточную лимфому, ММ. [34, 93].

Ретроспективное исследование 37 пациентов пролиферативными формами ГН с моноклональными депозитами показало [81], что соответствующий сывороточный М-протеин был документирован только у 11 (30%) этих больных, предполагая что пролиферативный ГН может быть вызван малыми количествами моноклональных Ig – ниже того уровня, который определяется в системной циркуляции методом иммунофиксации. У 1 из 11 пациентов моноклональная гаммапатия была определена только спустя 3 года при применении более чувствительных методов Freelite и мультипараметрической проточной цитометрии костного мозга. 32 пациента в этом исследовании имели IgG-изотип: (IgG1 – 9 (28.1%), из них 7 - IgG1κ и 2 - IgG1λ, IgG2λ - 2 (6.3%) и IgG3 - 21 (65.6%), ниже 17-IgG3κ и 4-IgG3λ. Именно IgG3 может ассоциироваться с отсутствием М-протеина при сывороточной иммунофиксации.

Лечение не достаточно разработано, результаты иммуносупрессивной терапии различными группами препаратов переменны, отчетливый эффект фиксируется не всегда. На современном этапе критериями включения в группу ассоциированных с МГ ГН предлагают считать наличие гломерулярных моноклональных депозитов (одного субкласса IgG и одного изотипа легких цепей), гранулярного характера при электронной микроскопии, с эндокапиллярной пролиферацией и чертами, характерными для МПГН или МН, в отсутствии криоглобулинемии [81, 97, 37, 54, 90].

1.3.6. С3-гломерулонефрит, болезнь «плотных депозитов».

С3-гломерулопатия как отдельная морфологическая форма характеризуется, прежде всего, отложением в структурах почек С3 компонента комплемента при отсутствии депозитов иммуноглобулинов, это отличает С3-гломерулопатию от мембранопрролиферативного гломерулонефрита I типа, для которого типично одновременное выявление С3 и Ig. Выделяют две формы С3-МПГН/МКГН: болезнь плотных депозитов (DDD) и идиопатический С3-гломерулонефрит [4].

Основным диагностическим критерием DDD являются находки лентовидных депозитов повышенной электронной плотности в гломерулярной базальной мембране, капсуле Боумена, тубулярной базальной мембране при электронной микроскопии. Наиболее часто в составе депозитов обнаруживают С3-компонент комплемента по данным иммунофлюоресценции, но состав плотных депозитов во многих случаях остается невыясненным. Характерными для пациентов с DDD являются начало болезни в виде нефритического синдрома и плохой прогноз - развитие ХПН через 2–4 года у половины пациентов. Другой особенностью DDD является практически 100% возврат данной патологии в трансплантированной почке в среднем через 9 месяцев, часто еще быстрее, указывает на наличие циркулирующего повреждающего фактора. Хотя природа этого фактора (иммунная или неиммунная) не ясна, допускают, что в результате первичной активации комплемента образуется мембранатакующий комплекс (С5b-9), который и повреждает БМК.

Считают, что избыточная активация С3 связана с нарушением активности С3-конвертазы, которая регулируется С3-нефритическим фактором, являющимся по сути аутоантителом IgG. Нефритический фактор, связываясь с неоантигеном на С3-конвертазе, делает ее резистентной к действию ингибиторного фактора Н, присутствие нефритического фактора и/или дефицит фактора Н (мутация гена, наличие антител) ведут к

бесконтрольной активации комплемента по альтернативному пути, с недостаточной его инактивацией. АТ к С3-конвертазе (С3-нефритический фактор) были обнаружены у 7 из 9 пациентов (78%) С3-ГН, ассоциированном с моноклональной гаммапатией, предполагая, что моноклональные Ig могут действовать как С3-нефритический фактор. Установлено также, что моноклональные λ -LC вызывают ингибицию функции фактора Н. [95, 106, 96].

Имеющиеся наблюдения свидетельствуют в пользу гипотезы о значении в патогенезе DDD отложений метаболитов С3 в результате протеолитического его разрушения на ГБМ. Однако до настоящего времени точно неизвестно, ответственны ли отложения фрагментов С3 в ГБМ за формирование плотных депозитов, или плотные депозиты предшествуют отложению комплемента. Также до сих пор непонятно, почему у некоторых пациентов с нерегулируемой активацией комплемента по альтернативному пути развивается DDD, а у других – атипичный ГУС и другие гломерулярные заболевания.

Servais A. et al. (2012) проанализировали роль приобретенной и генетической аномалии комплемента в когорте из 134 взрослых пациентов и детей, из которых 29 имели болезнь плотных депозитов, 56 – гломерулонефрит с изолированными С3-депозитами и 49 – первичный МПГН/МКГН I-го типа. В общей сложности у 53 пациентов был низкий уровень С3 и у 65 – положительный нефритический фактор, достоверно чаще выявляющийся у больных с болезнью плотных депозитов, чем при других гистологических типах [92, 4].

В наблюдении Sethi S. et al. (2010) среди 14 пациентов с DDD в возрасте 40 лет и старше, 10 (71%) имели сопутствующий диагноз MGUS, у 6 из 10 (60%) пациентов наблюдалась прогрессия в ХБП и у 1 (10%) – рецидив в почечном трансплантате. В указанных случаях, низкие уровни фактора Н, наличие ауто-АТ или генетическая основа (Н402 аллель комплементарного фактора Н) были определены. Это подтверждает способность

моноклональных Ig действовать как анти-фактор H AT, результируясь в активацию альтернативного пути комплемента и развитие DDD. При этом 5 пациентов имели прогрессию к терминальной стадии в период около 47 месяцев несмотря на химиотерапию у 4 пациентов [94].

При изучении 32 случаев СЗ-ГН в клинике Майо был охарактеризован подлежащий клон клеток: 10 (31%) имели моноклональный Ig в сыворотке. Среди них у 9 пациентов: у 5 выявлена MGUS, у 1 –ХЛЛ и у остальных 3 пациентов аномальные клоны. Важно, что у пациентов, которые получали терапию, направленную на эрадикацию моноклонального пролиферативного процесса, наблюдалось значительное снижение гематурии и ПУ и стабилизацию функции [36, 105].

1.3.7. Ассоциированная с моноклональными легкими цепями (LC, обычно k1) проксимальная тубулопатия (LC синдром Фанкони с кристаллами).

Возникает у 30% больных с моноклональными LC вследствие их токсического воздействия на клетки проксимальных канальцев. Моноклональные LC обладают ингибирующей способностью к K-Na АТФ-азе клеток канальцевого эпителия, что приводит к нарушениям реабсорбционной функции проксимальных канальцев с развитием синдрома Фанкони. Клинические проявления: канальцевая протеинурия, нормогликемическая глюкозурия, аминокацидурия, фосфатурия, а также проксимальный ренальный тубулярный ацидоз, возможно гипокалиемия, гипофосфатемия, гипоурикемия. Описаны также случаи дисфункций как проксимальных, так и дистальных канальцев. Снижение концентрационной способности и реабсорбции натрия может привести к дегидратации, что увеличивает риск развития цилиндровой нефропатии и почечной недостаточности.

При морфологическом исследовании выявляют кристаллические (игольчатой формы) фибрилло-подобные включения LC в эпителии

проксимальных канальцев и тубулярная атрофия. Образование кристаллов связывают с включением в клетки проксимального тубулярного эпителия V κ 1 субтипа LC, в которых имеется замена аминокислоты в 30 позиции вариабельной порции. Такие LC резистентны к протеолизу и поэтому не подвергаются эндоцитозу и деградации в клетках проксимальных канальцев. Лечение включает в себя борьбу с гипогидратацией, коррекцию метаболического ацидоза и гипофосфатемии, и химиотерапию (ХТ) [5].

I.4. Заключение.

Моноклональная гаммапатия по современным представлениям это результат гиперпродукции одного малого клона клеток В-лимфоцитарной линии.

Моноклональной гаммапатией неопределенного значения (MGUS) обозначают состояние, при котором моноклональный протеин находят в крови с помощью стандартных лабораторных тестов в количестве менее 30 г/л (при олигосекреторных вариантах менее 15 г/л) при отсутствии конечных органных поражений - CRAB-критериев (гиперкальциемия, почечная недостаточность, анемия, поражение костей), характерных для миеломной болезни и других ассоциированных В-клеточных опухолей.

Термин MGUS был введен в 1978 году R.Kyle и его группой для отграничения от понятия «доброкачественная парапротеинемия» Waldenstrom'a (1960 год), поскольку на большом клиническом материале - около 1400 человек «асимптоматических» на момент исследования, отметили среди них более высокий, чем в общей популяции, риск развития overt-гематологических секретирующих опухолей с частотой около 1-2% в год. Дальнейшее изучение показало, что MGUS можно рассматривать не только как предопухолевого состояние, практически всегда предшествующее развитию множественной миеломы (ММ), болезни Waldenstrom'a (Wm) и других секретирующих неоплазм, но и как общетерапевтическую проблему.

Новым направлением в изучении заболеваний неопухолевой природы, ассоциированных с MGUS, стали, в первую очередь, поражения почек – органа, через который осуществляется клиренс моноклональных белков, включая свободные легкие цепи (FLC), выявляемых с помощью предложенного в последнее время высокочувствительного турбодиметрического метода Freelite. Важность этой проблемы подчеркивается введением в 2012 году термина для объединения связанных с MGUS гломерулопатий и тубулопатий – моноклональная гаммапатия ренального значения (MGRS). Среди различных форм поражения почек, входящих в эту группу, большое внимание в последние годы уделяют изучению мембранопролиферативного гломерулонефрита (МПГН), часто рефрактерного к стандартным схемам иммуносупрессивной терапии. Актуальной является проблема разработки алгоритма обследования этой категории больных для улучшения дифференциальной диагностики и обоснования нового подхода к таргетной терапии через воздействие на малый В-клеточный клон, секретирующий моноклональные белки с нефропатогенными токсическими эффектами.

Глава II.

Материалы и методы исследования.

На первом этапе исследования проведен ретроспективный анализ историй болезни 20402 больных, госпитализированных в разные отделения Клиники нефрологии, внутренних и профессиональных заболеваний им. Е.М. Тареева УКБ №3 Первого МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) в период с 2013 по 2016 г.г. (за четыре года), среди которых отобрали 11392 больных, у кого был выполнен электрофорез белков сыворотки крови (ЭФ) и по показаниям другие методы изучения белковых фракций крови (и мочи) – иммунофиксация (ИФ) и метод определения свободных легких цепей иммуноглобулинов – FLC (Freelite),

для определения средней частоты выявления МГ среди терапевтических больных и уточнения профиля терапевтической патологии, сочетающейся с МГ.

Среди больных нефрологического профиля, кому выполнены все использованные методы исследования МГ проведено сопоставление этих методов с определением их диагностической ценности.

Для решения поставленных задач исследования сравнивали две группы больных с выявленной МГ: группа 1, в которую вошли больные ненефрологического профиля из гепатологического, пульмонологического, ревматологического и терапевтического отделений, и группа 2 – больные с неопухолевыми заболеваниями почек из нефрологического отделения, как основная группа.

II.1. Методы исследования.

Все пациенты, включенные в исследование, были обследованы согласно плану, принятому в разных отделениях клиники в соответствии с его профилем. Общеклиническое обследование включало изучение истории болезни с анализом жалоб, анамнеза, настоящего статуса больного, инструментальных (рентгенография, КТ органов грудной клетки и брюшной полости, ЭХО-КГ, УЗИ, УЗДГ сосудов почки) и лабораторных показателей (общие анализы крови и мочи, биохимические и иммунологические анализы крови).

Для верификации диагноза ММ и других В-лимфоцитарных опухолей проводили пункционную биопсию и трепанобиопсию костного мозга, у части больных с иммунофенотипированием.

Для оценки деструкции (лизиса) костей - важного компонента CRAB-синдрома при ММ, применяли рентгенографию, КТ и при необходимости МРТ костей.

У больных группы 2 (нефрологического профиля) клиническое обследование проводили по принятому в нефрологическом отделении плану:

изучение анамнеза, особенностей течения и клинической симптоматики заболевания, общего анализа крови и мочи, определение суточной протеинурии (СПУ), исследование мочи по Зимницкому, биохимическое исследование крови на аппарате «Hitachi» с определением уровня сывороточного креатинина, общего белка, альбумина и других показателей; функциональные почечные пробы в межклинической биохимической лаборатории Клинического центра Первого МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет). Скорость клубочковой фильтрации (СКФ) определяли по клиренсу эндогенного креатинина (проба Реберга-Тареева) и расчетным методом по формуле СКД-ЕРІ. Ультразвуковой метод изучения почек с оценкой их размеров и толщины паренхимы, а также другие инструментальные исследования проводили на базе клиники нефрологии, внутренних и профессиональных заболеваний им Е.М.Тареева. У больных с ХГН выполняли нефробиопсию с определением морфологической формы нефрита при световой микроскопии, иммунофлюоресцентного и электрономикроскопического изучения ткани почки на кафедре патологической анатомии Первого МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) д.м.н. профессором В.А. Варшавским.

У больных с криоглобулинемическим гломерулонефритом, ассоциированным с вирусным гепатитом С, проведено вирусологическое исследование – определение маркеров вируса гепатита С (антитела, HCV-РНК, генотип и вирусная нагрузка).

Для выделения циркулирующих криоглобулинов в сыворотке крови использовали методику R.Pellicano (1999): сначала кровь отстаивали в течение 2 часов при 37°C и центрифугировали для получения сыворотки в течение 10 минут при 3000 об/мин, затем сыворотку инкубировали при 4°C в течение 7 суток, образовавшийся белковый преципитат центрифугировали при той же температуре 4°C в течение 20 минут. Величину криокрита

определяли по отношению осажденных криоглобулинов к общему объему сыворотки и выражали в процентах.

Таблица 1.

**Методы исследования больных многопрофильного стационара
нефрологического (группа 1) и нефрологического (группа 2) профиля,
направленных на выявление МГ.**

Методы исследования	Группа 1 (n=61)	Группа 2 (n=113)
Общеклинические методы исследования по плану, принятому в каждом отделении стационара согласно его профилю	61	113
Методы выявления МГ:		
➤ Электрофорез (ЭФ) белков 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

**Исследование выполняли в межклинической лаборатории Клинического центра Первого МГМУ имени И.М. Сеченова*

***Исследование выполняли в лаборатории гуморального иммунитета ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии»*

II.2. Методы исследования МГ.

II.2.1. Метод ЭФ белков сыворотки крови и мочи.

Всем больным группы 1 и 2 с МГ (табл. 1) был проведен электрофорез (ЭФ) белков сыворотки крови, который входил в обязательную программу биохимических исследований, у части также ЭФ белков мочи. Исследование выполняли в межклинической биохимической лаборатории Клинического центра Первого МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) (Заведующая лабораторией – врач клинической лабораторной диагностики высшей категории Тугаринова Галина Викторовна) на автоматическом приборе для проведения капиллярного электрофореза белков Capillarys (Sebia), с использованием свежей сыворотки крови, полученной центрифугированием при 1000 об/мин.

Высокая эффективность и скорость работы прибора обусловлена применением капилляров, которые обеспечивают разделение фракций белков за счет капиллярных эффектов и мгновенной детекции белковых фракций при прохождении сыворотки через световой пучок вектора источник - фотодиод длиной волны 200 нм в катодной части капилляра. Эта процедура позволяет отказаться от этапа приготовления гелей и их последующей фиксации и окраски; значительным фактором ускорения электрофореза является также применение высокого напряжения электрического тока, к которому резистентны капилляры. Одновременно аппарат производит количественную оценку фракции белков, что при известном показателе общего белка позволяет рассчитать и абсолютные значения этих фракций. Важное значение для повышения эффективности метода является то, что при наличии подозрительных в отношении М-градиента белковых фракций, сыворотки больных истощали антисыворотками к подозрительным фракциям иммуноглобулинов, что проявлялось исчезновением М-градиента при повторном электрофорезе.

II.2.2. Метод ИФ белков сыворотки крови и мочи.

Большинству больных группы 2 и части больным группы 1 (табл. 1) по показаниям проведен электрофорез белков сыворотки и мочи с иммунофиксацией (ИФ). Исследование выполняли в лаборатории гуморального иммунитета Федерального государственного бюджетного учреждения «Национального медицинского исследовательского центра гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Для выявления секрета моноклонального иммуноглобулина исследовали образцы сыворотки крови и 24-часовой концентрированной мочи методом электрофореза в геле агарозы и иммунофиксации. Концентрацию и тип парапротеина в сыворотке крови и моче оценивали согласно стандартизированным протоколам с использованием аппаратной линейки, включающей метод капиллярного электрофореза на аппаратах «Sebia».

II.2.3. Метод Freelite (метод определения свободных легких цепей в сыворотке крови).

Больным с поражением почек (группа 2) в лаборатории гуморального иммунитета Федерального государственного бюджетного учреждения «Национального медицинского исследовательского центра гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации одновременно с ИФ проводили количественную оценку свободных легких цепей иммуноглобулинов (FLC) высокочувствительным иммунотурбидиметрическим методом.

Высокая специфичность метода обеспечивается благодаря наличию в составе антисыворотки только антител к эпитомам легких цепей, обычно скрытым в составе иммуноглобулинов, где эти эпитопы связаны с тяжелыми цепями и не доступны для взаимодействия. Такая специфичность антисывороток только к свободным легким цепям, FLC (Freelite) достигается с помощью многостадийного и высокоселективного отбора антител к FLC.

Метод стандартизирован к ряду доступных биохимических анализаторов, в том числе к примененному в данном исследовании Hitachi 911.

II.3. Методы статистической обработки.

Анализ полученных результатов проводили с использованием методов вариационной статистики с помощью программных пакетов STATISTICA 6,0. Для описания клинико-лабораторных данных рассчитывали медиану и интерквартильный размах, включающий 25-й и 75-й процентиля. Для выявления и оценки связей между исследуемыми показателями – непараметрический метод ранговой корреляции Спирмена. Различия считали достоверными при значении $p < 0,05$.

Глава III.

Результаты исследования и их обсуждение.

III.1. Частота выявления моноклональной гаммапатии (МГ) среди больных многопрофильного терапевтического стационара.

Среди 11392 больных (из общего числа - 20402, госпитализированных в разные отделения многопрофильного терапевтического стационара в течение 4-х лет (2013-2016 гг.)), кому в ходе обследования был проведен электрофорез (ЭФ) белков сыворотки и другие методы оценки белкового состава крови (глава «Материалы и методы») МГ была выявлена у 174 больных – 1,5% (рис.1), приближается к показателю (3%), установленному в общей популяции.

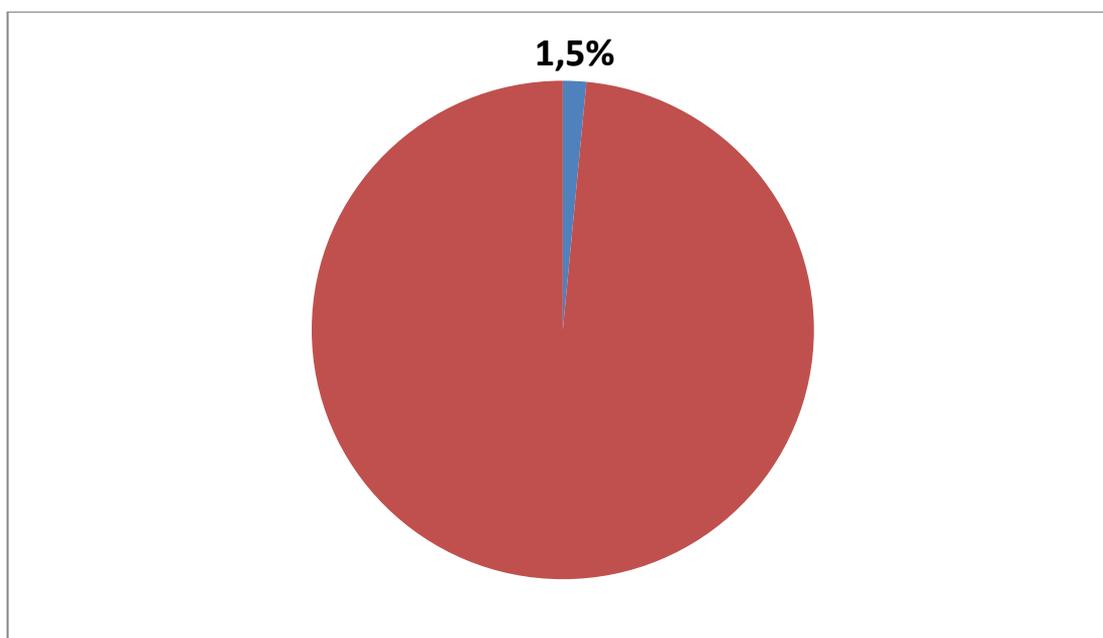


Рисунок 1. Средняя частота выявления МГ среди 11392 больных, наблюдавшихся в многопрофильном терапевтическом стационаре в период с 2013 по 2016 гг.

Среди 174 больных с МГ было 86(49%) мужчин и 88(51%) женщин, отношение м/ж = 0,98: возраст больных колебался от 18 до 85 лет, средний возраст составил 57 (49;66) лет.

Ежегодная частота выявления МГ в течение 4 лет наблюдения была примерно одинаковой с тенденцией к увеличению в 2015-2016 годах (табл.2), однако разница не достигла статистической достоверности ($p > 0,05$).

Таблица 2.

Частота моноклональной гаммапатии среди больных многопрофильного стационара, оцененных по белковому составу крови, за каждый год и в среднем за четыре года наблюдения (2013 - 2016 гг.)

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%)

Учитывая задачу исследования охарактеризовать частоту и нозологические особенности поражений почек, ассоциированных с МГ, нами было отдельно оценено число больных с МГ по отношению к общему количеству больных, находившихся на лечении в нефрологическом отделении в течении 4-х анализируемых лет. Частота выявления МГ среди нефрологических больных составила 3,2% (113/3494), превышая в 2,1 раза средний показатель в целом у терапевтических больных 1,5%.

Распределение больных с выявленной МГ среди отделений ненефрологического профиля было примерно одинаковым (рис.2): среди 174 больных с МГ в целом по стационару она диагностирована у 13(7%) больных гепатологического отделения, у 15(9%) –пульмонологического отделения, у 21(12%) – ревматологического отделения и у 12(7%) – отделения общей терапии (разница статистически не значима, $p > 0,05$). Доля больных с МГ нефрологического отделения составила 113(65%), что значимо выше по сравнению с отделениями ненефрологического профиля вместе взятых – 61(35%). Полученные результаты дали основание анализировать в сравнении две группы больных – ненефрологического профиля в целом (группа 1) и нефрологического профиля (группа 2).

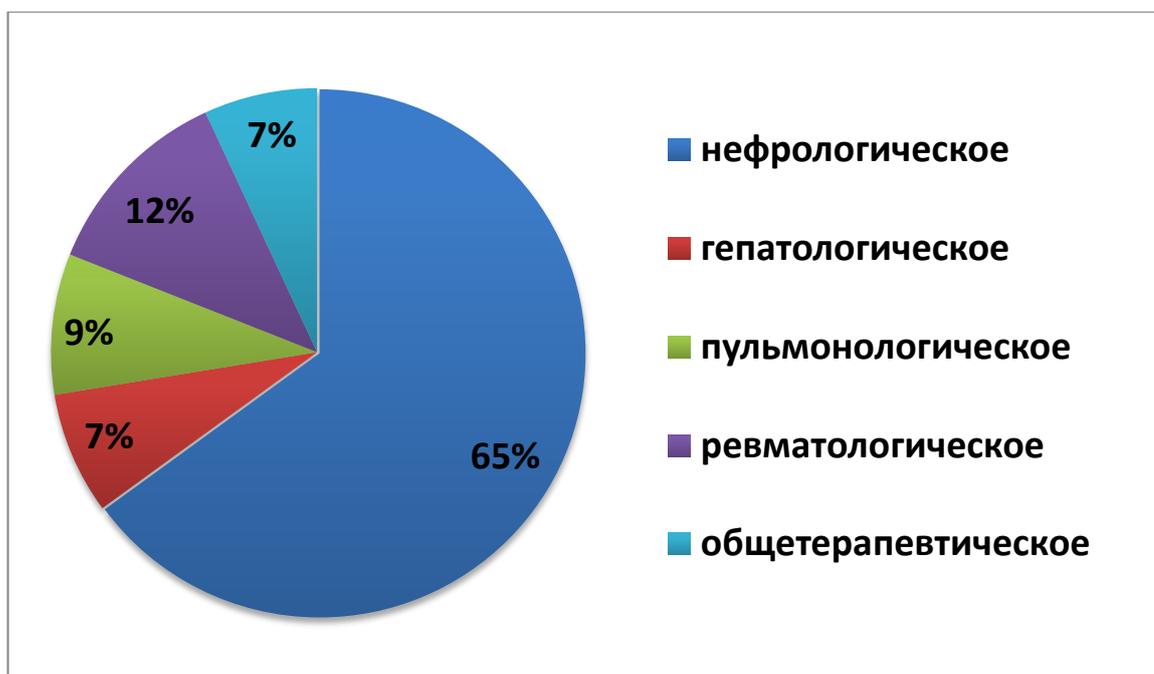


Рисунок 2. Распределение больных с выявленной МГ (n=174) среди разных отделений многопрофильного терапевтического стационара (2013 – 2016гг.).

III. 2. Клиническая оценка моноклональной гаммапатии (МГ), выявленной у больных отделений нефрологического профиля.

Спектр терапевтической патологии у 61 больного отделений нефрологического профиля (группа 1) с выявленной МГ достаточно широк (табл.3). Направительными в терапевтический стационар диагнозами были гипертоническая болезнь (ГБ) (у 13), в том числе с хронической сердечной недостаточностью (у 7); заболевания печени – вирусный гепатит С/цирроз печени (ХГС/ЦП) (у 12), из них с криоглобулинемией (у 3); стеатогепатит (у 1); ревматологические заболевания – гранулематоз с полиангиитом (Вегенера) (у 7); системная склеродермия (у 2); геморрагический васкулит (у 1); ревматоидный артрит (РА) (у 2); системная красная волчанка (СКВ) (у 7); бронхолегочные заболевания – хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) (у 5); хронический бронхит (у 1); бронхиальная астма (у 1); саркоидоз (у 4); другие - васкулопатия (у 1); подагра (у 2); панкреатит (у 2).

**Спектр терапевтической патологии – причины госпитализации в
отделения нефрологического профиля больных с выявленной МГ
(группа 1) .**

Спектр терапевтической патологии	Число больных n=61	Нозологические формы
Сердечно-сосудистые заболевания	13	<ul style="list-style-type: none"> • Артериальная гипертензия (13), в том числе с ХСН у 7
Заболевания печени	13	<ul style="list-style-type: none"> • Хронический вирусный гепатит С/ цирроз печени (12), в том числе с криоглобулинемией у 3 • стеатогепатит (1)
Ревматологические заболевания	19	<ul style="list-style-type: none"> • Гранулематоз с полиангиитом (Вегенера) (7) • системная склеродермия (2) • геморрагический васкулит (1) • ревматоидный артрит (РА) (2) • системная красная волчанка (СКВ) (7)
Бронхолегочные заболевания	11	<ul style="list-style-type: none"> • Обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) (5) • хронический бронхит (ХБ) (1) • бронхиальная астма (БА) (1) • саркоидоз (4)
Прочие	5	<ul style="list-style-type: none"> • Подагра (2) • хронический панкреатит (2) • васкулопатия (1)

Среди 61 больного отделений нефрологического профиля, у кого во время госпитализации выявлена МГ (группа 1), было 25(41%) мужчин и 36(59%) женщин, отношение м/ж =0,69: анализ возрастного состава показал преобладание среди них лиц старше 50 лет – 52(85%), что в 5 раз больше, чем лиц более молодого возраста – 9(15%), средний возраст составил 63(53;73) года (рис.3, табл.4).

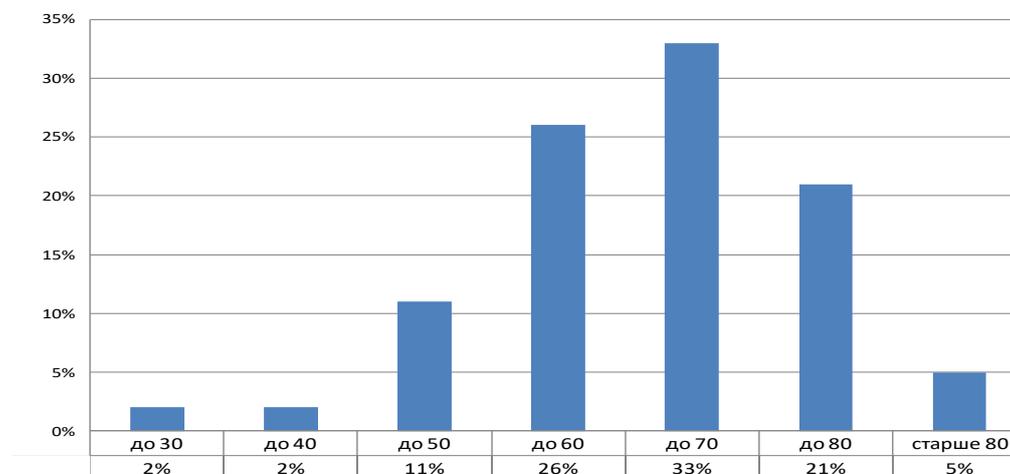


Рисунок 3. Распределение больных отделений нефрологического профиля с выявленной МГ (группа 1) по возрасту (n=61).

Таблица 4.

Соотношение лиц разных возрастных групп среди больных отделений нефрологического профиля с МГ (группа 1) (n=61).

Общее количество пациентов	До 30 n/%	31-40 n/%	41-50 n/%	51-60 n/%	61-70 n/%	71-80 n/%	Старше 80 n/%
61	1 (2%)	1 (2%)	7 (11%)	16 (26%)	20 (33%)	13 (21%)	3 (5%)
	9 (15%)			52 (85%)			

Полученные нами данные по оценке МГ среди больных, госпитализированных в многопрофильный терапевтический стационар с признаками какого-либо терапевтического заболевания, в целом отражают закономерность, отмеченную в популяционных исследованиях [67, 72, 73]. Эти авторы установили преимущественное выявление «асимптоматической» (без клинических признаков гематологической патологии на момент исследования) МГ, обычно малого объема (<30 г/л), обозначенной ими как

моноклональная гаммапатия неопределенного значения – MGUS, среди лиц преимущественно старше 50 лет.

В общей популяции MGUS выявляется примерно у 4,2% людей старше 50 лет, у 5,3% - старше 70 лет, и только у 0,3% - моложе 50 лет; риск прогрессирования в гематологическую В-клеточная опухоль составляет около 1% новых случаев в год, а ее распространенность среди населения значительно превышает частоту ассоциированных с МГ неоплазм вместе взятых [69, 108, 74]. В настоящее время появились все основания считать MGUS не только гематологической, но скорее общетерапевтической проблемой. Так, в крупном исследовании Doyle L.M. et al. (2009) среди 7090 пациентов без анамнеза гематологического заболевания, кому по разным показаниям был проведен электрофорез белков сыворотки, у 3% была диагностирована MGUS и только у 1% из них - лимфоплазмочитарные злокачественные опухоли, при этом у большинства (81%) тесты на МГ назначались не гематологами [46].

III. 2.1. Изменения клинического диагноза у исходно нефрологических больных с выявленной МГ.

У 61 больного группы 1 МГ была выявлена методом электрофореза белков сыворотки крови на основании оценки М-градиента (пика электрофорегаммы).

Среди больных группы 1 (табл. 5) с МГ у 16 в результате дообследования 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 группы 1 подтвержден на основании принятых современных международных рекомендаций (IMWG, 2014г.) с учетом CRAB – критериев, при использовании цитологических, иммунофенотипических, цитогенетических методов исследования в специализированном

гематологическом стационаре («Национальный медицинский исследовательский центр гематологии»). Среди этих 16 больных у 7 зафиксированы высокие индивидуальные величины МГ (64,9; 64,4; 39,9; 30,9; 26, 22,1, 17,5 г/л), в среднем - 30,9(20,4;64,4), у других 9 они были ниже, что отразилось на среднем показателе МГ в этой подгруппе - 7,9 (5,3; 8,9). Еще у 4 больных также выявлены более высокие, чем в среднем по подгруппе, значения МГ – у одного больного с СКВ 40 лет (МГ - 20,7 г/л), у одной больной с геморрагическим васкулитом 18 лет (МГ - 21,4 г/л), у одной с РА 62 лет (МГ - 16 г/л), у одной с хроническим панкреатитом 64 лет (МГ - 16 г/л), что составило в среднем 18,4(16,0;21,1). Связь МГ с заболеванием - причиной госпитализации в многопрофильный терапевтический стационар, в данных 4-х случаях представлялась маловероятной, в то же время наличие у них гематологической опухоли в условиях терапевтического стационара не было подтверждено. Больные направлены в специализированное гематологическое учреждение для более тщательного обследования с предположительным диагнозом лимфопролиферативное заболевание.

У основной части больных нефрологического профиля - в целом у 50 больных - (82%), величина МГ не превышала 15 г/л, то есть отвечала критериям олигосекреторной моноклональной гаммапатии неопределенного значения (MGUS) (Monoclonal Gammopathy of Undetermined Significance) (2014), средний ее уровень составил 5,5(4,3;8,3), что достоверно ниже, чем в подгруппе больных с диагностированными гематологическими секреторирующими опухолями ($p < 0,05$). Среди этих больных у одного в результате обследования в стационаре был диагностирован AL-амилоидоз с преимущественным поражением сердца и у трех с вирусным гепатитом С – криоглобулинемия, у последних больных обнаружение наряду с криоглобулинемией МГ обусловило предположение о развитии у них HCV-ассоциированной В-клеточной лимфомы и обследование по этому поводу в специализированном гематологическом стационаре, где у двух из

них получены данные за В-клеточную неходжкинскую лимфому из маргинальной зоны (В-НХЛ) (табл. 5).

Таблица 5.

**Клиническая оценка МГ, выявленной у больных отделений
нефрологического профиля (группа 1).
(n=61)**

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

С современных позиций больные, охарактеризованные как имеющие MGUS, нуждаются в динамическом наблюдении, учитывая доказанный в эпидемиологических исследованиях факт более высокого чем в общей популяции риска развития среди них множественной миеломы (ММ), макроглобулинемии Вальденстрема (МВ) и других ассоциированных лимфомаклеточных опухолей [72, 102]. При этом риск прогрессирования

в overt B-клеточные лимфоцитарные опухоли не исчезает даже спустя 25-30 лет после диагностики MGUS, поэтому пациенты с выявленной MGUS должны наблюдаться фактически пожизненно (интервал от диагноза до прогрессирования в MM составляет от 1 до 32 лет, в среднем 10,6 года (Kyle R., 1978). Больным рекомендуют проводить клинико-лабораторное обследование через 6 месяцев после инициального диагноза, (вероятность прогрессирования особенно высока в течение первого года) а затем с периодичностью 3-5 лет или ежегодно в зависимости от стратификации риска прогрессирования, включая полный анализ крови, уровень в сыворотке крови кальция, креатинина, сывороточные (или при необходимости мочевые) тесты на МГ [50]. Согласно критериям стратификации риска прогрессирования MGUS в B-лимфоцитарные опухоли, предложенным группой исследователей из клиники Майо, низкий риск (2% в течение 20 лет) оценивается при величине М-протеина в сыворотке ≤ 15 г/л, IgG типе моноклональной интактной МГ, нормальном κ/λ отношении моноклональных FLC; риск оценивают как высокий (27% в течение 20 лет), когда имеется аномальное отношение κ/λ FLC в комбинации с IgM и IgA типами интактной МГ, величине МГ > 15 г/л и обнаружении костных нарушений при МРТ, а также выявлении плазматитов в периферической крови [86, 45].

У больных терапевтического стационара с учетом клинических симптомов проводят исследование на наличие ассоциированных с МГ негематологических заболеваний – AL-амилоидоза (на основании выявления рестриктивной кардиомиопатии, протеинурии нефротического уровня, гепато- и спленомигалии, повышенного уровня в сыворотке NT-pro BNP); аутоиммунной полиневропатии; хронической холодовой агглютининовой болезни и других. Всего в ассоциации с MGUS к настоящему времени описано 130 заболеваний неопухолевого характера – дерматологических, эндокринологических, ревматологических, неврологических и некоторых редких синдромов, у части из них связь с MGUS рассматривается как неслучайная, устойчивая (холодовая агглютининовая болезнь,

криоглобулинемия, аутоиммунная сенсорно-моторная полиневропатия, некоторые поражения почек, синдром Schnitzler, ТЕМPI-синдром – телеангиоэктазия, эритроцитоз, моноклональная гаммапатия, периренальный отек, внутрилегочное шунтирование в сочетании с IgA-нефропатией). Два собственных наблюдения таких редких ассоциированных с МГ синдромов приводим ниже.

Клиническое наблюдение № 1 (синдром Schnitzler).

Пациент И., 55 лет, военный в отставке. В 2008 году впервые отметил появление высыпаний на коже туловища и конечностей по типу крапивницы, без зуда. У пациента постоянно наблюдали высокий уровень общего IgE до 2000 МЕ/мл, в то же время не было указаний на наличие аллергии в анамнезе и уровень специфических IgE к разным аллергенам был в пределах нормы. Больной соблюдал гипоаллергенную диету, принимал антигистаминные препараты, выраженность высыпаний несколько уменьшилась, наметилась тенденция к снижению иммуноглобулина E. Спустя год присоединились боли в области крупных суставов конечностей, оссалгии предплечий, голеней, стали возникать эпизоды фебрильной лихорадки до 39С, отмечался выраженный нейтрофильный лейкоцитоз до 22-26 $\times 10^9$ /л. При обследовании выявлено увеличение периферических, внутригрудных забрюшинных лимфатических узлов. Также обнаружена олигосекреторная продукция моноклонального иммуноглобулина Мк 5,6г/л. При исследовании биопсированного лимфатического узла, трепанбиопсии костного мозга признаков лимфопролиферативного заболевания или солидной опухоли не выявлено.

В 2013г. в невысоком титре (1:160) обнаружены антинуклеарные антитела, с предполагаемым диагнозом системная красная волчанка госпитализирован в клинику им. Е.М.Тареева. Во время госпитализации не выявлено изменений в анализах мочи, нарушений со стороны нервной системы, крови, не отмечено связи обострений крапивницы с инсоляцией. Таким образом, убедительных критериев системной красной волчанки не

выявлено. Нормальный титр антистрептолизина-О позволил отвергнуть стрептодермию. Исключены также инфекции вирусами гепатита, ВИЧ, не найдены криоглобулины. Отсутствие семейного анамнеза и очевидной периодичности в течении лихорадки и крапивницы указывало на низкую вероятность семейных периодических лихорадок, в т.ч. криопиринопатий (синдрома CINCA, Макла-Уэлса), гипериммуноглобулинемии D.

Сочетание рецидивирующей крапивницы, оссалгий, артралгий, лимфаденопатии и выраженного нейтрофильного лейкоцитоза с моноклональной гаммапатией позволило диагностировать синдром Шницлер.

Несмотря на значение моноклональной гаммапатии в развитии синдрома Шницлер, отсутствие тяжелых органных вовлечений дало основания для отказа от применения химиотерапии, направленной на элиминацию патогенного клона В-лимфоцитов. При обследовании обращала на себя внимание активность системного воспаления - титр С-реактивного белка превышал норму в 7 раз. Было назначено лечение сверхвысокими дозами преднизолона, что сопровождалось нормализацией температуры тела. Однако, в течение последующих 5 лет сохранялись крапивница, артралгии, оссалгии, обуславливающие потребность в болеутоляющих и седативных средствах, высокий уровень «С»-реактивного белка, превышающий норму в 10-20 раз, нейтрофильный лейкоцитоз. Отмечалась тенденция к нарастанию М-градиента. При этом при повторной трепанобиопсии признаков озлокачествления В-лимфоцитарной дискразии по-прежнему не выявлено.

Таким образом, представленное наблюдение демонстрирует редкий синдром Шницлер, который был впервые описан Liliane Schnitzler во Франции в 1972г. В настоящее время в литературе приведено около 200 случаев этого заболевания. Сочетание аутовоспаления с моноклональной гаммапатией является наиболее специфичным его проявлением, которое учитывается при проведении дифференциального диагноза. Преимущественная секреция моноклональных иммуноглобулинов Ig-M-

класса в настоящем наблюдении указывает на принадлежность секреторирующего клона к В-лимфоцитарному фенотипу с повышенным риском трансформации в макроглобулинемию Вальденштрёма и В-клеточную неходжкинскую лимфому, менее вероятно развитие множественной миеломы.

В лечении синдрома Шницлер могут быть эффективны ингибиторы интерлейкина-1 или стероиды. Однако, эти препараты способны вызвать лишь временную ремиссию заболевания, т.к. не элиминируют патогенный клон В-лимфоцитов. С целью элиминации клона больному при очередной госпитализации в Клинику в 2016 году рекомендовано присоединить анти-В-лимфоцитарную терапию – анти-CD-20 агент ритуксимаб. При этом с самого начала необходимо применять схемы, отработанные для лечения макроглобулинемии Вальденштрёма, что позволит избежать формирования резистентного к терапии клона В-лимфоцитов.

Клиническое наблюдение № 2 (ТЕМРІ-синдром).

Больной Ж., 48 лет. Из анамнеза известно, что у больного в течение длительного времени персистируют телеангиэктази на коже лица, груди. В 2016 году отметил появление красных безболезненных пятен в области рук, боли в коленных суставах, мелких суставах кистей. В феврале 2017 года - боли в животе, учащенный жидкий стул, впервые повышение АД до 170 и 100 мм.рт.ст. При обследовании по месту жительства: ПУ - 0,62 г/сут, повышение уровня креатинина (164мкмоль/л), гемоглобина (229г/л), эритроцитоз ($7,94 \times 10^{12}/л$), повышение печеночных трансаминаз, общего билирубина, дислипидемия, СРБ 12.58мг/л. Проведено дополнительное обследование для исключения СКВ и системного васкулита (АТ к ДНК, комплемент, АНЦА, АТ к базальной мембране клубочков, АТ к кардиолипину - отрицательно), миелопролиферативного (эритремия) заболеваний (стерильная пункция без патологии), при УЗИ брюшной полости, щитовидной железы, КТ органов брюшной полости патологии не

выявлено. В плевральных полостях определялась жидкость. Проводилась антигипертензивная, антиагрегантная, антикоагулянтная терапия, сеансы эритроцитозфераза №5. В апреле-мае 2017 года госпитализирован в ГКБ г. Санкт-Петербург. В связи с сохраняющимся эритроцитозом проведена трепанобиопсия кости - нормоцеллюлярный костный мозг без признаков миелопролиферативного заболевания. Отмечен высокий уровень эритропоэтина (590 мМЕ/мл - норма 3,5 – 17,6), паратгормона (108пг/мл – 470пг/мл - норма до 88). Проведено генетическое обследование – JAK2V617F – отриц. Выполнена пункционная биопсия почки: морфологически IgA-нефропатия. В июне 2017 года госпитализирован в Эндокринологический научный центр г. Москва - фосфорно-кальциевых нарушений нет, ПТГ 192,9 пг/мл. В августе 2017 года - госпитализация по м/ж в связи с появлением выраженных болей в животе, при обследовании сохранялись признаки почечной недостаточности (креатинин сыворотки 200мкмоль/л), двусторонний гидроторакс, повышенный уровень сывороточного эритропоэтина (750мМЕ/мл), СРБ (189мг/л). По данным УЗДГ сосудов брюшной полости выявлены тромбозы портальной вены, при мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ) также тромбоз селезеночной и воротной вены с ее ветвями, ВВВ. Проводилась инфузионная терапия фрагмином. Переведен в гематологическое отделение. Определен повышенный уровень д-димера 1.95мкг\мл, сывороточный креатинин 125мкмоль\л, сохранялся эритроцитоз ($6,76 \times 10^{12}$ /л), тромбоцитоз (511×10^9 /л). Продолжена терапия гепарином, СЗП №5 (1500мл), гемоэксфузии №7; проведена плевральная пункция, эвакуировано 1600мл жидкости. Проведено генетическое исследование на наличие тромбофилии: определены гетерозиготные мутации MTHFR, PAI-1, фибриногена бетта, гомозиготная - интегрин 2. В октябре 2017 года отмечено нарастание одышки, увеличение объема гидроторакса, в связи с чем установлены постоянные дренажи с обеих сторон (ежедневная эвакуация около 1000мл плевральной жидкости, исследование на микобактерии туберкулеза – трижды

отр.). Госпитализирован в Клинику им Е.М.Тареева в октябре 2017 с диагнозом хронический гломерулонефрит (IgA-нефропатия). Сохранились основные симптомы заболевания (эритроцитоз $7,7 \times 10^{12}/л$, гиперкреатининемия 1,61 мг/дл), без ПУ и изменений в осадке мочи. Вновь проведено широкое иммунологическое, эндокринологическое, коагулогическое исследования. Впервые при иммунохимическом исследовании белкой сыворотки выявлена моноклональная гаммапатия IgG каппа (10,9г/л). Имеющийся у больного симптомокомплекс – распространенные телеангиоэктазии, эритропоэтинзависимый эритроцитоз, моноклональная гаммапатия IgG каппа, полостные отеки (быстронакапливающийся гидроторакс, асцит, паранефральный отек) позволил установить диагноз крайне редкого синдрома TEMPI. Поскольку TEMPI-синдром патогенетически связывают с плазмоклеточной дискразией, то методом лечения этого синдрома считают элиминацию патогенного плазматического клона. По аналогии с лечением миеломной болезни и других плазмоклеточных дискразий, в данном случае рекомендуется назначение бортезомиба (велкейд) в сочетании с дексаметазоном и алкераном. Для проведения лечебной программы больной переведен в Гематологическое отделение Университетской клинической больницы №1 КЦ Сеченовского Университета.

Нами выявлена статистически значимая ($p < 0,05$) связь величины МГ у больных нефрологического профиля с уровнем общего белка, гамма-глобулинов сыворотки крови и величиной СОЭ – прямая, и концентрацией гемоглобина – обратная (рис. 4 а, б; 5 а, б). В то же время достоверных корреляций с уровнем сывороточного Са, который рекомендуют исследовать у больных MGUS для оценки риска прогрессии в гематологические секретирующие опухоли, и С-реактивного белка не выявлено.

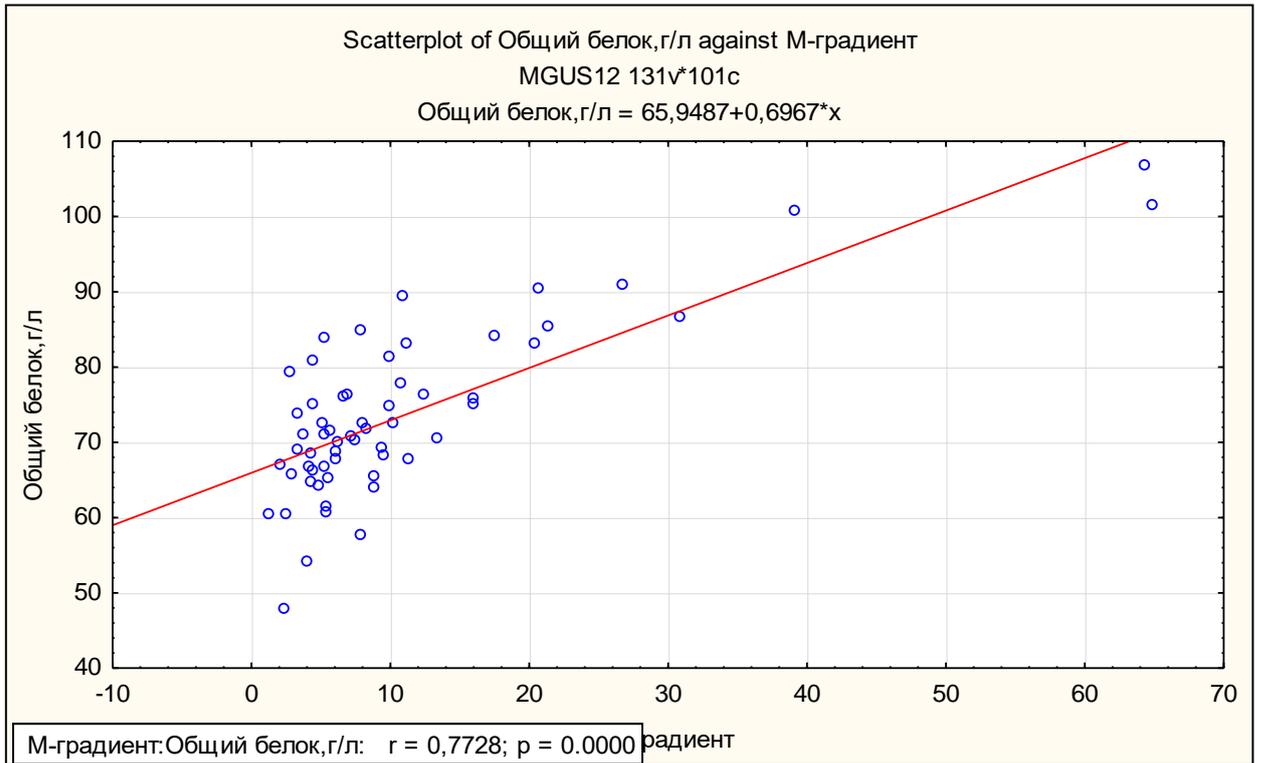


Рисунок 4а. Корреляция между величиной МГ и уровнем общего белка сыворотки крови у больных ненефрологического профиля (n=61).

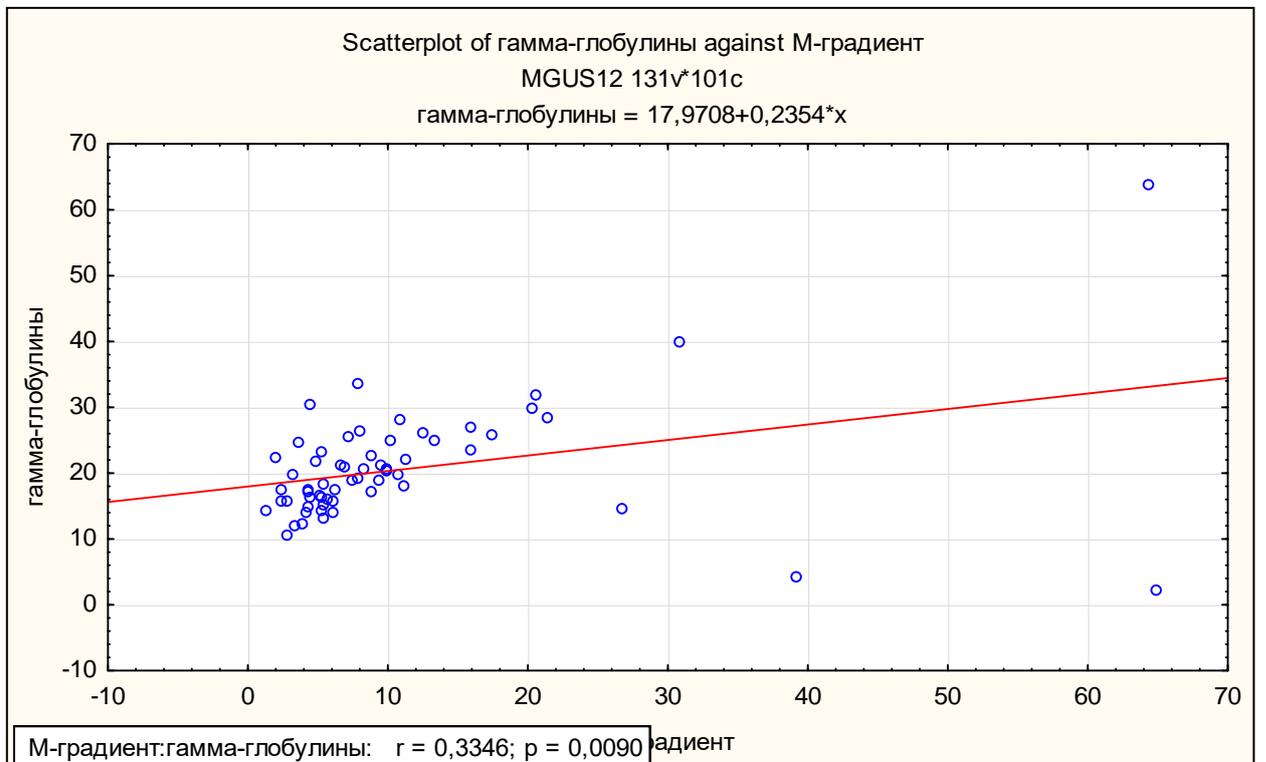


Рисунок 4б. Корреляция между величиной МГ и уровнем гамма-глобулинов сыворотки крови у больных ненефрологического профиля (n=61).

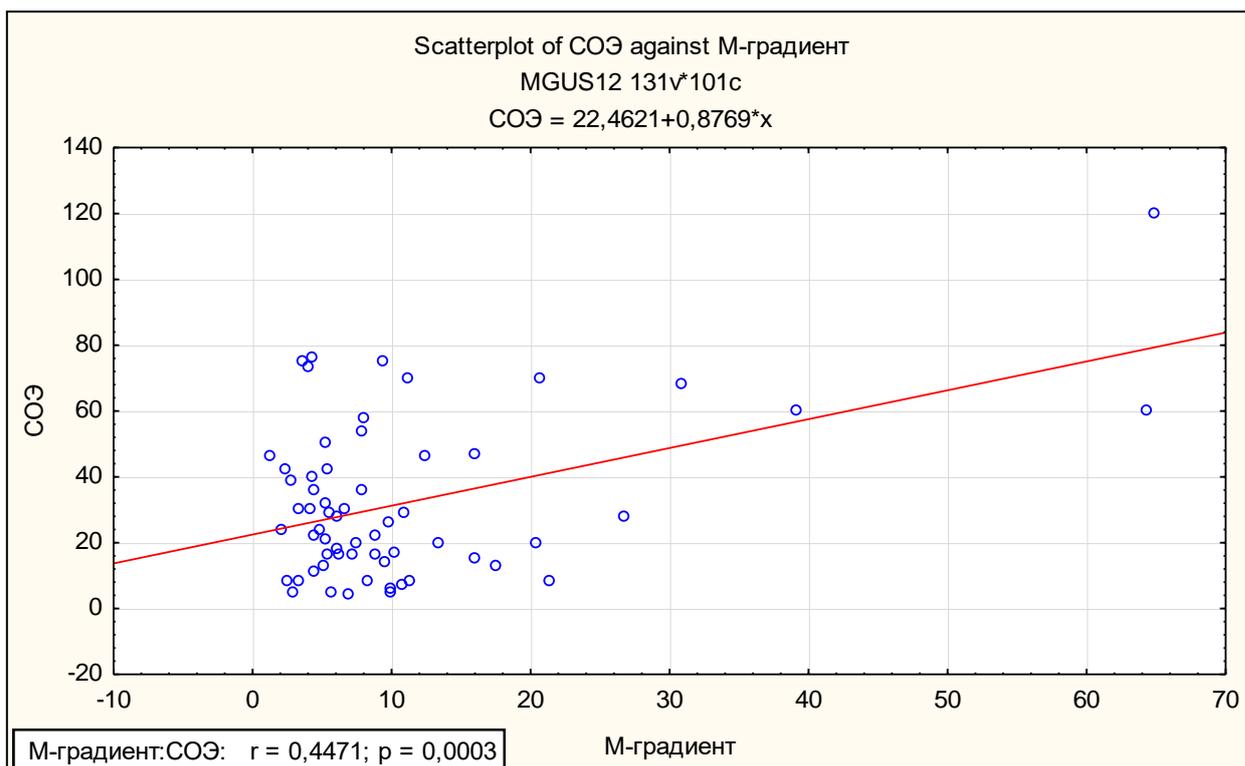


Рисунок 5а. Корреляция между величиной МГ и величиной СОЭ у больных ненефрологического профиля (n=61).

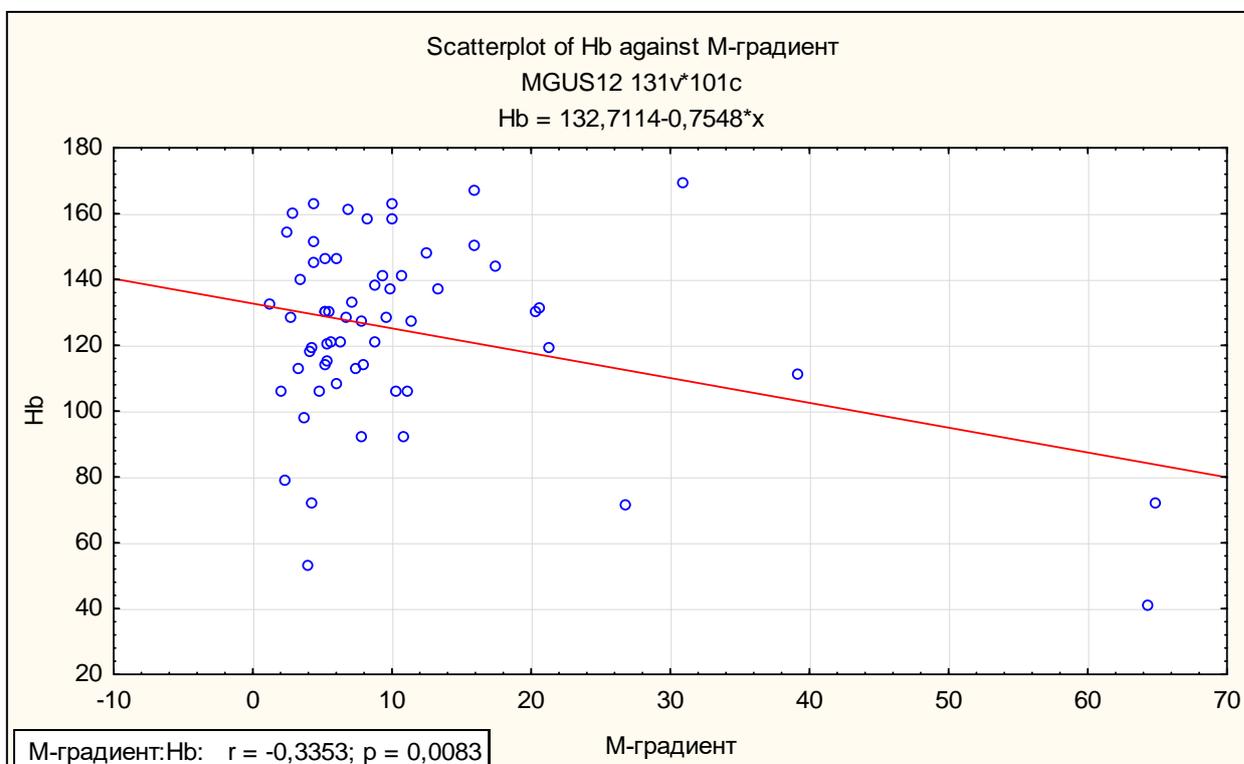


Рисунок 5б. Корреляция между величиной МГ и концентрацией гемоглобина у больных ненефрологического профиля (n=61).

Полученные результаты обосновывают необходимость учитывать эти факторы при определении показаний к проведению скрининга на наличие MGUS . Среди 16 больных с диагностированными секретирующими В-лимфоплазматочными опухолями у одной больной удалось зафиксировать MGUS за 12 лет до клинической манифестации MM.

По современным представлениям MGUS как результат гиперпродукции одного малого клона плазматических клеток или В-лимфоцитов может быть причиной некоторых форм неопухолевого поражения почек вследствие установленного тканевотоксического действия моноклонального белка [80]. Особый интерес в последние годы привлекают ассоциированные с MGUS неопухолевые поражения почек с иммуновоспалительным иммунокомплексным механизмом.

При этом среди больных с неопухолевым поражением почек, ассоциированным с MGUS, также отмечается повышенный риск опухолевой прогрессии. Так, по последним данным Steiner N. et al. (2017) риск трансформации в В-лимфоцитарные опухоли среди почти 3000 пациентов с MGUS в течение первого года после диагноза составил в целом 1% (0,6-1,4), а в группе пациентов, у кого отмечалось кроме того поражение почек – 10% (4-29), что повышает значение улучшения дифференциального диагноза и лечения этой группы поражения почек [98].

III. 3. Частота выявления и клиническая оценка моноклональной гаммапаты (МГ) у больных нефрологического профиля.

Среди 4087 больных, госпитализированных в нефрологическое отделение многопрофильного стационара в течение 4 лет наблюдения (2013-2016 г.г.), моноклональные белки были обнаружены у 113 больных в сыворотке крови (и у части - в моче). Еще у 8 больных ХГН они были выявлены иммуногистохимически только в ткани почки, тогда как в сыворотке крови и/или моче по разным причинам либо совсем не

исследовались (у 4), либо не были определены (у 4) при использовании лишь одного метода электрофореза белков сыворотки из-за его недостаточной чувствительности в определении возможной олигосекреторной MGUS.

Для репрезентативности сравнения в группу больных нефрологического профиля (группа 2) включены только 113 больных с поражением почек, у кого была выявлена и измерена МГ в сыворотке крови.

Среди 113 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 + криоглобулинемический гломерулонефрит), 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 (ММ) с поражением почек – cast-нефропатией (рис.6, табл.5).

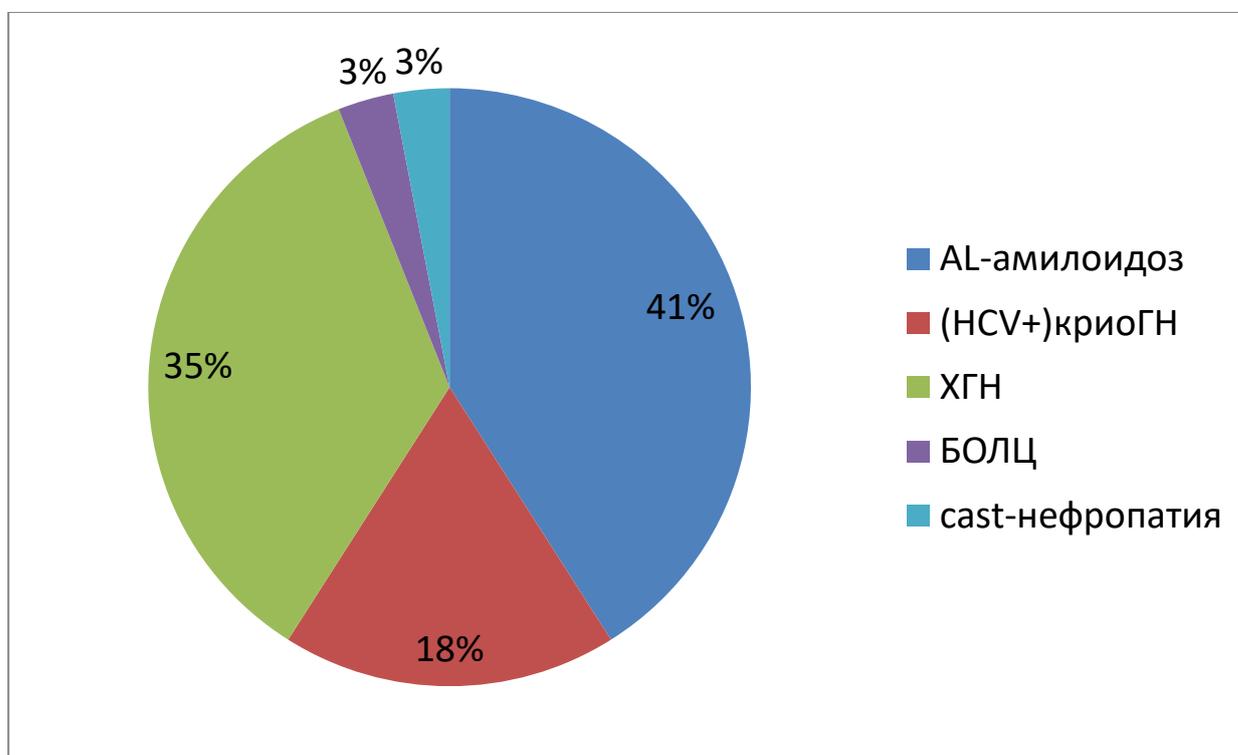


Рисунок 6. Нозологические формы поражения почек у больных нефрологического отделения с МГ.

Таблица 6.

Распределение больных нефрологического отделения в зависимости от нозологической формы поражения почек (n=113).

Число больных (n/%)	AL-амилоидоз	(НСV+) крио-ГН	ХГН	БОЛЦ	cast-нефропатия
113(100%)	46(41%)	20(18%)	40(35%)	4(3,5%)	3(2,5%)

Таким образом, спектор нозологических форм поражения почек, протекающих с МГ, у негематологических больных, которые традиционно госпитализируются в терапевтические стационары, включает первичный системный AL-амилоидоз (большая доля больных AL-амилоидозом в данном наблюдении может быть объяснена научным интересом кафедры и клиники к этой проблеме), криоглобулинемический ГН, как правило НCV-положительный (НСV+), хронический гломерулонефрит (ХГН) значительно реже болезнь отложения легких цепей (БОЛЦ) с поражением почек и в порядке дифференциального диагноза может выявляться cast-нефропатия, как проявление ММ, а также ассоциированная с легкими цепями проксимальная тубулопатия с синдромом Фанкони или без его наличия (в нашем наблюдении эта форма не констатирована).

Патогенетическая связь AL-амилоидоза, криоглобулинемического гломерулонефрита и БОЛЦ с моноклональными белками достаточно хорошо установлена, в то же время роль моноклональных белков в развитии ХГН вследствие их тканевотоксического и иммуновоспалительного влияния на почки стала изучаться лишь в последние годы как одна из новых проблем МГ неопухолевой природы.

Среди 113 нефрологических больных с МГ (группа 2) некоторое преимущество имели лица мужского пола – отношение м/ж = 61/52 (1,2), тогда как среди 61 больных ненефрологического профиля (группа 1) с МГ отношение м/ж было в пользу женщин 25/36 (0,69), но разница не достоверна.

Средний возраст больных нефрологического профиля составил 54 (47;64) года. Так же как и в группе 1 большинство было представлено лицами старше 50 лет - 72(64%) среди 113 больных (в группе 1 - 52 (85%) среди 61 больного) (рис.7, табл.6).

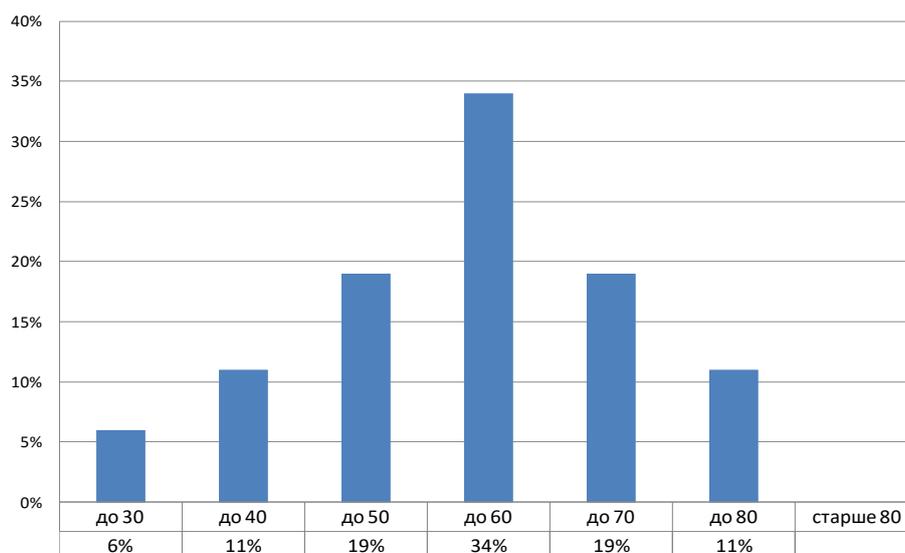


Рисунок 7. Распределение больных нефрологического отделения с МГ (группа 2) по возрасту (n=113).

Таблица 7.

Соотношение лиц в возрасте до 50 лет и старше среди больных нефрологического профиля (группа 2) с МГ (n=113).

Общее количество пациентов	До 30 n/%	31-40 n/%	41-50 n/%	51-60 n/%	61-70 n/%	71-80 n/%	Старше 80 n/%
113	7 (6%)	12 (11%)	22 (19%)	38 (34%)	22 (19%)	12 (11%)	-
	41(36%)			72(64%)			

Однако доля больных моложе 50 лет в группе 2 составила 41(36%) из 113, в сравнении в группе 1 – 9(15%) из 61; к группе 2 принадлежало и большее число молодых больных до 40 лет – 19(17%) из 113, (в группе 1 всего 2 (4%) из 61), как показал анализ в основном за счет больных с ХГН и (HCV+) криоглобулинемическим ГН (табл.7).

Проведенный анализ возрастного состава больных группы 2 с разными формами поражения почек подтвердил в каждой подгруппе общую тенденцию к увеличению риска выявления МГ среди лиц более старшего возраста, как установлено в общей популяции классическими работами Kyle R. et al., 2004, 2007 г. и нашим исследованием когорты общетерапевтических больных (группа 1).

Таблица 8.

**Возрастной диапазон больных с разными нозологическими формами поражения почек (группа 2)
(n=113).**

Нозологические формы поражения почек	n	До 30 n/%	31-40 n/%	41-50 n/%	51-60 n/%	61-70 n/%	71-80 n/%
AL-амилоидоз	46	-	2 (4%)	10 (22%)	13 (28%)	12 (26%)	9 (20%)
		12(26%)			34(74%)		
(HCV+) крио-ГН	20	-	6 (30%)	5 (25%)	6 (30%)	2 (10%)	1 (5%)
		11(55%)			9(45%)		
ХГН	40	5 (12,5%)	6 (15%)	6 (15%)	17 (42,5%)	6 (15%)	-
		17(42,5%)			23(57,5%)		
БОЛЦ	4			2 (50%)	2 (50%)		
		2(50%)			2(50%)		
cast-нефропатия	3			1 (33%)			2 (67%)
		1(33%)			2(67%)		

Эта тенденция особенно четко проявилась в подгруппе больных AL-амилоидозом (табл.7), где основная часть больных – 34(74%) из 46, имела возраст старше 50 лет. В то же время в подгруппах больных ХГН и (НСV+) криоглобулинемическим ГН она была менее выражена за счет увеличения доли более молодых больных до 50-летнего возраста – соответственно – 17(42%) из 40 и 11(55%) из 20 (табл.7).

Менее тесная связь с возрастом больных, при ассоциированных с МГ ХГН и (НСV +) криоглобулинемическом гломерулонефрите может быть объяснена тем, что с современных позиций в генезе этих форм неопухолевого поражения почек с МГ ведущую роль отводят иммуновоспалительному нефропатогенному потенциалу моноклональных белков, а не возрастному фактору [76, 96, 59].

III. 4. Количественная оценка МГ у больных отделений нефрологического (группа 1) и нефрологического (группа 2) профиля (период 2013-2016 гг.)

Сравнение средней величины МГ в двух группах больных многопрофильного терапевтического стационара показала, 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. 8), за счет более высоких индивидуальных показателей у больных группы 1 с установленной впервые ММ и других В-лимфоцитарных опухолей, а также из-за применения в группа 2 методов, способных оценивать низкие значения МГ, влияющие на средний показатель.

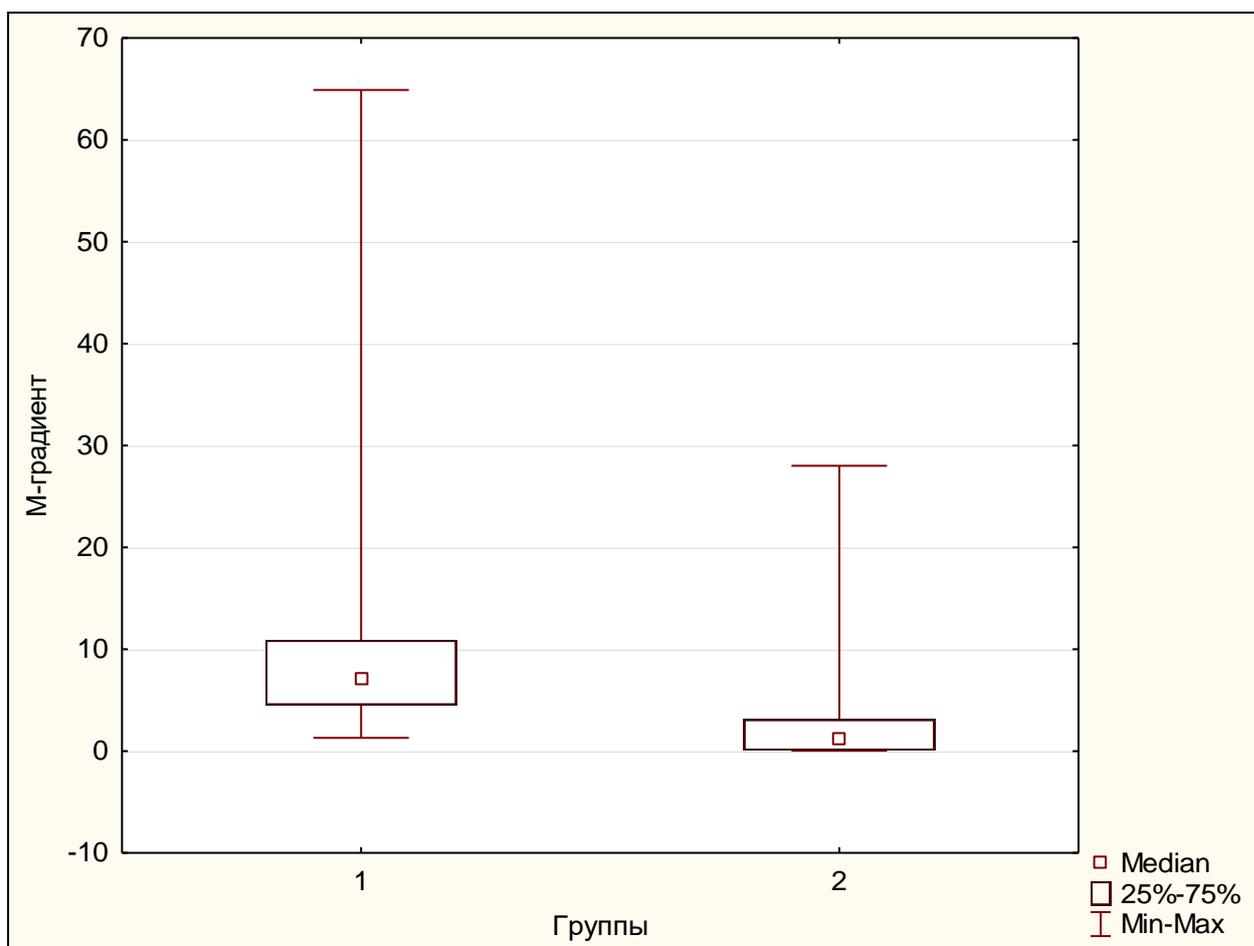


Рисунок 8. Средняя величина МГ в двух группах больных - нефрологического (группа 1) и нефрологического (группа 2) профиля.

При оценке распределения больных в двух группах по величине МГ оказалось (табл.8), что в отличие от группы больных нефрологического профиля (группа 2) в группе больных исходно нефрологического профиля (группа 1) не зафиксированы низкие значения МГ – менее 1 г/л, как можно полагать вследствие применения для исследования МГ в этой группе в основном только одного метода – классического метода электрофореза белков сыворотки, разрешающая способность которого недостаточна для выявления всех вариантов МГ, в том числе отвечающих критериям моноклональной гаммапатии неопределенного значения (MGUS) [62].

Распределение больных нефрологического (группа 1) и нефрологического (группа 2) профиля по величине МГ.

Величина МГ, 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%)

Величина МГ, мг/л	Группа 2 (< 1 г/л) (n=52)
150-30	7(14%)
500-150	10(19%)
1000-500	35(67%)

В то же время в группе 1 чаще, чем в группе 2 были констатированы высокие значения МГ – более 15 г/л у 11 (18%) среди 61 больного (в группе 2 только у 1(1%) среди 113 больных).

При анализе нозологической принадлежности больных группы 1 установлено, что к подгруппе больных с МГ >15 г/л относилась половина из 16 больных с впервые диагностированными в условиях терапевтического стационара гематологическими В-лимфоцитарными опухолевыми заболеваниями (7 с ММ и 1 с В-клеточной неходжкинской лимфомой - (В-НХЛ) (табл. 4 и 8), но также и 3 больных (1 с СКВ, 1 с ревматоидным артритом и 1 с хроническим панкреатитом), у которых связь заболевания, послужившего причиной поступления в терапевтический стационар, с какой-либо секретирующей МГ гематологической опухолью не была подтверждена (эти больные направлены в специализированные гематологические учреждения на дообследование).

У остальных 50 (82%) больных (группа 1), включая и еще 9 других больных с впервые диагностированными В-лимфоцитарными опухолями (6 с ММ, 2 с макроглобулинемией Вальденстрема (MW), 1 с В-клеточной

неходжкинской лимфомой - (В-НХЛ) (табл. 4 и 8), выявлялась МГ меньшей величины – менее 15 г/л, по объему соответствующая моноклональной гаммапатии неопределенного значения – MGUS [80].

По современным представлениям диагноз MGUS помимо обнаружения в сыворотке моноклонального белка малого объема (менее 15 г/л) базируется на отсутствии CRAB-критериев – конечных органных повреждений (гиперкальциемии, почечной недостаточности, анемии, поражения костей), свойственных «overt» неоплазмам – ММ и другим ассоциированным опухолям (IMWG, 2014).

Анализ характера терапевтической патологии у наблюдаемого нами 61 больного группы 1 с МГ, исключая больных с указанными В-лимфоцитарными опухолевыми заболеваниями, не дал основания для предположения о наличии патогенетической связи между ними. Однако обнаружение у больных многопрофильного терапевтического стационара сопутствующей MGUS заслуживает пристального внимания и требует динамического наблюдения, учитывая тот факт, что MGUS, как было доказано двумя независимыми эпидемиологическими исследованиями [72, 102], практически всегда предшествует за несколько лет развитию ММ и других опухолей и у части больных может вызывать неопухолевые поражения органов и тканей, в частности заболевания почек.

Оценка распределения больных нефрологического профиля (группа 2) по величине МГ показала, 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 ненефрологического больного – группы 1), еще 11 (10%) имели величину МГ 5-10 г/л и только у 5 больных определены более высокие значения – 10-15 г/л и более 15 г/л (табл.8).

Однако клиническая картина и результаты морфологического исследования биоптата почки свидетельствовали о наличии у больного МПГН, а не более характерной для ММ «cast-нефропатии».

Среди этих 5 больных в период начальной госпитализации в нефрологическое отделение у 3 больных диагностирован первичный AL-амилоидоз (связь с ММ не была доказана) и у одной больной с высокой МГ (28 г/л) диагностирована СКВ с торпидным течением волчаночного нефрита 5 класса, при этом рассматриваемая в порядке дифференциального диагноза В-НХЛ у нее не была подтверждена. Еще у одного больного величина МГ давала основание для диагноза множественной миеломы (ММ).

Клиническое наблюдение № 3

Больной Д., 55 лет, поступил в нефрологическое отделение клиники с жалобами на головные боли, повышение артериального давления, отеки голеней. Из анамнеза известно, что в возрасте 23 лет больному была выполнена резекция 2/3 желудка в связи с прободной язвой, в возрасте 52 лет – лапароскопическая простатэктомия по поводу злокачественного новообразования предстательной железы, в последующем уровень простатспецифического антигена оставался в пределах нормы. Через год после операции впервые стал отмечать повышение артериального давления до 140/110, в тот же период - эпизод почечной колики с самопроизвольным отхождением камня. Протеинурия (ПУ) составляла 0,38г/л, эритроцитурия (ЭУ) – 2-4 в п.зр., общий белок сыворотки 60г/л, креатинин 95мкмоль/л. Через 3 месяца (март 2015) головные боли усилились, АД 190/110, ПУ – 4,41г/л, ЭУ – 40-90 в п.зр., креатинин сыворотки 162мкмоль/л. Проводилось лечение антигипертензивными средствами. С апреля 2015 появились и стали нарастать отеки ног, протеинурия увеличилась до нефротического уровня (14г/л), сохранялась ЭУ (375 тыс/мл), уровень креатинина повысился до 208,6 мкмоль/л, СКФ снизилась с 62 до 25 мл/мин, калий – 5,9 ммоль/л. При

поступлении в нефрологическое отделение состояние тяжелое – анасарка, полостные отеки, АД 180/120 мм рт.ст., общий белок сыворотки 44-38 г/л, отмечен неопределяемый уровень гемолитической активности комплемента, повышение Д-димера (10,01, норма меньше 0,5 мкг/мл). Проведена биопсия почки, из 11 клубочков 2 склерозированы, в остальных неравномерно утолщена базальная мембрана капилляров, мезангий очагово расширен и склерозирован, сосудистые петли склерозированы с образованием долек, множественных синехий, в просвете капилляров эритроциты, отмечается фибропластическая трансформация тубулоинтерстиция. При иммуногистохимическом исследовании обнаружено поликлональное свечение очагового комковато-линейного характера иммуноглобулинов G, A, M, каппа и лямбда легких цепей, компонентов комплемента C3 и Cq1 на базальной мембране капилляров. Исключалась паранеопластическая природа гломерулонефрита, учитывая опухолевый анамнез, однако данных за рецидив злокачественной опухоли простаты или других органов не получено. При иммунохимическом исследовании крови выявлен моноклональный иммуноглобулин G-каппа 3,6г/л, при исследовании мочи белок Бенс-Джонса-каппа 2,05г/сут. Количество свободных легких цепей иммуноглобулинов сыворотки методом Freelite 3000мг/л (FLC). Обращало на себя внимание также повышение сывороточной концентрации «С»-реактивного белка и бета-2-микроглобулина. Исследование костного мозга, выявившее плазмоцитоз костного мозга 11,8%, наряду с выраженной протеинурией Бенс-Джонса более 1г, в т.ч. высокий уровень FLC, позволили склониться к диагнозу множественной миеломы, несмотря на то, что при обычной рентгенографии костей не выявлено важного критерия миеломы – очагов остеолиза, входящих в критерии CRAB. Очаги остеолизиса были выявлены при использовании более чувствительного метода МРТ. В этом наблюдении тщательный поиск костных деструкций был особенно важен, поскольку у больного выявлена гломерулопатия – МПГН, а не цилиндровая нефропатия, диагностически значимая для миеломы.

Основной диагностической проблемой в этом наблюдении было доказательство связи поражения почек с моноклональной гаммапатией, поскольку при иммуногистохимическом исследовании почечного биоптата обнаружена поликлональная (всех классов) фиксация интактных иммуноглобулинов и легких цепей. В этой связи была проведена в условиях специализированного гематологического стационара повторная биопсия почки и только применение в последующем метода протеомного анализа (выделение иммуноглобулиновых комплексов из ткани почки под контролем микроскопа – микродиссекция с последующей масс-спектрометрией) позволило подтвердить моноклональный характер депозитов иммуноглобулинов в почке больного. Данное наблюдение является убедительным аргументом в пользу иммуновоспалительного потенциала моноклональных белков и их способности вызывать гломерулонефрит. Больному рекомендовано лечение по схеме велкейд-циклофосфан-дексаметазон.

У всех 3 больных группы 2 с cast-нефропатией – характерной формой поражения почек при ММ, которая впервые была диагностирована нами в нефрологическом отделении, МГ по величине соответствовала также MGUS (5,52 г/л, 5,13 г/л, 5,0 г/л), что согласуется с современными международными критериями ММ (IMWG, 2014), допускающими для установления диагноза ММ любого уровня МГ и плазматизации костного мозга при наличии симптомокомплекса CRAB.

У 4 больных с установленной БОЛЦ, как и у большинства больных группы 2 была выявлена МГ малой величины – менее 1 г/л (у 3) и 3,2 г/л (у 1).

Эти результаты подтверждают важное значение исследования нефрологических больных на наличие MGUS, с одной стороны, для уточнения природы ассоциированного с МГ поражения почек – либо выявления среди них секретирующих В-лимфоцитарных неоплазм, либо

неопухолевого поражения почек, с другой – для обоснования и выбора таргетной терапии.

Значение этой проблемы подчеркивается тем, что в 2012 году [76] для обозначения ассоциированных MGUS заболеваний почек был предложен объединяющий термин – моноклональная гаммапатия ренального значения, MGRS.

Введение понятия MGRS было попыткой отграничить от MGUS с его возможным доброкачественным течением вариант с четко установленной направленностью токсического действия моноклональных белков на ткань почки. MGRS объединяет случаи, которые отвечают критериям MGUS, но характеризуются клиническими (протеинурия, почечная недостаточность) и гистохимическими (депозиты моноклональных Ig и их компонентов, или C3-компонентов комплемента) признаками поражения почек, частотой рецидива после трансплантации органа.

Спектр поражения почек, входящих в группу MGRS достаточно широк [96, 97] и включает:

- I. Гломерулопатии с организованными депозитами (А1-амилоидоз, микротубулярный иммунотактоидный гломерулонефрит, ГН) и неорганизованными депозитами (болезнь отложения легких и тяжелых цепей, пролиферативный ГН, чаще МПГН с Ig G3к, C3-ГН и болезнь плотных депозитов, криоглобулинемический ГН при криоглобулинемии I и II типов);
- II. Тубулопатии (ассоциированная с LC, обычно k1 проксимальная тубулопатия с синдромом Фанкони, LC k или λ проксимальная тубулопатия, возможно без синдрома Фанкони, гистиоцитоз с LC-кристаллическими включениями).

Установление связи поражения почек с MGRS имеет важное значение для обоснования и выбора конкретной схемы таргетной терапии, направленной на эрадикацию В-клеточного лимфоцитарного клона,

вырабатывающего моноклональные белки или их фрагменты с нефротоксическим действием [59].

III. 4. 1. Эффективность методов определения МГ у нефрологических больных (группа 2).

Малая величина МГ, установленная у подавляющего большинства (86%) больных нефрологического профиля, подчеркивает необходимость использования для ее определения чувствительных методов, включая метод Freelite [60, 61, 62], с помощью которого возможно выявление минимальной по объему МГ (1г/л) зафиксированной нами у больных нефрологического профиля (группа 2).

Среди 113 нефрологических больных с МГ были отобраны больные, кому МГ установлена при использовании 3-х сывороточных методов исследования – электрофореза белков (ЭФ), иммунофиксации (ИФ) и Freelite, обозначаемых как 3-х компонентная диагностическая скрининговая панель [62].

После исключения больных с cast-нефропатией в нее окончательно вошло 87 больных: 39(45%) - больных с AL-амилоидозом, 16(18%) - с (HCV+) криоглобулинемическим ГН, 28(32%) с ХГН, 4 (4%) с болезнью отложения легких цепей (БОЛЦ). Средняя величина МГ в этой группе составила 1 г/л (0,1; 3,43), то есть по нозологическому составу и преимущественно олигосекреторному характеру МГ эта группа полностью отражала группу 2 в целом.

Нами проведено сравнение в отобранной группе эффективности 3х компонентной 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.

Проведенное сравнение показало, что с помощью классического метода ЭФ белков сыворотки МГ была идентифицирована в целом у 38(44%) среди 87 нефрологических больных с МГ, установленной с помощью 3-х компонентной диагностической скрининговой панели (рис. 9а): у 14 (36%) среди 39 больных с AL- амилоидозом, у 10 (63%) среди 16 больных с (НСV+) криоглобулинемическим ГН, у 12(43%) среди 28 больных ХГН и у 2 (50%) из 4 больных с БОЛЦ.

Результативность выявления МГ после присоединения к ЭФ метода ИФ сыворотки была выше: МГ идентифицирована в целом у 63 (72%) среди 87 больных (рис. 9б): у 26(67%) из 39-с AL-амилоидозом, у 13(81%) из 16 - с (НСV+) криоглобулинемическим ГН, у 22 (72%) из 28 –с ХГН и у 2-х из 4 (50%) – с БОЛЦ.

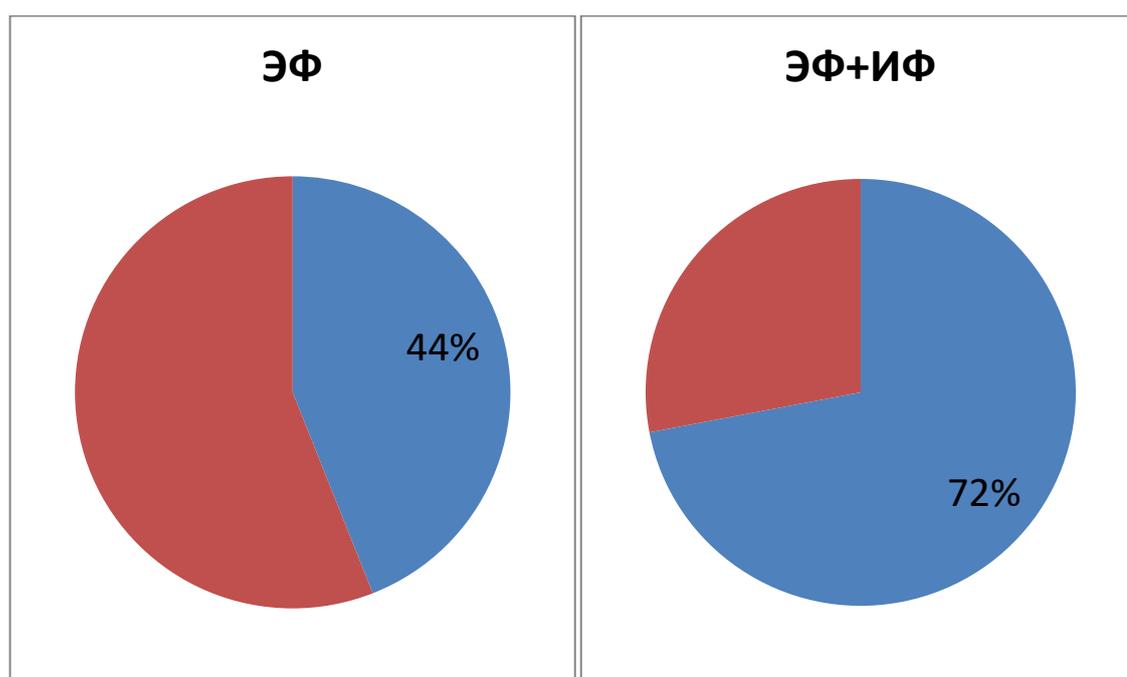


Рис. 9 а и б. Частота выявления МГ при использовании метода ЭФ (а) и комбинации методов ЭФ и ИФ (б) среди 87 нефрологических больных с МГ, установленной с помощью 3-х компонентной диагностической скрининговой панели ЭФ – ИФ – Freelite.

Однако вне чувствительности этих двух традиционных электрофоретических методов исследования сыворотки оказалась значительная часть нефрологических больных с наличием олигосекреторной МГ - 56% при использовании только ЭФ и 28% - при применении комбинации методов ЭФ и ИФ (Рис. 9 а и б).

Это касалось больных всеми исследованными нами нозологическими формами поражения почек неопухолевого природы, в большей степени AL-амилоидоза: среди больных AL-амилоидозом доля больных с невыявленной (пропущенной) МГ оказалась наибольшей (табл.9).

Полученные нами результаты согласуются с данными литературы [62, 44, 43] основанными на изучении большого клинического материала, включающего помимо больных с опухолевыми заболеваниями (ММ и другими), также пациентов с AL-амилоидозом, БОЛЦ, MGUS.

Эти данные свидетельствуют о высокой чувствительности в идентификации МГ комбинации сывороточных методов ЭФ, ИФ с методом определения FLC - Freelite. При чем по мнению авторов, совпадающим с результатами наших исследований, при такой комбинации сывороточных скрининговых методов у больных всеми изученными заболеваниями, кроме AL-амилоидоза, не обязательно применение электрофоретических (ЭФ и ИФ) исследований суточной (24-часовой) мочи ввиду «малой дополнительной чувствительности» этих мочевых тестов в отношении выявления МГ [53, 57].

Однако, в исследовании Palladini G. et al (2009) с фокусом на AL-амилоидоз, среди 115 больных AL-амилоидозом 5(4,3%) больных были пропущены при оценке методами сывороточных ИФ и Freelite, но идентифицированы с помощью мочевого теста ИФ [82]. В работах Katzmann J.A. (2006, 2009) при исключении из диагностической скрининговой панели мочевых методов пропуск пациентов AL-амилоидозом с МГ составил соответственно 0 среди 23 (0%) и 6 среди 581(1,0%) [61, 62]. Эти результаты дали основание в современных рекомендациях (IMWG, 2014 г.)

рекомендовать присоединение к сывороточной 3-х компонентной панели – ЭФ-ИФ-Freelite мочевых электрофоретических методов ЭФ и ИФ главным образом для более полной диагностики AL- амилоидоза. Особенно это важно при λ типе FLC, поскольку было установлено, что среди больных AL-амилоидозом, которые были «пропущены» сывороточными методами, включая Freelite, но идентифицированы с помощью метода ИФ мочи и/или сыворотки большинство экспрессировали λ легкие цепи [62].

Нами также были дополнительно проанализированы у 87 больных с МГ, выявленной с помощью 3-х компонентной панели сывороточных тестов ЭФ - ИФ - Freelite, результативность присоединения мочевых тестов - ЭФ и ИФ (табл.9).

Таблица 10.

Частота невыявленных (пропущенных) нефрологических больных с МГ 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+Free lite сыворотки (n)	ЭФ+ИФ сыворотки (n/%)	ЭФ+ИФ сыворотки и мочи (n/%)
AL-амилоидоз	39	-13 (33%)	-4 (10%)
НСV(+) криоглобулинемический ГН	16	-3 (19%)	-3 (19%)
Хронический гломерулонефрит (ХГН)	28	-6 (21%)	-4 (17%)
Болезнь отложения легких цепей (БОЛЦ)	4	-2 (50%)	0
Всего:	87	-24 (27%)	-11(13%)

Добавление к сывороточным электрофоретическим методам вместо метода Freelite ЭФ и ИФ мочи уменьшило число пропущенных больных с

МГ - 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 панель сывороточных методов - ЭФ-ИФ-Freelite, с ее высокой чувствительностью к определению свободных легких цепей (FLC) - основной составляющей MGUS у больных изученными нами формами неопухолевого поражения почек.

Кроме того из-за высокой реабсорбционной способности тубулярного эпителия почек для FLC возможность их определения в моче снижается, к этому добавляется также неблагоприятное влияние на белки процесса концентрирования мочи с возможностью получения ложноположительных результатов, а также трудность сбора 24-часовой мочи параллельно сыворотке (то есть одновременного получения пары образцов) [56].

В целом проведенный нами анализ подтверждает отмеченный и другими исследованиями [103] вывод, что добавление к традиционным методам оценки МГ с помощью ЭФ и ИФ метода определения FLC – «Freelite», расширяет возможности распознавания МГ, особенно малого объема (MGUS) и должен быть введен в алгоритм обследования больных с заболеванием почек.

Это важно и с точки зрения установленной в настоящее время роли FLC в патогенезе ассоциированных с МГ форм поражения почек неопухолевой, в том числе иммуновоспалительной природы.

Так, согласно данным литературы, примерно у 1/5 (19%) пациентов с MGUS обнаруживают только моноклональные FLC [45], из них у четверти (26%) диагностируют почечную болезнь [84].

Моноклональные белки при ассоциированных с МГ заболеваниях неопухолевой природы, в том числе болезнях почек, продуцируется предположительно малым клоном клеток В-лимфоцитарной линии, чаще плазматических, и могут быть представлены интактными иммуноглобулинами (mIg), часто в сочетании с FLC, или изолированно

только FLC (либо κ , либо λ) и, редко, тяжелыми цепями Ig в ассоциации с FLC или изолированно [59].

III.4.2. Характеристика МГ у нефрологических больных по составу моноклональных белков.

Нами проведена оценка состава МГ у 87 больных с разными нозологическими формами поражения почек (табл. 10) и частоты выявления среди них MGUS, состоящей только из mFLC, как возможного нефротоксического варианта МГ у нефрологических больных, госпитализирующихся в терапевтические стационары.

Таблица 11.

Характеристика МГ, выявленной с помощью трехкомпонентной сывороточной панели методов (ЭФ+ИФ+Freelite), по составу моноклональных белков у больных нефрологического профиля (n=87).

Нозологические формы поражения почек	Только интактные моноклональные Ig (mIg) (n/%)	mIg + моноклональные FLC (m FLC) (n/%)	Только mFLC (n/%)
AL-амилоидоз (n=39)	2 (5%)	16 (41%)	21 (54%)
НСV(+) криоглобулин-емический ГН (n=16)	4 (25%)	9 (56%)	3 (19%)
Хронический гломерулонефрит (ХГН) (n=28)	4 (14%)	10 (36%)	14 (50%)
Болезнь отложения легких цепей (БОЛЦ) (n=4)	0	2 (50%)	2 (50%)
Всего (n=87)	10 (11,5%)	37 (42,5%)	40 (46%)

Как свидетельствуют результаты исследования (таб.10 и 11), среди 87 больных нефрологического профиля с МГ лишь у - 10 (11,5%) она была представлена только интактными моноклональными Ig с одним типом легких цепей – либо κ , либо λ . Наиболее часто - у 25% больных, интактная моноклональная гаммапатия, представленная IgM κ -типа, наблюдалась нами у больных с (HCV+) криоглобулинемическим ГН. Это соответствует современным представлениям об ассоциированном с HCV-инфекцией криоглобулинемическом васкулите, в том числе с поражением почек, как о смешенной криоглобулинемии II типа по J.C. Brouet с наличием моноклонального компонента IgM κ ревматоидного фактора (РФ), представляющего собой анти-HCV IgG (Ferry C., 2016).

Таблица 12.

Спектр моноклональных белков у нефрологических больных (группа 2) с МГ, выявленной с помощью трехкомпонентной сывороточной панели методов (ЭФ+ИФ+Freelite) (n=87).

Формы поражения почек	Только интактные моноклональные Ig (mIg)		mIg + моноклональные FLC (m FLC)		Только mFLC	
AL-амилоидоз (n=39)	G λ , 1 Ak, 1	2 (5%)	G λ + λ , 3 A λ + λ , 7 G κ + κ , 6	16 (41%)	λ , 14 κ , 7	21 (54%)
HCV(+) криоГН (n=16)	M κ , 4	4 (25%)	M κ + κ , 8 G κ + κ , 1	9 (56%)	κ , 2 λ , 1	3 (19%)
Хронический гломерулонефрит (ХГН) (n=28)	G κ , 1 Ak, 1 G λ , 2	4 (14%)	G κ + κ , 5 Ak+ κ , 1 M κ + κ , 2 G λ + λ , 2	10 (36%)	κ , 10 λ , 4	14 (50%)
БОЛЦ (n=4)			G κ + κ , 1 G λ + λ , 1	2 (50%)	κ , 1 λ , 1	2 (50%)

У 37 (42,5%) больных с МГ группы 2 выявлена комбинация интактных mIgM, mIgG или mIgA - типов МГ с наличием моноклональных FLC (mFLC), оцененных на основании измененного отношения к/λ.

Клиническое наблюдение № 4

Больная С., 68 лет, поступила в нефрологическое отделение Клиники в октябре 2017 года с жалобами на отеки лица и нижних конечностей, повышение АД. Из анамнеза заболевания: с октября 2016 года впервые стала отмечать повышение АД до 170 и 90 мм рт.ст., с марта 2017 года отеки нижних конечностей, лица, пенистость мочи, выраженная головная боль, слабость. В апреле 2017 года во время мед. комиссии была выявлена протеинурия, лейкоцитурия, анемия в связи с чем, в мае 2017 года была госпитализирована в нефрологическое отделение по месту жительства в г. Тольятти. При обследовании: СПУ – 3.4 г, ПУ – 1.3 г/л, эритроциты в осадке мочи – сплошь, гемоглобин - 92 г/л, СОЭ – 30 мм/ч, общий белок сыворотки крови – 57 г/л, альбумин – 59 г/л, креатинин – 176 мкмоль/л. 16.05.2017 года проведена пункционная биопсия почки. Светооптическое исследование выполнено с использованием гематоксилин – эозина, PAS – реакции, трихрома по Массону, импрегнации солями серебра по Джонсу. В материале нефробиопсии 74 клубочка (СМ - 53, ИФ - 21), из них полностью склерозированы 10 (14%) клубочков (СМ - 4, ИФ - 6). Клубочки увеличены, с выраженным утолщением капиллярной стенки; дольчатого вида за счет диффузного узловатого значительного расширения мезангиального пространства за счет внеклеточного матрикса и его выраженной гиперклеточности; с диффузной выраженной эндокапиллярной гиперклеточностью, представленной преимущественно крупными мононуклеарами с примесью нейтрофильных лейкоцитов, без признаков кариорексиса и формирования полулуния. ГБМ равномерно импрегнирована солями серебра: с диффузным выраженным удвоением

контура: пространство между контурами выполнено мононуклеарами. При окраске трихромом по Массону – субэндотелиальные фуксинофильные депозиты; с протрузией в просвете капилляров клубочков и формированием многочисленных крупных облитерирующих «псевдотромбов». В 34 (46%) клубочках – сегментарный склероз с «пенистыми» клетками в просветах канальцев многочисленные эритроцитарные сладжированные цилиндры и единичные цилиндры, представленные патологическим белком. В интерстиции умеренный отек. Признаков атрофии канальцев и интерстициального фиброза в представленном материале нет. Стенки артериол незначительно утолщены за счет гипертрофии мышечного слоя. Стенки артерий мелкого и среднего калибров без патологических изменений. Иммунофлюоресцентное исследование: выполнено на криостатных срезах прямым методом с использованием FITC – конъюгированных антител к человеческим IgA, IgG, IgM, C1q, C3, легких цепей kappa и lambda. В мезангиальном и субэндотелиальном пространствах клубочков: диффузная массивная крупногранулярная сливная экспрессия IgM 4+, kappa 4+; диффузная гранулярная экспрессия IgG 2- 3 +, сегментарная мелкогранулярная экспрессия C3 1+ и lambda 1+. В «псевдотромбах» капилляров клубочков экспрессия IgM 4+, kappa 4+, IgG 3+, lambda 2+. Заключение: гистологическая картина диффузного пролиферативного гломерулонефрита с подавляющей экспрессией IgM/kappa и формированием световой гистоструктуры «МПГН». Был диагностирован Хронический гломерулонефрит (морфологически МПГН). ХБП С3б. И рекомендован прием преднизолона per os в дозе 60 мг, антигипертензивная терапия. Через неделю приема пациентка самостоятельно отменила ГСК по схеме в связи с плохой переносимостью. В июне 2017 года госпитализирована в гематологическое отделение - выявлен М-градиент Мк – 2.8 г/л, в моче белок Бенс – Джонса не обнаружен. Миелоидный росток: размеры в пределах нормы, лимфоцитов – 16.2%. Плазматические клетки составляют – 1.4%. Эритроцитарный росток в пределах нормы, количество мегакариоцитов -

умеренное, отшнуровка тромбоцитов активная. При рентгенографии костей таза костно–деструктивных изменений не выявлено. Была вновь рекомендована терапия ГКС в дозе 15 мг в сутки. 11.08.2017 г выполнена трепанобиопсия – заключение: морфологическая картина характеризуется вторичным изменением гемопоэза.

В октябре 2017 года госпитализирована в клинику им. Е.М. Тареева в связи с отеками нижних конечностей, лица, неконтролируемой артериальной гипертензией (эпизоды повышения АД до 220 и 100 мм рт. ст.). При обследовании СПУ -4,2 г/сут, ЭУ 25-30 в п/з, креатинин 1,38 мг/дл, мочевиная кислота 435 мкмоль/л, общий белок 49,0 г/л, альбумин 26,7 г/л, холестерин 8,37ммоль/л, РФ 3900 МЕ/мл, криоглобулины (4+). Учитывая быстро развивающуюся клиническую картину тяжелого почечного поражения (с марта 2017 года): формирование остронефритического синдрома (АГ, почечная недостаточность, гематурия, анемия), позднее - нефротический синдром (ПУ больше 4г/сут), в сочетании с высокой концентрацией криоглобулинов(4+) и РФ более 3000 (около 200 N), без маркеров вирусов гепатитов был сформулирован клинический диагноз: ХГН с нефротическим и остронефритическим синдромами (морфологически мембрано – пролиферативный ГН с подавляющей экспрессией IgM каппа и формированием световой гистоструктуры «МППН», с выраженной мезангиальной и эндокапиллярной гиперклеточностью, с полным (14%) и вторичным сегментарным (46%) гломерулосклерозом, без полулуний с тубулоинтерстициальным фиброзом и артериолосклерозом), кожи (резидуальные изменения от пурпуры), ассоциированные с моноклональной гаммапатией и криоглобулинемией II типа, что делало патогенетически обоснованным лечение с применением ритуксимаба, ЦФА и других алкилирующих средств, а также дексаметозона или ПЗ. Объем и выбор полихимиотерапии были обусловлены тяжелым поражением почек и необходимостью препятствовать формированию резистентного клона лимфоцитов. Сделано заключение, что, несмотря на отсутствие клинических

критериев макроглобулинемии Вальдентстрема, эффективность лечения нефрита возможна только при применении схем – ритуксимаб+велкейд+дексаметозон или, что менее предпочтительно, – ритуксимаб+ЦФА+дексаметозон. Проведена «пульс» – терапия ГКС в дозе 1250 мг в/в капельно за три дня с дальнейшим присоединением ПЗ per os в дозе 30 мг. Дальнейшее лечение по схеме ритуксимаб (мабтера или ацеллбия по 500 мг 1 раз в неделю №4 в/в кап. с премедикацией ПЗ 125 – 250 мг в/в капельно (с повтором через полгода), затем через 2 месяца присоединить велкейд 2 мг (1, 5, 8, 11 дни цикла в сочетании с дексаметозоном 20 мг в дни приема велкейда. С 28.11.17 по 12.01.18 повторная госпитализация в Клинику. В результате проводимой иммуносупрессивной терапии (ГКС, в том числе в сверхвысоких дозах, инфузии ритуксимаба суммарно 2г) достигнута ремиссия нефротического синдрома (ПУ – 0,37 г/л, альбумин сыворотки 33,1 г/л), улучшилась функция почек (уровень креатинина 0,94 мг/дл. Было решено, оценив состояние моноклональной гаммапатии, степени подавления В-лимфоцитов и почечные показатели на протяжении следующих 2-3 месяцев, обсудить 2 возможные тактики ведения: бортезомиб содержание схемы или монотерапия ритуксимабом. Следующая госпитализация в Клинику в марте-апреле 2018 года. Констатировано отсутствие нефротического синдрома (ПУ 0,144 г/л, альбумин сыворотки 38,9 г/л), уровень креатинина 93,7 мкмоль/л, отмечено снижение уровня парапротеина Мк (с 2,8 до 2,0 г/л). Учитывая сохранение М-градиента иммуносупрессивная терапия была видоизменена – начато лечение бортезомибом и дексаметазоном ежемесячно в сопровождении НМГ.

Почти у половины – 40(46%) больных обнаружены только mFLC - аномальное отношение к /λ. Частота выявления только mFLC у больных с олигосекреторной по объему MGUS (более убедительным ее наличие считают, если концентрация вовлеченной моноклональной κ или λ FLC в сыворотке крови превышает 100мг/л к моменту диагностики, - [44, 87] была

примерно одинаковой в подгруппах больных с AL-амилоидозом, ХГН и БОЛЦ ($p > 0,05$). Лишь в подгруппе больных с (HCV+) криоглобулинемическим ГН она была достоверно ниже (19%) из-за преимущественного выявления среди них интактной МГ IgMκ или ее сочетания с аномальным FLC- отношением (у 81%).

Выявленная нами большая частота ассоциации поражения почек с МГ, состоящей из изолированных моноклональных FLC (только mFLC - МГ), 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* [56, 84].

Проведенный нами дополнительный анализ показал (табл. 12), что имеются нозологические различия MGUS у больных с поражениями почек по спектру составляющих ее моноклональных белков.

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

При AL-амилоидозе и ХГН выявляются интактные mIg преимущественно не IgM изотипа: при AL-амилоидозе mIgG у 10 и mIgA у остальных 8 среди 18 больных; при ХГН - mIgG у 10 и mIgA у 2 среди 14 больных). Однако при этом среди больных AL-амилоидозом преобладал в составе интактных mIg и изолированно выявленных FLC λ-изотип (отношение $\kappa : \lambda = 0,56 : 1$), в то же время при ХГН – κ-изотип (отношение $\kappa : \lambda = 2,5 : 1$).

При БОЛЦ выявлялись mIgG (у 2 среди 4 больных) в сочетании с FLC или только FLC (у 2) с наличием в их составе κ или λ (отношение $\kappa : \lambda = 1:1$).

Таблица 13.

Нозологические различия в составе моноклональных белков у больных нефрологического профиля с МГ (n=87).

Нозологические формы поражения почек	IgM (n/%)	не IgM		LC в составе mIg и FLC	
		IgG (n/%)	IgA (n/%)	κ (n/%)	λ (n/%)
AL-амилоидоз (n=39)	0 -	10 (26%)	8 (21%)	14 (36%)	25 (64%)
НСV(+) криоглобулинемический ГН (n=16)	12 (75%)	1 (6%)	0 -	15 (94%)	1 (6%)
Хронический гломерулонефрит (ХГН) (n=28)	2 (7%)	10 (36%)	2 (7%)	20 (71%)	8 (29%)
Болезнь отложения легких цепей (БОЛЦ) (n=4)	0 -	2 (50%)	0 -	2 (50%)	2 (50%)
Всего (n=87)	14 (16%)	23 (26%)	10 (12%)	51 (59%)	36 (41%)

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: при AL-амилоидозе FLC λ VI (выявляются у 41% больных), при БОЛЦ – FLC κI и κIV (обнаруживаются у 60% больных) [47, 59, 13], в нашем наблюдении соответственно у 64% и 50% больных.

Установлено, что при мембрано-пролиферативном гломерулонефрите (МППГН) патогенетическое значение могут иметь димерные моноклональные LC λ-типа, действующие как мини аутоантитела против комплементарного фактора H [79, 58, 37]. При мембранозной нефропатии поражение может

быть вызвано моноклональными IgG3к, направленными против рецепторов к фосфолипазе A₂ [59].

Считают, что вовлекаются и другие механизмы, кроме антительной активности mIg, например через секрецию различных биологических факторов.

Так, при POEMS-синдроме (полинейропатия, органомегалия, эндокринопатия, моноклональная гаммапатия и поражение кожи) может развиваться почечная эндотелиальная дисфункция и TMA в результате секреции васкулярного эндотелиального фактора роста – VEGF [91].

Образование реактивных кислородных радикалов при катаболизме mLC способно стимулировать продукцию моноцитарного хемотаксического протеина – 1 (MCP-1), который рассматривается как потенциальный участник опосредованного mLC повреждения [101, 59].

Эндоцитоз LC проксимальными тубулярными клетками почек человека индуцирует освобождение провоспалительных цитокинов IL-6, IL-8, MCP-1 через активацию нуклеарного фактора κB (NF-κB), вызывая при гиперпродукции LC повреждения интерстиция и фиброз [37, 97, 39, 104].

При (HCV+) - ассоциированном криоглобулинемическом ГН – патогенез поражения почек объясняют наличием в антиген-связывающей части моноклонального компонента криоглобулинов II типа так называемого перекрестного идиотипа, (WA-кросс идиотипа) обладающего способностью связываться с фибронектином мезангиального матрикса клубочков почек [65].

С современных позиций формирование амилоидных фибрилл в почке представляют следующим образом: амилоидогенные LC взаимодействуют с соответствующими рецепторами на поверхности мезангиальных клеток, что ведет к активации внутриклеточной сигнальной системы, результатом чего служит изменение фенотипа мезангиальной клетки на макрофагоподобный (клетка приобретает маркер CD-68). В лизосомах этих клеток происходит изменение (неполное переваривание) моноклонального белка с образованием

фибрилл, которые затем экстрадируются в экстрацеллюлярный матрикс в виде амилоидных депозитов. Этому способствует параллельно происходящее снижение процессов синтеза компонентов экстрацеллюлярного матрикса с повышением его деградации усиленно экспрессирующимися матриксными металлопротеиназами (ММР) и депрессия продукции трансформирующего фактора роста β (TGF- β) [31, 64,59].

В противоположность AL-амилоидозу при БОЛЦ гломерулопатические LC после взаимодействия со своими поверхностными рецепторами на мезангиальных клетках деградируют в ранних эндосомах с приобретением мезангиальными клетками миофибробластического фенотипа (маркер α -ГМА), что ведет к прогрессирующей продукции компонента экстрацеллюлярного матрикса (ЭЦМ), через усиление синтеза TGF- β при одновременном ингибировании ММР-7 и ММР-3 [31, 99, 89]. Клинически это проявляется нодулярным PAS-позитивным гломерулосклерозом (Конго-негативным) и отложением такого же материала вдоль тубулярной базальной мембраны (ТВМ).

Возможная неслучайная ассоциация с MGUS (главным образом олигосекреторной, как в нашем наблюдении) ХГН стала новой активно обсуждаемой в мире нефрологической проблемой. Полагают, что MGUS может вести к иммунному воспалению в почках прямым механизмом через отложение в клубочках моноклональных белков с активацией классического и терминального путей комплемента (иногда без обнаружения в сыворотке соответствующего типа моноклонального белка), или непрямым механизмом – путем дисрегуляции моноклональными белками альтернативного пути комплемента с отложением только C3 и C5b-9 в клубочках без депозитов моноклональных Ig и их фрагментов, причем при первом и втором механизмах в основе лежит, как правило мезангиокапиллярный ГН/мембрано-пролиферативный ГН – МКГН/МПГН [36, 95, 105].

III.4.3. Иммуногистохимическая картина биоптатов почки у больных ХГН с выявленной МГ.

Среди 28 больных ХГН с МГ диагноз ГН был подтвержден прижизненной биопсии почки у 20(71%), из них у 10 выявлен при световой микроскопии мембранопролиферативный ГН (МППГН), у 4 - мембранозный ГН (МГН), у 2 - фокально-сегментарный гломерулосклероз (ФСГС), у 4 – минимальные мезангиальные изменения (табл. 13).

О связи ГН с МГ 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 МГ (табл.14).

Таблица 14.

Морфологические варианты ХГН, ассоциированные с МГ.

Выявленные морфологические варианты ГН с МГ	(n=20)
мембранопрлиферативный ГН (МППГН)	10
фокально-сегментарный гломерулосклероз (ФСГС)	2
мембранозный ГН (МГН)	4
минимальные мезангиальные изменения	4

**Результаты иммунофлюоресцентного исследования нефробиоптатов
больных ХГН с МГ (n=20).**

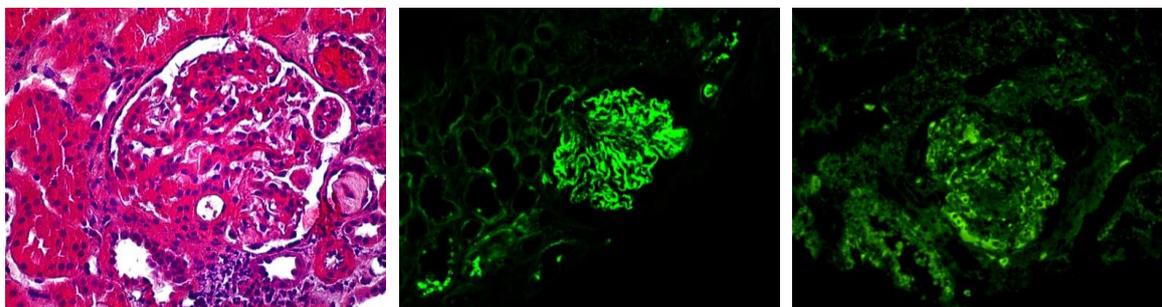
Иммунофлюоресценция биоптатов почек у больных ГН с МГ	n	n (%)
Депозиты mIg	7	11(55%)
Ig Gκ	2	
Ig Gλ	2	
Ig Mκ	1	
Ig Mλ	2	
Депозиты только LC	3	
κ	2	
λ	1	
Депозиты С3 без депозитов моноклональных белков	1	
Неоднозначный результат	4	
Поликлональные депозиты	5	5(25%)

Депозиты, обнаруженные в 7 биоптатах состояли из интактных моноклональных иммуноглобулинов (mIg) с одним типом легких цепей – Ig G κ (2), Ig G λ (2), Ig M κ (1), Ig M λ (2) , в 3 – только моноклональных легких цепей κ -типа (2) и λ -типа (1).

Мембранопрлиферативный ГН.

Больной Р., 66 лет: ХГН (МПГН), ХБП 3 ст.;

(НС, ЭУ, в сыворотке IgG κ , κ). Рис. 10.



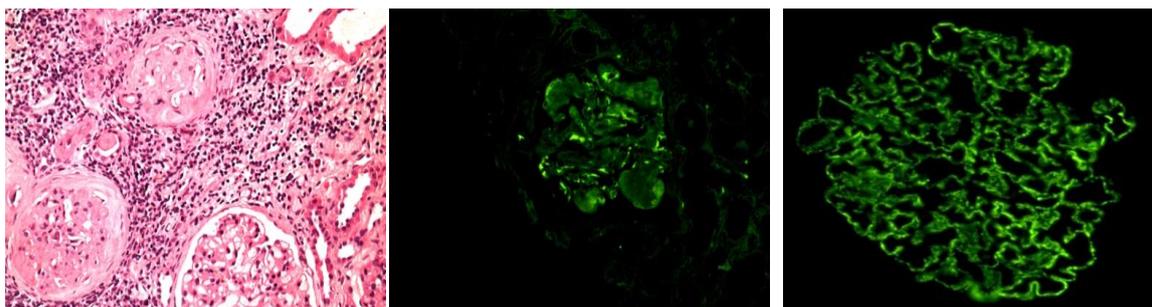
1. Диффузное утолщение БМК, расширение мезангия, склероз сосудистых петель. Окраска гематоксилином и эозином. $\times 400$.

2. Фиксация IgG на БМК, ТБМ и стенок сосудов. $\times 400$.
3. Фиксация каппа цепей на БМК. $\times 400$.

Фокально-сегментарный гломерулярный гиалиноз/склероз.

Больной Ш., 55 лет: ХГН (ФСГС), ХБП 3ст.

(НС, ЭУ, АГ, в сыворотке λ). Рис. 11.

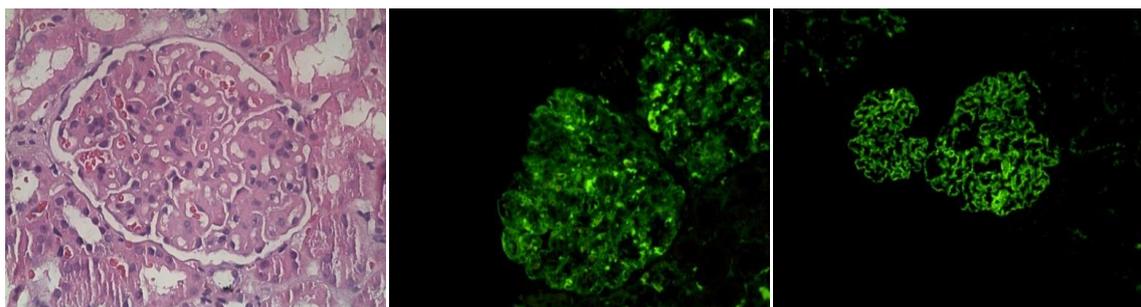


1. Диффузное утолщение БМК. Окраска гематоксилином и эозином. $\times 400$.
2. Фиксация IgM в отдельных сосудистых петлях клубочках. $\times 200$.
3. Фиксация лямбда цепей на БМК и мезангии. $\times 400$.

Мембранозная гломерулопатия.

Больной Ц, 51.: ХГН (Мембранозная нефропатия), ХБП 3 ст;

(НС, ЭУ, АГ, в сыворотке IgG λ , λ). Рис. 12.

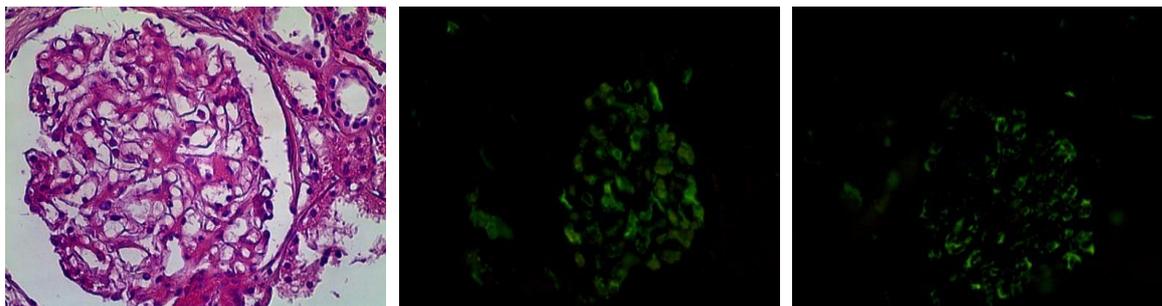


1. Диффузное утолщение БМК. Окраска гематоксилином и эозином. $\times 400$.
2. Фиксация IgG на БМК, ТБМ и стенок сосудов. $\times 400$.
3. Фиксация лямбда диффузного гранулярного характера на БМК. $\times 200$.

Минимальные мезангиальные изменения.

Больной Ф, 61 год.: ХГН (минимальные изменения клубочков)

(НС, в сыворотке LC λ). Рис. 13.



1. Небольшое расширение мезангия, очаговое утолщение БМК. Окраска гематоксилином и эозином. $\times 400$.
2. Фиксация лямбда цепей на БМК . $\times 400$.
3. Фиксация IgM в тех же структурах. $\times 400$.

У одного больного, имеющего в сыворотке крови Ig Gk (1,6 г/л) и FLC k (49 мг/л), с МПГН при иммунофлюоресцентном исследовании выявлены отложения С3 в мезангии при отсутствии депозитов интактных и свободных моноклональных белков, при электронной микроскопии отмечено парамезангиально и субэпителиально отложения гомогенных иммунных комплексов – С3-ГН.

Еще у 4 больных, которым проведена биопсия почки, результаты иммунофлюоресцентного исследования биопсийного материала были неоднозначны: 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 доказанной (подтвержденной) у 55% больных ХГН. В остальных

случаях с помощью иммунофлюоресцентного метода исследования образцов ткани почки ее с определенностью установить не удалось.

Между тем это представляется чрезвычайно важным с точки зрения выбора элиминирующей В-клеточный патологический клон терапии с целью торможения прогрессирования ХГН. С другой стороны это важно и потому, что не исключается возможность прогрессирования в overt В-клеточную опухоль у данной категории больных. Так, в своем исследовании Steiner N. et al. (2018) провели сравнение среди 2935 пациентов с MGUS группы пациентов с поражением почек – MGRS (44) и пациентов только с MGUS и показали больший риск прогрессии в ММ у пациентов с MGRS (18% против 3%, $p < 0,001$), что было подтверждено и в Cox-модели (HR 3,3 [1,5-7,4]). Риск прогрессии в первый год после установления диагноза составил 1% [0,6-1,4] в группе пациентов с MGUS и 10% [4-29] среди MGRS-пациентов.

В виду ограниченных возможностей метода иммунофлюоресценции в уточнении наличия и типа моноклональных белков, с чем соглашаются и другие авторы (Gu X, Herrera GA., 2006, Bridoux F. et al., 2015), в настоящее время рекомендуют в сложных случаях проводить иммуноэлектронную микроскопию или метод протеомного анализа биопсийного материала с помощью лазерной микродиссекции (технология выделения фрагментов ткани лазером, сфокусированным с помощью микроскопа), после чего на основе масс-спектрометрии сравнивают количество и качество моноклонального протеина в депозитах почки и в сыворотке крови [54].

III.5. Заключение.

Олигосекреторная моноклональная гаммапатия (МГ), обозначаемая в медицинской литературе чаще термином моноклональная гаммапатия неопределенного значения (MGUS) после введения этого понятия в 1978 году Робертом Кайлом и его группой, изучалась главным образом с гематологических позиций как предопухалевое состояние, предшествующее

множественной миеломе и другим секретирующим В-лимфоцитарным гематологическим опухолям. Новым направлением исследований, связанным 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 в настоящее время апробирован высокочувствительный турбодиметрический метод Freelite.

То, что MGUS становится не только гематологической, но и общетерапевтической, в том числе нефрологической проблемой, поставило перед клиницистами-нефрологами новые вопросы, касающиеся терминологии, патогенеза, дифференциального диагноза и особенно лечения этой группы заболеваний. Прогрессивную роль сыграло введение в 2012 году понятия MGRS (моноклональная гаммапатия ренального значения) с целью отделения от MGUS с ее возможным доброкачественным течением вариантов с четкой направленностью специфического повреждающего действия моноклональных белков на ткань почки.

Актуальное значение приобрела проблема идентификации среди ассоциированных с MGUS поражений почек гломерулопатии с неорганизованными депозитами, в частности мембранопролиферативного ГН (МППГН), обычно рефрактерного к стандартным схемам иммуносупрессивной терапии. Разработка алгоритма диагностики ассоциированных с MGUS МППГН и других форм пролиферативного ГН важна с практических позиций, так как обосновывает новый подход к лечению через воздействие на малый В-клеточный клон, вовлеченный в продукцию нефротоксических моноклональных белков с воспалительным потенциалом[13].

Лечебная стратегия базируется на химиотерапии, которая должна быть адаптирована к природе подлежащего клона (плазматического или В-лимфоцитарного), ренальной функции и наличию или отсутствию экстраренальных вовлечений.

Применение полихимиотерапии по гематологическим схемам у больных с MGUS оправдано и тем, что при этом не исключается прогрессирование заболевания в «overt» секретирующую В-лимфоцитарную опухоль, риск которого у больных с MGRS в 10 раз больше по сравнению с больными MGUS без патологии почек.

Выводы.

1. Среди больных многопрофильного терапевтического стационара выявляется моноклональная гаммапатия (МГ) 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 (НХЛ) (в данном наблюдении в целом у 11,5% среди 174 больных с МГ за 4 года), у большинства больных определяется 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 МГ среди больных с заболеваниями почек достоверно выше, среднего показателя среди терапевтических больных в целом, составлял – 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 и выявляемой в процессе дифференциальной диагностики cast-нефропатией, обусловленной ММ (3% и 3%), также и хронический гломерулонефрит - ХГН (35%), по частоте выявления МГ сравнимой с AL-амилоидозом, что подтверждает установленную в последние годы неслучайную, патогенетическую, роль МГ при поражениях почек иммуновоспалительной природы.

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

4. Среди методов выявления МГ, в частности MGUS, наибольшей чувствительностью обладает 3х-компонентная скрининговая панель сывороточных методов, содержащая кроме методов электрофореза (ЭФ) и иммунофиксации (ИФ) белков сыворотки также определение свободных легких цепей иммуноглобулинов – FLC, турбодеметрическим 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 κ/λ ; у 46% больных выявляется MGUS только из- mFLC одинаково часто при всех формах поражения почек, за исключением (HCV+) крио ГН (19%), для которого характерна гиперпродукция интактного IgM κ –моноклонального компонента смешанной криоглобулинемии.

6. Спектр mFLC в составе MGUS различается у больных AL-амилоидозом и поражениями почек иммуновоспалительной природы: при AL-амилоидозе

преобладают FLC λ -типа (отношение κ : λ – 1,65); при ХГН – FLC κ -типа (отношение κ : λ – 3,2); при (HCV+) крио ГН в подавляющем большинстве случаев определяются также FLC κ -типа в сочетании с IgM κ (но при преобладании интактного IgM) (κ : λ – 11), что согласуется с современным взглядом на связь тканево-специфических эффектов FLC на почки с внутренними особенностями этих белков.

7. Наиболее частой формой ХГН, ассоциирующейся с МГ, является мембранопролиферативный ГН (МППН), (в данном наблюдении у 50% больных с проведенной биопсией почек), но также возможна ассоциация с МГ мембранозного (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 депозиты интактных моноклональных иммуноглобулинов (mIg) и/или легких цепей одного типа, обычно κ , а также С3 без Ig; присутствие гломерулярных депозитов mIg и их фрагментов указывает на наличие у больного секретирующего 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» лимфоплазматическую опухоль, сохраняющегося в течение многих лет после диагностики MGUS. К клиническим факторам риска опухолевой прогрессии MGUS относятся увеличение СОЭ, анемия, гиперглобулинемия, повышение сывороточного уровня креатинина, частые переломы конечностей, тромбозы.

2. Больным следует проводить клинико-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, определение сывороточного уровня Са, креатинина и тесты на моноклональную гаммапатию.

3. Для более точного распознавания MGUS, в том числе олигосекреторной (<5,0 г/л), необходимо применять кроме электрофореза (ЭФ) белков сыворотки и иммунофиксации (ИФ) 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 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 G λ , при ХГН – G κ , при HCV+крио ГН – M κ) и только 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 ассоциируется с MGUS чаще мембранопролиферативный вариант ГН (МПГН), но также возможна ассоциация с MGUS и непролиферативных ГН – мембранозного ГН (МГН) и фокально-сегментарного гломерулосклероза (ФСГС). Причинную связь с моноклональными белками у больных ХГН подтверждает обнаружение в мезангии и вдоль капиллярной стенки клубочков отложений интактных

иммуноглобулинов с одним типом LC (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 mIg – схемы с применением ритуксимаба, при не M-фенотипе mIg – бортезомиб содержащие схемы).

Список сокращений

АД - артериальное давление

АГ - артериальная гипертензия

АНЦА - антинейтрофильные цитоплазматические антитела

АТ - антитела

БА - бронхиальная астма

БМК - базальная мембрана клубочка

БОЛЦ - болезнь отложения легких цепей

ГБ - гипертоническая болезнь

ГБМ - гломерулярная базальная мембрана

ГКС - глюкокортикостероид

ГН – гломерулонефрит

ГУС - гемолитико-уремический синдром

ЖКТ - желудочно-кишечный тракт

ИФ - иммунофиксация

КГ - криоглобулинемия

КТ - компьютерная томография

МГ - моноклональная гаммапатия

МГН - мембранозный гломерулонефрит

МГНЗ - моноклональная гаммапатия неопределенного значения

МКГН - мезангиокапиллярный гломерулонефрит

ММ - множественная миелома

МПГН - мембранопролиферативный гломерулонефрит

МРТ - магнитно-резонансная томография

МСКТ - мультиспиральная компьютерная томография
МСР-1 - моноцитарный хемотаксический протеин-1
НМГ - низкомолекулярные гепарины
НС - нефротический синдром
НХЛ - неходжкинская лимфома
ПЗ - преднизолон
ПУ - протеинурия
РА - ревматоидный артрит
РНК - рибонуклеиновая кислота
РФ - ревматоидный фактор
СКВ - системная красная волчанка
СМ - световая микроскопия
СОЭ - скорость оседания эритроцитов
СПУ - суточная протеинурия
СРБ - С-реактивный белок
ТБМ - тубулярная базальная мембрана
ТМА - тромботическая микроангиопатия
УЗДГ - ультразвуковая доплерография
УЗИ - ультразвуковое исследование
ФСГС - фокально-сегментарный гломерулосклероз
ХБ - хронический бронхит
ХБП - хроническая болезнь почек
ХГН - хронический гломерулонефрит
ХГС - хронический вирусный гепатит С
ХЛЛ - хронический лимфолейкоз
ХОБЛ - хроническая обструктивная болезнь легких
ХПН - хроническая почечная недостаточность
ХСН - хроническая сердечная недостаточность
ХТ - химиотерапия
ЦП - цирроз печени

ЦФА - циклофосфамид

ЭУ - эритроцитурия

ЭФ - электрофорез

ЭХО-КГ – эхокардиография

ЭЦМ - экстрацеллюлярный матрикс

α -ГМА – α -гладкомышечный актин

АА-амилоидоз (acquired) - вторичный амилоидоз

АН-амилоидоз (heavy chain amyloidosis)

AL-амилоидоз (immunoglobulin light chains derived) - первичный амилоидоз

В-НХЛ - В-клеточная неходжкинская лимфома

BNP - мозговой натрийуретический пептид

СЗ-ГН - СЗ-гломерулонефрит

CD - Cluster of Differentiation

СКД-EPI - Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration

CRAB

DDD - болезнь плотных депозитов

FLC (free light chains) - свободные легкие цепи

HCDD - болезнь депозиции тяжелых цепей

HCV - вирус гепатита С

Ig - immunoglobulin - иммуноглобулин

IL (Interleukin) - интерлейкин

IMWG (International Myeloma Working Group) - Международная рабочая группа по миеломе

LC (light chains) - легкие цепи

LHCDD - болезнь депозиции тяжелых и легких цепей

mFLC (monoclonal free light chain) - моноклональные легкие цепи

mIg (monoclonal immunoglobulin) - моноклональный иммуноглобулин

MGRS - Monoclonal gammopathy of renal significance

MGUS - Monoclonal gammopathy of undetermined significance

MW - макроглобулинемия Вальденштрема

NF-κB - нуклеарный фактор κB

NT-pro BNP - N-терминальный фрагмент предшественника мозгового натрийуретического пептида

PAS - periodic acid schiff

SAA - сывороточный амилоидный белок А

SAP - сывороточный амилоидный белок Р

SMM (Smoldering Multiple Myeloma) - тлеющая множественная миелома

TGF-β - трансформирующий фактор роста

VEGF - эндотелиального фактора роста

Список литературы.

1. Бирюкова Л.С., Рехтина И.Г. Поражения почек при моноклональных иммуноглобулинопатиях. Терапевтический архив 2006; 12: 91–94.
2. Гордовская Н.Б., Козловская Л.В., Милованова С.Ю., Игнатова Т.М., Коротчаева Ю.В. Криоглобулинемический васкулит с поражением почек, ассоциированный с вирусом гепатита С: современные возможности лечения. Терапевтический архив. 2013; 6: 78-84.
3. Динмамод Д., Вентон Т., Тиммс П.. Гелевый и капиллярный электрофорез сывороточных белков. Применение рефлекс-теста для детекции моноклональных компонентов: девятилетний опыт диагностической лаборатории. Клинико-лабораторный консилиум. 2011; 04(40): 4-10.
4. Длин В.В., Игнатова М.С. Нефропатии, связанные с патологией системы комплемента. Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2016; 61(6): 21-31.
5. Захарова Е.В. Столяревич Е.С. Виноградова О.В. Тареева А.Б. Макарова Т.А. Михайлова Н.А. Ипатьева Е.И. Тареева Е.И. Шубина А.В. Бисикало М.Л. Трапезина И.И. Поражения почек при лимфоплазмозитарных заболеваниях (обзор литературы и клинические наблюдения). Нефрология и диализ. 2009; 11(2): 68-93.

6. Игнатова Т.М., Апросина З.Г., Мухин Н.А., Козловская Л.В., Милованова С.Ю. Хронический гепатит С и смешанная криоглобулинемия. Материалы VII Росс. конф. «Гепатология сегодня» РЖГГК. 2002; 1: 1-9.
7. Игнатова Т.М., Мухин Н.А., Серов В.В., Апросина З.Г., Милованова С.Ю. HCV-инфекция и смешанная криоглобулинемия. Клиническая медицина. 2005; 83(6): 37-43.
8. Козловская Л.В., Гордовская Н.Б., Малышко Е.Ю., Тэгай С.В., Коротчаева Ю.В., Варшавский В.А., Мирошниченко Н.Г., Милованова С.Ю., Константинова Н.А. Криоглобулинемическое поражение почек – особенности течения и лечения. Нефрология и диализ. 2002; 1: 4-8.
9. Козловская Л.В., Тэгай С.В., Коротчаева Ю.В., Милованова С.Ю., Малышко Е.Ю., Константинова Н.А. Клиническое значение смешанной криоглобулинемии. Российский мед. журнал. 2003; 4: 11-15.
10. Козловская Л.В., Мухин Н.А., Тэгай С.В., Игнатова Т.М., Милованова С.Ю. HCV-ассоциированный криоглобулинемический гломерулонефрит. Клинические разборы. Внутренние болезни. 2005; 301-317.
11. Козловская Л.В., Рамеев В.В. Амилоидоз. Нефрология. Национальное руководство. Подред. Н.А. Мухина. ГЭОТАР-Медиа. 2009; 272-287.
12. Козловская Л.В., Рамеев В.В., Когарко Б.С., Когарко И.К. Новые возможности диагностики и мониторинга течения AL-амилоидоза. Терапевтический архив. 2010; 82(6): 29-32.
13. 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.

14. Милованова С.Ю. Клинические особенности хронической HCV-инфекции, протекающей с криоглобулинемией. Актуальные вопросы клинической медицины. Материалы клин. конф. молодых ученых. 2003; 86-90.
15. Милованова С.Ю., Тэгай С.В., Коротчаева Ю.В., Козловская Л.В. Поражение почек, ассоциированное с инфицированием вирусами гепатитов В и С. Врач. 2004; 6: 70-74.
16. Милованова С.Ю., Лопаткина Т.Н., Козловская Л.В. Трудности лечения HCV-ассоциированной криоглобулинемии. Гепатологический форум. 2005; 3: 8-17.
17. Милованова С.Ю., Козловская Л.В. Криоглобулинемия, ассоциированная с инфекцией обусловленной гепатитом С. Возможности и ограничения противовирусной терапии / Качество жизни. Болезни почек. 2006; 4:25-30
18. Милованова С.Ю., Игнатова Т.М., Козловская Л.В. Особенности течения хронического гепатита С с криоглобулинемией, Клиническая гепатология. 2006; 2(1): 15-18.
19. Милованова С.Ю., Тэгай С.В., Русских А.В., Козловская Л.В. Особенности поражения почек у больных хроническим гепатитом С с криоглобулинемией. Терапевтический архив. 2011; 83(11): 38-44.
20. Мухин Н.А. Клинические проблемы амилоидоза почек. Клиническая медицина. 1983; 10: 12-17.
21. Мухин Н.А., Козловская Л.В., Малышко Е.Ю. Криоглобулинемический нефрит, ассоциированный с хронической инфекцией вируса гепатита С. Терапевтический архив. 2000; (6): 1-5.
22. Мухин Н.А., Козловская Л.В., Милованова Л.Ю. и др. HCV-ассоциированный криоглобулинемический васкулит с тяжелым поражением почек и развитием В-клеточной лимфомы. Современные возможности изменения прогноза с помощью моноклональных антител

- к CD20 и противовирусной терапии. Клиническая нефрология. 2011; (2): 61-9.
23. Рамеев В. В., Козловская Л. В., Саркисова И. А. Амилоидоз: вопросы диагностики и лечения. Клиницист. 2006; 4: 35-41.
 24. Рамеев В.В., Козловская Л.В, Малинина Е.А., Серова А.Г., Когарко И.Н., Когарко Б.С., Любимова Н.В. Современные методы диагностики и мониторинга течения системного амилоидоза. Терапевтический архив. 2011; 83 (8): 48-54.
 25. Рамеев В., Козловская Л., Гудкова К., Когарко И., Когарко Б. Первичный AL-амилоидоз: новое в представлениях о патогенезе, диагностике и лечении. Врач. 2013; 1: 58-61.
 26. Тэгай С.В., Коротчаева Ю.В., Милованова С.Ю., Козловская Л.В. Клиническое значение смешанной криоглобулинемии у больных с поражением почек. Клиническая лабораторная диагностика. 2002; 9: 33.
 27. Тэгай С.В., Лопаткина Т.Н., Косминкова Е.Н., Козловская Л.В. Поражение почек, ассоциированное с вирусами гепатитов В и С. Consilium Medicum. 2002; 4 (7): 337-41.
 28. М. С. Храброва, В. А. Добронравов, А. В. Смирнов. Поражения почек, ассоциированные с моноклональными гаммапатиями: одноцентровое исследование. Нефрология. 2018; 22(6):38-46. <https://doi.org/10.24884/1561-6274-2018-22-6-38-46>.
 29. Шевченко О.П., Долгов В.В., Олефиренко Г.А. Электрофорез в клинической лаборатории 1т. М. Реафарм, 2006.
 30. Abraham RS, Geyer SM, Price-Troska TL, Allmer C, Kyle RA, Gertz MA, Fonseca R. Immunoglobulin light chain variable (V) region genes influence clinical presentation and outcome in light chain-associated amyloidosis (AL). Blood. 2003; 101(10):3801-3018; doi: 10.1182/blood-2002-09-2707.
 31. Basnayake K, Stringer S, Hutchison C, Cockwell P. The biology of immunoglobulin free light chains and kidney injury. Kidney International. 2011; 79:1289-1301. doi: 10.1038/ki.2011.

32. Batuman V. Proximal tubular injury in myeloma. *Contrib Nephrol.* 2007; 153: 87-104. doi: 10.1159/000096762
33. Bellotti V, Mangione P, Merlini G. Review: immunoglobulin light chain amyloidosis — the archetype of structural and pathogenic variability. *J Struct Biol.* 2000; 130(2-3):280-289. doi: 10.1006/jsbi.2000.4248.
34. Bida JP, Kyle RA, Therneau TM, Melton LJ 3rd, Plevak MF, Larson DR, Dispenzieri A, Katzmann JA, Rajkumar SV. Disease associations with monoclonal gammopathy of undetermined significance: a population-based study of 17,398 patients. *Mayo Clin Proc.* 2009; 84(8):685–93. doi: 10.1016/S0025-6196(11)60518-1.
35. Brebner JA, Stockley RA. Polyclonal free light chains: a biomarker of inflammatory disease or treatment target? *F1000 Med Rep.* 2013;5:4. doi: 10.3410/M5-4.
36. Bridoux F, Desport E, Frémeaux-Bacchi V, Chong CF, Gombert JM, Lacombe C, Quellard N, Touchard G. Glomerulonephritis with isolated C3 deposits and monoclonal gammopathy: a fortuitous association? *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2011; 6 (9): 2165—74. doi: 10.2215/CJN.06180710.
37. Bridoux F, Leung N, Hutchison CA, Touchard G, Sethi S, Ferman J, Picken MM, Herrera GA, Kastiris E, Merlini G, Roussel M, Fervenza FC, Dispenzieri A, Kyle RA, Nasr SH; International Kidney and Monoclonal Gammopathy Research Group. Diagnosis of monoclonal gammopathy of renal significance. *Kidney Int.* 2015; 87(4):698-711. doi: 10.1038/ki.2014.408.
38. Brouet JC, Clauvel JP, Danon F, Klein M, Seligmann M. Biologic and clinical significance of cryoglobulins. A report of 86 cases. *Am J Med.* 1974; 57(5):775-88.
39. Chauvet S, Frémeaux-Bacchi V, Petitprez F, Karras A, Daniel L, Burtey S, Choukroun G, Delmas Y, Guerrot D, François A, Le Quintrec M, Javaugue V, Ribes D, Vrigneaud L, Arnulf B, Goujon JM, Ronco P, Touchard G, Bridoux F. Treatment of B-cell disorder improves renal outcome of patients with

- monoclonal gammopathy-associated C3 glomerulopathy. *Blood*. 2017 Mar 16;129(11):1437-1447. doi: 10.1182/blood-2016-08-737163.
40. Cibeira MT, Sanchorawala V, Seldin DC, Quillen K, Berk JL, Dember LM, Segal A, Ruberg F, Meier-Ewert H, Andrea NT, Sloan JM, Finn KT, Doros G, Blade J, Skinner M. Outcome of AL amyloidosis after high-dose melphalan and autologous stem cell transplantation: long-term results in a series of 421 patients. *Blood*. 2011; 118(16):4346-52. doi: 10.1182/blood-2011-01-330738.
 41. Cohen HJ, Crawford J, Rao MK, Pieper CF, Currie MS. Racial differences in the prevalence of monoclonal gammopathy in a community-based sample of the elderly. *Am J Med*. 1998; 104(5):439-44.
 42. Debiec H, Hanoy M, Francois A, Guerrot D, Ferlicot S, Johanet C, Aucouturier P, Godin M, Ronco P. Recurrent membranous nephropathy in an allograft caused by IgG3 κ targeting the PLA2 receptor. *J Am Soc Nephrol*. 2012; 23(12):1949-54. doi: 10.1681/ASN.2012060577.
 43. Dimopoulos M, Kyle R, Fermand JP, Rajkumar SV, San Miguel J, Chanan-Khan A, Ludwig H, Joshua D, Mehta J, Gertz M, Avet-Loiseau H, Beksaç M, Anderson KC, Moreau P, Singhal S, Goldschmidt H, Boccadoro M, Kumar S, Giralt S, Munshi NC, Jagannath S; International Myeloma Workshop Consensus Panel 3. Consensus recommendations for standard investigative workup: report of the International Myeloma Workshop Consensus Panel 3. *Blood*. 2011; 117(18): 4701–5. doi: 10.1182/blood-2010-10-299529.
 44. Dispenzieri A, Kyle R, Merlini G, Miguel JS, Ludwig H, Hajek R, Palumbo A, Jagannath S, Blade J, Lonial S, Dimopoulos M, Comenzo R, Einsele H, Barlogie B, Anderson K, Gertz M, Harousseau JL, Attal M, Tosi P, Sonneveld P, Boccadoro M, Morgan G, Richardson P, Sezer O, Mateos MV, Cavo M, Joshua D, Turesson I, Chen W, Shimizu K, Powles R, Rajkumar SV, Durie BG; International Myeloma Working Group. International Myeloma Working Group guidelines for serum-free light chain analysis in multiple

- myeloma and related disorders. *Leukemia* 23: 215-224, 2009. doi: 10.1038/leu.2008.307.
45. Dispenzieri A, Katzmann JA, Kyle RA, Larson DR, Melton LJ 3rd, Colby CL, Therneau TM, Clark R, Kumar SK, Bradwell A, Fonseca R, Jelinek DF, Rajkumar SV. Prevalence and risk of progression of light-chain monoclonal gammopathy of undetermined significance: A retrospective population-based cohort study. *Lancet*. 2010; 375: 1721-8. doi: 10.1016/S0140-6736(10)60482-5.
 46. Doyle LM, Gundrum JD, Farnen JP, Wright LJ, Kranig JAI, Go RS. Determining why and which clinicians order serum protein electrophoresis (SPEP), subsequent diagnoses based on indications, and clinical significance of routine follow-up: a study of patients with monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS). *Blood*. 2009; 114(22): 4883.
 47. Gertz M. Immunoglobulin light chain amyloidosis: 2011 update on diagnosis, risk-stratification, and management. *Am. J. Hematol*. 2011; 86: 181-6. doi: 10.1002/ajh.21934.
 48. Go RS, Swanson KM, Sangaralingham LR, Habermann EB, Shah ND. Clinical prevalence (diagnosed cases) of monoclonal gammopathy of undetermined significance in the US: estimating the burden on health care. *Leukemia*. 2016; 30(6):1443-6. doi: 10.1038/leu.2015.336.
 49. Go RS, Heien HC, Sangaralingham LR, Habermann EB, Shah ND. Risk of progression of monoclonal gammopathy of undetermined significance into lymphoplasmacytic malignancies: determining demographic differences in the USA. *Haematologica*. 2018; 103(3): e123-e125. doi: 10.3324/haematol.2017.179978.
 50. Go RS, Rajkumar SV. How I manage monoclonal gammopathy of undetermined significance. *Blood*. 2018; 131(2):163-173. doi: 10.1182/blood-2017-09-807560.
 51. Gu X, Herrera GA. Light-chain-mediated acute tubular interstitial nephritis: a poorly recognized pattern of renal disease in patients with plasma cell

- dyscrasia. *Arch Pathol Lab Med*: 2006; 130(2): 165-9. doi: 10.1043/1543-2165(2006)130[165:LATINA]2.0.CO;2.
52. Heilman RL, Velosa JA, Holley KE, Offord KP, Kyle RA. Long-term follow-up and response to chemotherapy in patients with light-chain deposition disease. *Am J Kidney Dis*. 1992; 20(1):34-41.
 53. Hill PG, Forsyth JM, Rai B, Mayne S. Serum free light chains: an alternative test to urine Bence Jones proteins when screening for monoclonal gammopathies. *Clin Chem* 52: 1743-1748, 2006. doi: 10.1373/clinchem.2006.069104.
 54. Hogan JJ, Weiss BM. Bridging the divide: an onco-nephrologic approach to the monoclonal gammopathies of renal significance. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2016; 11(9):1681–1691. doi:10.2215/CJN.03160316.
 55. Al-Hussain T, Hussein MH, Al Mana H, Akhtar M. Renal involvement in monoclonal gammopathy. *Adv Anat Pathol*. 2015; 22(2):121-34. doi: 10.1097/PAP.0000000000000056.
 56. Hutchison C., Basnayake K., Cockwell P. Serum free light chain assessment in monoclonal gammopathy and kidney disease. *Nature Rev. Nephrol*. 2009; 5: 621-7. doi:10.1038/nrneph.2009.151.
 57. Jenner E. Serum free light chains in clinical laboratory diagnostics. *Clin Chim Acta*. 2014; 427:15-20. doi: 10.1016/j.cca.2013.08.018.
 58. Jokiranta TS, Solomon A, Pangburn MK, Zipfel PF, Meri S. Nephritogenic lambda light chain dimer: a unique human miniautoantibody against factor H. *J Immunol*. 1999; 163:4590-6.
 59. Kapoulas S, Raptis V, Papaioannou M. New aspects on the pathogenesis of renal disorders related to monoclonal gammopathies. *Nephrol Ther*. 2015; 11(3): 135-143. doi: 10.1016/j.nephro.2014.12.005.
 60. Katzmann JA, Clark RJ, Abraham RS, Bryant S, Lymp JF, Bradwell AR, Kyle RA. Serum reference intervals and diagnostic ranges for free and free immunoglobulin light chains: Relative sensitivity for detection of monoclonal light chains. *Clin. Chem*. 2002; 48 (9): 1437-44. PMID: 12194920.

61. Katzmann JA, Dispenzieri A, Kyle RA, Snyder MR, Plevak MF, Larson DR, Abraham RS, Lust JA, Melton LJ 3rd, Rajkumar SV. Elimination of the need for urine studies in the screening algorithm for monoclonal gammopathies by using serum immunofixation and free light chain assays. *Mayo Clin Proc.* 2006; 81(12):1575-8. doi: 10.4065/81.12.1575.
62. Katzmann JA, Kyle RA, Benson J, Larson DR, Snyder MR, Lust JA, Rajkumar SV, Dispenzieri A. Screening panels for detection of monoclonal gammopathies. *Clin. Chem.* 2009; 55 (8): 1517-22. doi:10.1373/clinchem.2009.126664.
63. Keeling J, Teng J, Herrera GA. AL-amyloidosis and light-chain deposition disease light chains induce divergent phenotypic transformations of human mesangial cells. *Lab Invest.* 2004; 84(10): 1322-38.
64. Keeling J, Herrera GA. Matrix metalloproteinases and mesangial remodeling in light chain-related glomerular damage. *Kidney Int.* 2005; 68(4):1590-603. doi: 10.1111/j.1523-1755.2005.00571.x.
65. Knight GB, Gao L, Gragnani L, Elfahal MM, De Rosa FG, Gordon FD, Agnello V. Detection of WA B cells in hepatitis C virus infection: a potential prognostic marker for cryo-globulinemic vasculitis and B cell malignancies. *Arthr. and Rheum.* 2010; 62: 2152-9. doi: 10.1002/art.27490.
66. Kyle RA. Monoclonal gammopathy of undetermined significance: natural history in 241 cases. *Am J Med.* 1978;64:814-826.
67. Kyle RA, Therneau TM, Rajkumar SV, Larson DR, Plevak MF, Melton LJ 3rd. Long-term follow-up of 241 patients with monoclonal gammopathy of undetermined significance: the original Mayo Clinic series 25 years later. *Mayo Clin Proc.* 2004; 79(7):859-66. doi: 10.1016/S0025-6196(11)62151-4.
68. Kyle RA, Rajkumar SV. Monoclonal gammopathy of undetermined significance. *Br J Haematol.* 2006; 134(6):573-89. doi: 10.1111/j.1365-2141.2006.06235.x.
69. Kyle R, Rajkumar S. Monoclonal gammopathy of undetermined significance and smouldering multiple myeloma: emphasis on risk factors for progression.

- Br J Haematol. 2007; 139(5):730-743. doi: 10.1111/j.1365-2141.2007.06873.x.
70. Kyle RA, Rajkumar SV. Monoclonal gammopathy of undetermined significance and smoldering multiple myeloma. *Curr Hematol Malig Rep.* 2010; 5(2):62-9. doi: 10.1007/s11899-010-0047-9.
71. Kyle RA, Durie BG, Rajkumar SV, Landgren O, Blade J, Merlini G, Kröger N, Einsele H, Vesole DH, Dimopoulos M, San Miguel J, Avet-Loiseau H, Hajek R, Chen WM, Anderson KC, Ludwig H, Sonneveld P, Pavlovsky S, Palumbo A, Richardson PG, Barlogie B, Greipp P, Vescio R, Turesson I, Westin J, Boccadoro M; International Myeloma Working Group. Monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS) and smoldering (asymptomatic) multiple myeloma: IMWG consensus perspectives risk factors for progression and guidelines for monitoring and management. *Leukemia.* 2010; 24(6):1121–7. doi:10.1038/leu.2010.60.
72. Landgren O, Kyle RA, Pfeiffer RM, Katzmann JA, Caporaso NE, Hayes RB, Dispenzieri A, Kumar S, Clark RJ, Baris D, Hoover R, Rajkumar SV. Monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS) consistently precedes multiple myeloma: A prospective study. *Blood.* 2009; 113: 5412-7. doi: 10.1182/blood-2008-12-194241.
73. Landgren O, Graubard BI, Katzmann JA, Kyle RA, Ahmadizadeh I, Clark R, Kumar SK, Dispenzieri A, Greenberg AJ, Therneau TM, Melton LJ 3rd, Caporaso N, Korde N, Roschewski M, Costello R, McQuillan GM, Rajkumar SV. Racial disparities in the prevalence of monoclonal gammopathies: a population-based study of 12,482 persons from the National Health and Nutritional Examination Survey. *Leukemia.* 2014; 28(7):1537-42. doi: 10.1038/leu.2014.34.
74. Landgren O, Iskander K. Modern multiple myeloma therapy: deep, sustained treatment response and good clinical outcomes. *J Intern Med.* 2017; 281(4): 365-382. doi: 10.1111/joim.12590.

75. Legg A, Hobbs JA, Mead GP, Bradwell AR. Monoclonal vs polyclonal free light chain assays. *Am J Clin Pathol.* 2009; 131(6):901-2; author reply 902-3. doi: 10.1309/AJCPBWZD3EFWHNLL.
76. Leung N, Bridoux F, Hutchison CA, Nasr SH, Cockwell P, Femand JP, Dispenzieri A, Song KW, Kyle RA; International Kidney and Monoclonal Gammopathy Research Group. Monoclonal gammopathy of renal significance: when MGUS is no longer undetermined or insignificant. *Blood.* 2012; 120 (22): 4292-5. doi: 10.1182/ blood-2012-07-445304.
77. Markowitz GS. Dysproteinemia and the kidney. *Adv Anat Pathol.* 2004; 11(1):49-63.
78. Meltzer M, Franklin EC. Cryoglobulinemia--a study of twenty-nine patients. I. IgG and IgM cryoglobulins and factors affecting cryoprecipitability. *Am J Med.* 1966; 40(6):828-36.
79. Meri, S., Koistinen, V., Miettinen, A., Tornroth, T. G., and Seppala, I. J. T. Activation of the alternative pathway of complement by monoclonal lambda L chains in membranoproliferative glomerulonephritis. *J. Exp. Med.* 1992; 175, 939–950.
80. Merlini G., Palladini G. Differential diagnosis of monoclonal gam-mopathy of undetermined significance. *Hematology. Am. Soc. Hematol. Educ. Program.* 2012; 2012: 595-603. doi: 10.1182/asheduca-tion-2012.1.595.
81. Nasr SH, Satoskar A, Markowitz GS, Valeri AM, Appel GB, Stokes MB, Nadasdy T, D'Agati VD. Proliferative glomerulonephritis with monoclonal IgG deposits. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2009; 20: 2055-64. doi: 10.1681/ASN.2009010110.
82. Palladini G, Russo P, Bosoni T, Verga L, Sarais G, Lavatelli F, Nuvolone M, Obici L, Casarini S, Donadei S, Albertini R, Righetti G, Marini M, Graziani MS, Melzi D'Eril GV, Moratti R, Merlini G. Identification of amyloidogenic light chains requires the combination of serum-free light chain assay with immunofixation of serum and urine. *Clin Chem.* 2009; 55(3):499-504. doi: 10.1373/clinchem.2008.117143.

83. Palladini G, Merlini G. The elusive pathogenesis of Schnitzler syndrome. *Blood*. 2018 Mar 1; 131(9):944-946. doi: 10.1182/blood-2018-01-824862.
84. Parry H., Pratt G., Hutchison C. Monoclonal gammopathy of undetermined significance: an update for nephrologists. *Adv. Chron. Kidney Dis*. 2012; 19(5): 291-6. doi: 10.1053/j.ackd.2012.07.006.
85. Pozzi C, D'Amico M, Fogazzi GB, Curioni S, Ferrario F, Pasquali S, Quattrocchio G, Rollino C, Segagni S, Locatelli F. Light chain deposition disease with renal involvement: clinical characteristics and prognostic factors. *Am J Kidney Dis*. 2003; 42(6):1154-1163.
86. Rajkumar, S. V., Kyle, R. A., Therneau, T. M., Melton, L. J., Bradwell, A. R., Clark, R. J., Katzmann, J. A. Serum free light chain ratio is an independent risk factor for progression in monoclonal gammopathy of undetermined significance *Blood*. 2005; 106: 812-817. doi: 10.1182/blood-2005-03-1038.
87. Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Palumbo A, Blade J, Merlini G, Mateos MV, 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 SY, Caers J, Usmani SZ, Lahuerta JJ, Johnsen HE, Beksac M, Cavo M, Goldschmidt H, Terpos E, Kyle RA, Anderson KC, Durie BG, Miguel JF. International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma. *Lancet Oncol*. 2014; 15(12):e538–e548. doi: 10.1016/S1470-2045(14)70442-5.
88. Rawstron AC, Orfao A, Beksac M, Bezdicikova L, Brooimans RA, Bumbea H, Dalva K, Fuhler G, Gratama J, Hose D, Kovarova L, Lioznov M, Mateo G, Morilla R, Mylin AK, Omedé P, Pellat-Deceunynck C, Perez Andres M, Petrucci M, Ruggeri M, Rymkiewicz G, Schmitz A, Schreder M, Seynaeve C, Spacek M, de Tute RM, Van Valckenborgh E, Weston-Bell N, Owen RG, San Miguel JF, Sonneveld P, Johnsen HE; European Myeloma Network. Report of the European Myeloma Network on multiparametric flow cytometry in multiple myeloma and related disorders. *Haematologica*. 2008; 93(3):431-8. doi: 10.3324/haematol.11080.

89. Russell WJ, Cardelli J, Harris E, Baier RJ, Herrera GA. Monoclonal light chain-mesangial cell interactions: early signaling events and subsequent pathologic effects. *Lab Invest* 2001; 81:689-703.
90. Said SM, Cosio FG, Valeri AM, Leung N, Sethi S, Salameh H, Cornell LD, Fidler ME, Alexander MP, Fervenza FC, Drosou ME, Zhang D, D'Agati VD, Nasr SH. Proliferative glomerulonephritis with monoclonal immunoglobulin G deposits is associated with high rate of early recurrence in the allograft. *Kidney Int.* 2018; 94(1):159-169. doi: 10.1016/j.kint.2018.01.028.
91. Sanada S, Ookawara S, Karube H, Shindo T, Goto T, Nakamichi T, Saito M, Matsubara M, Suzuki M. Marked recovery of severe renal lesions in POEMS syndrome with high-dose melphalan therapy supported by autologous blood stem cell transplantation. *Am J Kidney Dis.* 2006, 47 (4): 672-679. doi: 10.1053/j.ajkd.2006.01.004.
92. Servais A, Noël LH, Roumenina LT, Le Quintrec M, Ngo S, Dragon-Durey MA, Macher MA, Zuber J, Karras A, Provot F, Moulin B, Grünfeld JP, Niaudet P, Lesavre P, Frémeaux-Bacchi V. Acquired and genetic complement abnormalities play a critical role in dense deposit disease and other C3 glomerulopathies. *Kidney Int.* 2012; 82(4):454-64. doi: 10.1038/ki.2012.63.
93. Sethi S, Zand L, Leung N, Smith RJ, Jevremovic D, Herrmann SS, Fervenza FC. Membranoproliferative glomerulonephritis secondary to monoclonal gammopathy. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2010; 5(5): 770-82. doi: 10.2215/CJN.06760909.
94. Sethi S, Sukov WR, Zhang Y, Fervenza FC, Lager DJ, Miller DV, Cornell LD, Krishnan SG, Smith RJ. Dense deposit disease associated with monoclonal gammopathy of undetermined significance. *Am J Kidney Dis.* 2010; 56(5):977-82. doi: 10.1053/j.ajkd.2010.06.021.
95. Sethi S, Fervenza FC, Zhang Y, Zand L, Vrana JA, Nasr SH, Theis JD, Dogan A, Smith RJ. C3 glomerulonephritis: clinicopathological findings, complement abnormalities, glomerular proteomic profile, treatment, and follow-up. *Kidney Int.* 2012; 82 (4): 465—73. doi:10.1038/ki.2012.212.

96. Sethi S, Rajkumar SV. Monoclonal gammopathy-associated proliferative glomerulonephritis. *Mayo Clin Proc.* 2013; 88(11):1284-1293. doi: 10.1016/j.mayocp.2013.08.002.
97. Sethi S, Fervenza FC, Rajkumar SV. Spectrum of manifestations of monoclonal gammopathy-associated renal lesions. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2016; 25:127-137. doi: 10.1097/MNH.000000000000201.
98. Steiner N, Göbel G, Suchecki P, Prokop W, Neuwirt H, Gunsilius E. Monoclonal gammopathy of renal significance (MGRS) increases the risk for progression to multiple myeloma: an observational study of 2935 MGUS patients. *Oncotarget.* 2017; 9(2): 2344-2356. doi:10.18632/oncotarget.23412.
99. Teng J, Russell WJ, Gu X, Cardelli J, Jones ML, Herrera GA Different types of glomerulopathic light chains interact with mesangial cells using a common receptor but exhibit different intracellular trafficking patterns. *Lab Invest.* 2004; 84(4):440-451. doi: 10.1038/labinvest.3700069.
100. Waldenström J. Studies on conditions associated with disturbed gamma globulin formation (gammopathies). *Harvey Lect.* 1960-1961; 56: 211-231.
101. Wang PX, Sanders PW. Immunoglobulin light chains generate hydrogen peroxide. *J Am Soc Nephrol.* 2007; 18(4):1239-45. doi: 10.1681/ASN.2006111299.
102. Weiss BM, Abadie J, Verma P, Howard RS, Kuehl WM. A monoclonal gammopathy precedes multiple myeloma in most patients. *Blood.* 2009; 113: 5418-22. doi: 10.1182/blood-2008-12-195008.
103. Willrich MAV, Murray DL, Kyle RA. Laboratory testing for monoclonal gammopathies: Focus on monoclonal gammopathy of undetermined significance and smoldering multiple myeloma. *Clin Biochem.* 2018; 51:38-47. doi: 10.1016/j.clinbiochem.2017.05.001.
104. Zakharova EV, Stolyarevich ES, Vorobyeva OA, Nikitin EA Combined immunoglobulin G kappa nephropathy: Monoclonal immunoglobulin deposition disease and proximal tubulopathy: monoclonal gammopathy of renal significance or smoldering multiple myeloma? Case report and review

- of literature. *Integr Cancer Sci Therap.* 2017; 4(1): 1-9. doi: 10.15761/ICST.1000225.
105. Zand L, Kattah A, Fervenza FC, Smith RJ, Nasr SH, Zhang Y, Vrana JA, Leung N, Cornell LD, Sethi S. C3 glomerulonephritis associated with monoclonal gammopathy. *Am. J. Kidney Dis.* 2013; 62 (3): 506—14. doi:10.1053/j.ajkd.2013.02.370.
106. Zhang Y, Meyer NC, Wang K, Nishimura C, Frees K, Jones M, Katz LM, Sethi S, Smith RJ. Causes of alternative pathway dysregulation in dense deposit disease. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2012; 7(2):265-74. doi: 10.2215/CJN.07900811.
107. Zhu L, Herrera GA, Murphy-Ullrich JE, Huang ZQ, Sanders PW. Pathogenesis of glomerulosclerosis in light chain deposition disease. Role for transforming growth factor-beta. *Am J Pathol.* 1995; 147(2):375-85.
108. Zingone A, Kuehl M. Pathogenesis of monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS) and progression to multiple myeloma. *Semin Hematol.* 2011; 48(1):4-12. doi: 10.1053/j.seminhematol.2010.11.003.