

Современные подходы к выявлению моноклональной гаммапатии неопределенного значения (MGUS) у больных с поражением почек

Л.В. Козловская (Лысенко)¹, Н.В. Чеботарева¹, Н.Н. Мрыхин¹, В.В. Рамеев¹, Т.В. Андросова¹, С.В. Рошупкина¹, С.А. Марыина², И.Н. Когарко³, Б.С. Когарко³

¹ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия;

²ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Минздрава России, Москва, Россия;

³ФГБУН «Институт химической физики им. Н.Н. Семенова» Российской академии наук, Москва, Россия

Резюме

Моноклональная гаммапатия (МГ) неопределенного значения (MGUS) является не только предопухолевым состоянием, предшествующим развитию множественной миеломы (ММ) и других секретирующих опухолей, но и возможной причиной заболеваний неопухолевой природы, в том числе поражения почек

Цель исследования. Оценить информативность методов «Freelite», в добавление к электрофорезу (ЭФ) и иммунофиксации (ИФ) белков сыворотки и мочи, для выявления МГ у больных с поражением почек.

Материалы и методы. Из 113 больных с МГ было отобрано 87 больных с поражением почек, у которых МГ установлена при использовании метода ЭФ белков сыворотки, ИФ и метода определения свободных легких цепей – FLC «Freelite». Проведена оценка эффективности в диагностике МГ этой трехкомпонентной сывороточной панели.

Результаты и обсуждение. Из 87 больных с поражением почек МГ была определена у 39 (45%) пациентов с AL-амилоидозом, 16 (18%) – с (HCV+) криоглобулинемическим гломерулонефритом (крио-ГН), 28 (32%) – с хроническим ГН (ХГН), 4 (4%) – с болезнью отложения легких цепей (БОЛЦ) с помощью трехкомпонентной скрининговой панели. Определение МГ с помощью ЭФ было возможным только у 38 (44%) больных. Добавление к сывороточным электрофоретическим методам вместо метода «Freelite» ЭФ и ИФ мочи уменьшило число пропущенных больных с моноклональной гаммапатией – в целом с 24 (27%) до 11 (13%), но не достигло чувствительности трехкомпонентной сывороточной скрининговой панели. У 10 (11,5%) пациентов МГ была представлена только интактными mlg с одним типом легких цепей – либо κ, либо λ. Наиболее часто – у 25% больных – интактная МГ наблюдалась при HCV(+) крио-ГН. У 37 (42,5%) пациентов выявлена комбинация интактных mlgM, mlgG или mlgA с mFLC. Почти у половины (46%) больных обнаружены только mFLC – аномальное отношение κ/λ.

Заключение. Трехкомпонентная сывороточная скрининговая панель ЭФ+ИФ+«Freelite» расширяет возможности распознавания МГ малого объема (MGUS) и должна быть введена в алгоритм обследования больных нефрологического профиля.

Ключевые слова: моноклональная гаммапатия, метод иммунофиксации, Freelite, амилоидоз, хронический гломерулонефрит.

Для цитирования: Козловская (Лысенко) Л.В., Чеботарева Н.В., Мрыхин Н.Н. и др. Современные подходы к выявлению моноклональной гаммапатии неопределенного значения (MGUS) у больных с поражением почек. *Терапевтический архив.* 2019; 91 (6): 67–72. DOI: 10.26442/00403660.2019.06.000281

Modern approaches to the detection of monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS) in patients with kidney diseases

L.V. Kozlovskaya (Lysenko)¹, N.V. Chebotareva¹, N.N. Mrykhin¹, V.V. Rameev¹, T.V. Androsova¹, S.V. Roshchupkina¹, S.A. Maryina², I.N. Kogarko³, B.S. Kogarko³

¹Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry (Sechenov University), Moscow, Russia;

²National Research Center for Hematology of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia;

³Semenov Institute of Chemical Physics of the Russian Academy of Sciences, Moscow, Russia

Monoclonal gammopathy (MG) is not only the state preceding of hematological neoplasms, but also associated with non-hematological diseases, in particular kidney damage.

Aim. To assess the diagnostic value of “Freelite” methods in addition to electrophoresis (EF) and immunofixation (IF) of serum and urine proteins for detecting MG in patients with kidney diseases.

Materials and methods. 87 patients with kidney damage, in which MG was established using the method of electrophoresis of serum proteins (EF), immunofixation (IF) and the method of free light chains determination – FLC “Freelite” were selected. The diagnostic value of three-component serum panel was compared with EF and IF.

Results and discussion. AL-amyloidosis with kidney involvement was diagnosed in 41% patients, cryoglobulinemic glomerulonephritis (cryo GN) – in 18%, chronic glomerulonephritis (CGN) – in 35%, also there was small number of patients with light chain disease and cast-nephropathy. Determination of MG using EP was possible only in 38 (44%). Adding to the serum electrophoretic methods instead of the “Freelite” method, the urine EF and IF reduced the number of missed patients with monoclonal gammopathy from 24 (27%) to 11 (13%), including in the subgroup of patients with AL-amyloidosis but did not reach the sensitivity of the three-component serum screening panel. In 10 (11.5%) MG was represented only by intact mlg with one type of light chain, either κ or λ. Most often – in 25% of patients, intact monoclonal gammopathy was observed in HCV (+) cryo GN. A combination of intact mlgM, mlgG or mlgA with mFLC, was detected in 37 (42.5%). In almost half (46%) of the patients, only mFLC was detected – an abnormal κ/λ ratio.

Conclusion: The serum screening panel EF + IF + “Freelite” spreads the low-grade monoclonal gammopathy recognition (MGUS) and should be included in the algorithm of examining patients with kidney disease.

Keywords: monoclonal gammopathy, immunofixation of proteins, “Freelite”, amyloidosis, chronic glomerulonephritis.

For citation: Kozlovskaya (Lysenko) L.V., Chebotareva N.V., Mrykhin N.N., et al. Modern approaches to the detection of monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS) in patients with kidney diseases. *Therapeutic Archive.* 2019; 91 (6): 67–72. DOI: 10.26442/00403660.2019.06.000281

БОЛЦ – болезнь отложения легких цепей
ГН – гломерулонефрит
ИФ – иммунофиксация
крио-ГН – криоглобулинемический гломерулонефрит
МГ – моноклональная гаммапатия
ММ – множественная миелома
МППН – мембранопротрофиеративный гломерулонефрит
ХГН – хронический гломерулонефрит

ЭФ – электрофорез
IL – интерлейкин
MCP-1 – моноцитарный хемотаксический протеин 1
MGRS – моноклональная гаммапатия ренального значения
MGUS – моноклональная гаммапатия неопределенного значения
MMP – матриксные металлопротеиназы
NF-κB – ядерный фактор κB
TGF-β – трансформирующий фактор роста β

Олигосекреторная моноклональная гаммапатия (МГ), обозначаемая в медицинской литературе термином «моноклональная гаммапатия неопределенного значения» (MGUS), по современным представлениям, является не только предопухольным состоянием, предшествующим развитию множественной миеломы (ММ) и других секреторных опухолей, но и возможной причиной заболеваний неопухольной природы.

К настоящему времени спектр неопухольных поражений, связанных с MGUS, все более расширяется: описано около 130 таких заболеваний, в том числе с поражением почек – основного органа, через который осуществляется клиренс моноклональных белков.

Важность изучения этой проблемы подчеркивается введением в 2012 г. термина «моноклональная гаммапатия ренального значения» (MGRS) для объединения связанных с MGUS гломерулопатий и тубулопатий [1, 2]. Среди них большое внимание уделяют изучению мембранопротрофиеративного гломерулонефрита (МППН), часто рефрактерного к стандартным схемам иммуносупрессивной терапии. Актуальной является разработка алгоритма обследования данной 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 [3–7].

Это стало возможным во многом благодаря внедрению в широкую клиническую практику высокочувствительных методов исследования, в частности метода количественного определения свободных легких цепей иммуноглобулинов, FLC – «Freelite» [8].

Сведения об авторах:

Козловская (Лысенко) Лидия Владимировна – д.м.н., проф. каф. внутренних, профессиональных болезней и ревматологии медико-профилактического факультета ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова»

Мрыхин Николай Николаевич – врач клинической лабораторной диагностики, кабинет лабораторных исследований Университетской клинической больницы №3 ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова»

Рамеев Вилен Вилевич – к.м.н., доц. каф. внутренних, профессиональных болезней и ревматологии медико-профилактического факультета ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова»

Андросова Татьяна Витальевна – к.м.н., ассистент каф. внутренних, профессиональных болезней и ревматологии медико-профилактического факультета ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова»

Роцупкина Светлана Васильевна – зав. отд-нием нефрологии клиники нефрологии, внутренних болезней и ревматологии Университетской клинической больницы №3 ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова»

Марына Салия Ахсановна – руководитель группы гуморального иммунитета ФГБУ «НМИЦ гематологии»

Козарко Иветта Николаевна – д.м.н., в.н.с. отд. динамики химических и биологических процессов ФГБУН «Институт химической физики им. Н.Н. Семенова»

Козарко Бронислав Станиславович – д.м.н., в.н.с. отд. динамики химических и биологических процессов ФГБУН «Институт химической физики им. Н.Н. Семенова»

Цель исследования. Оценить информативность использования метода количественного определения свободных легких цепей иммуноглобулинов, FLC – «Freelite», в добавление к традиционным методам электрофореза (ЭФ) и иммунофиксации (ИФ) белков сыворотки и мочи, для выявления моноклональной гаммапатии у больных с поражением почек.

Материалы и методы

Среди 113 больных с МГ нефрологического отделения многопрофильной терапевтической клиники с впервые выявленной в период госпитализации (2013–2016) MGUS нами отобрано 87 больных: 39 (45%) – с AL-амилоидозом, 16 (18%) – с (HCV+) криоглобулинемическим гломерулонефритом (крио-ГН), 28 (32%) – с ХГН, 4 (4%) – с болезнью отложения легких цепей (БОЛЦ), кому диагноз МГ установлен при использовании трех сывороточных методов исследования – метода ЭФ белков сыворотки, метода ИФ и метода определения свободных легких цепей – FLC «Freelite», обозначаемых как трехкомпонентная сывороточная скрининговая панель [9].

В отобранной группе больных нами проведена оценка эффективности в диагностике МГ этой трехкомпонентной сывороточной скрининговой панели в сравнении с эффективностью использования только традиционных электрофоретических методов – ЭФ и ИФ.

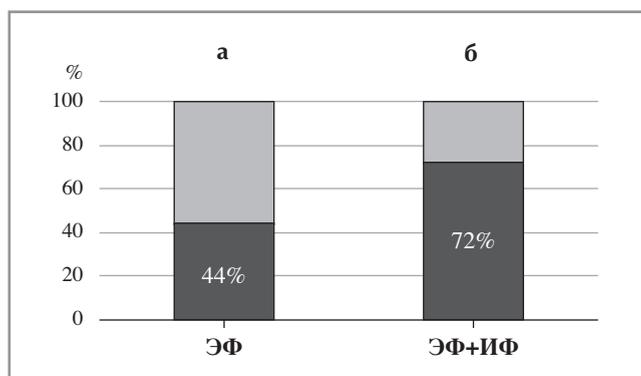
ЭФ белков сыворотки крови был выполнен в межклинической биохимической лаборатории Клинического центра Первого МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) на автоматическом приборе для проведения капиллярного электрофореза белков Capillarys (Sebia, Франция) с использованием свежей сыворотки крови, полученной центрифугированием при 1000 об/мин.

ЭФ белков с ИФ сыворотки, ЭФ и ИФ белков мочи выполняли в лаборатории гуморального иммунитета ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Минздрава России. Для этого образцы сыворотки крови и 24-часовой концентрированной мочи исследовали методом ЭФ в геле агарозы с проведением иммунопреципитации моноспецифическими антителами против тяжелых цепей, а также κ- и λ-свободных легких цепей. Концентрацию и тип парапротеина оценивали согласно стандартизированным протоколам с использованием аппаратной линейки, включающей метод капиллярного электрофореза на аппаратах фирмы Sebia (Франция).

Количественное определение свободных легких цепей иммуноглобулинов (FLC) выполняли в той же лаборатории гуморального иммунитета ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Минздрава

Контактная информация:

Чеботарева Наталья Викторовна – к.м.н., доц. каф. внутренних, профессиональных болезней и ревматологии медико-профилактического факультета ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова»; тел.: +7(905)543-42-50; e-mail: natasha_tcheb@mail.ru; ORCID: 0000-0003-2128-8560



Частота выявления МГ при использовании метода ЭФ (а) и комбинации методов ЭФ и ИФ (б) среди нефрологических больных с МГ, установленной с помощью трехкомпонентной сывороточной скрининговой панели ЭФ + ИФ + «Freelite» (n=87).

России высокочувствительным иммунотурбидиметрическим методом «Freelite» на биохимическом анализаторе Hitachi 911 (Roche Diagnostics, Швейцария).

Результаты

Среди 87 нефрологических больных с МГ, у которых она была выявлена с помощью трехкомпонентной сывороточной панели, только у 38 (44%) больных оказалась возможной ее идентификация с помощью классического ЭФ белков сыворотки (см. рисунок, а). Результативность выявления МГ после присоединения к методу ЭФ сыворотки метода ИФ была выше: МГ идентифицирована у 63 (72%) среди 87 больных (см. рисунок, б).

Таким образом, значительная часть нефрологических больных с наличием олигосекреторной МГ оказалась вне чувствительности традиционных электрофоретических методов исследования сыворотки: 56% – при использовании только ЭФ и 28% – при применении комбинации методов ЭФ и ИФ.

Это касалось различных нозологических форм поражения почек неопухоловой природы, в большей степени AL-амилоидоза: среди больных AL-амилоидозом частота невыявленной («пропущенной») МГ оказалась большей (33%), чем среди больных ГН – HCV(+) крио-ГН (19%) и ХГН (21%; табл. 1). Нами также была дополнительно проанализирована у больных с МГ, выявленной с помощью трехкомпонентной сывороточной скрининговой панели ЭФ + ИФ + «Freelite», результативность присоединения мочевых тестов – ЭФ и ИФ (см. табл. 1).

Таблица 1. Частота пропущенных случаев МГ при использовании традиционных электрофоретических методов белков сыворотки и мочи по сравнению с трехкомпонентной сывороточной скрининговой панелью ЭФ + ИФ + «Freelite»

Нозологические формы поражения почек	ЭФ + ИФ + «Freelite» сыворотки, n	ЭФ + ИФ сыворотки, n (%)	ЭФ + ИФ сыворотки и мочи, n (%)
AL-амилоидоз	39	13 (33)	4 (10)
HCV(+) крио-ГН	16	3 (19)	3 (19)
ХГН	28	6 (21)	4 (17)
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%), но не достигла результативности (чувствительности) трехкомпонентной сывороточной скрининговой панели (см. табл. 1).

Средняя величина МГ в обследованной группе нефрологических больных составила 1 [0,1; 3,43] г/л, у 46% из них – ниже 1 г/л, т. е. характеризовалась преимущественно как олигосекреторная MGUS.

Нами также у 87 нефрологических больных охарактеризована МГ по составу моноклональных белков и определена частота среди них MGUS, состоящей только из моноклональных FLC (mFLC), как возможного нефротоксического варианта МГ у больных с неопухоловыми поражениями почек, госпитализирующихся в терапевтические стационары (табл. 2).

Среди них у 10 (11,5%) она была представлена только интактными mIg с одним типом легких цепей – либо κ, либо λ. Наиболее часто – у 25% больных – интактная МГ наблюдалась нами у HCV(+) крио-ГН, что соответствует ассоциированной с HCV-инфекцией смешанной криоглобулинемии II типа с наличием моноклонального компонента IgMκ ревматоидного фактора. У 37 (42,5%) выявлена комбинация интактных mIgM, mIgG или mIgA с mFLC, оцененных по измененному соотношению κ/λ. Почти у половины (46%) больных обнаружены только mFLC – аномальное отношение κ/λ (см. табл. 2). Частота выявления только mFLC у больных с олигосекреторной по объему MGUS была примерно одинаковой в подгруппах больных с AL-амилоидозом, ХГН и БОЛЦ. Лишь в подгруппе больных с HCV(+) крио-ГН она была достоверно ниже (19%) из-за преимущественного выявления интактных IgMκ или ее сочетания с mFLC.

Выявлены нозологические различия MGUS по типу легких цепей среди нефрологических больных: при AL-амилоидозе преобладали в составе интактных mIg и изолированно LC λ-типа, при ХГН – LC κ-типа; при HCV(+) крио-ГН – LCκ, но преимущественно в составе интактных IgMκ.

Обсуждение

Полученные нами результаты согласуются с данными литературы о высокой чувствительности в идентификации МГ комбинации трехкомпонентной сывороточной скрининговой панели ЭФ + ИФ + «Freelite» [8–10], основанными на изучении большого клинического материала, включающего помимо больных с В-лимфоплазмноклеточными опухолевыми заболеваниями (ММ и др.), также пациентов с MGUS, AL-амилоидозом, БОЛЦ. При этом, по мнению авторов, при такой комбинации сывороточных скрининговых методов у больных всеми изученными заболеваниями, кроме AL-амилоидоза, не обязательно применение электрофоретических методов исследования (ЭФ и ИФ), суточной (24-часовой) мочи ввиду «малой дополнительной чувствительности» этих мочевых тестов [11, 12].

Однако в исследовании G. Palladini и соавт. (2009) с фокусом на AL-амилоидоз среди 115 больных AL-амилоидозом у 5 (4,3%) МГ была пропущена при оценке методами сывороточных ИФ и «Freelite», но идентифицирована с помощью мочевых тестов ИФ [13]. В работах J.A. Katzmann и соавт. [8, 14] при исключении из диагностической скрининговой панели мочевых методов «пропуск» пациентов AL-амилоидозом с МГ составил соответственно 0 среди 123 и 6 среди 581 (1,0%). Эти результаты дали основание в современных рекомендациях (IMWG, 2014) считать целесообразным

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

Формы поражения почек	Только интактные моноклональные Ig (mIg)		mIg + моноклональные FLC (mFLC)		Только mFLC	
AL-амилоидоз (n=39)	Gλ, 1 Ак, 1	(5%)	Gλ+λ, 3 Aλ+λ, 7 Gκ+κ, 6	(41%)	λ, 14 κ, 7	(54%)
HCV(+) крио-ГН (n=16)	Мκ, 4	(25%)	Мκ+κ, 8 Gκ+κ, 1	(56%)	κ, 2 λ, 1	(19%)
ХГН (n=28)	Gκ, 1 Ак, 1 Gλ, 2	(14%)	Gκ+κ, 5 Ак+κ, 1 Мκ+κ, 2 Gλ+λ, 2	(36%)	κ, 10 λ, 4	(50%)
БОЛЦ (n=4)			Gκ+κ, 1 Gλ+λ, 1	(50%)	κ, 1 λ, 1	(50%)
Всего (n=87)	10 (11,5%)		37 (42,5%)		40 (46%)	

присоединение к трехкомпонентной сывороточной панели – ЭФ + ИФ + «Freelite» – мочевых электрофоретических методов ЭФ и ИФ для более полной диагностики, в первую очередь AL-амилоидоза. Особенно это важно при λ-типе FLC, поскольку установлено, что среди больных AL-амилоидозом, которые были «пропущены» при использовании сывороточных методов, включая «Freelite», но идентифицированы с помощью метода ИФ мочи и/или сыворотки, большинство экспрессировали легкие λ-цепи [8].

В нашем наблюдении добавление к сывороточным электрофоретическим методам ЭФ и ИФ мочи также уменьшило число «пропущенных» больных с МГ. Однако этот подход был менее эффективным, чем трехкомпонентная сывороточная панель ЭФ + ИФ + «Freelite» с ее высокой чувствительностью к определению свободных легких цепей (FLC) – основной составляющей MGUS у больных с изученными нами формами неопухолового поражения почек.

Эффективность определения в моче FLC из-за высокой реабсорбционной способности тубулярного эпителия почек для этого типа белковых молекул снижена, 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 (т. е. одновременного получения пары образцов) [15].

Малая величина MGUS, установленная нами у большинства нефрологических больных, в том числе <1 г/л почти у половины больных, подчеркивает необходимость использования для ее определения чувствительных методов, включая метод «Freelite» [7, 16].

Это важно и с точки зрения установленной в настоящее время роли FLC в патогенезе ассоциированных с MGUS форм поражения почек неопухоловой, в том числе иммуновоспалительной, природы. Так, согласно данным литературы, примерно у 1/5 (19%) пациентов с MGUS обнаруживают только моноклональные FLC [17], из них у четверти (26%) диагностируют почечную болезнь [2]. В нашем исследовании частота выявления только FLC-MGUS составила 46%.

В зависимости от класса, субтипа и физико-химических свойств FLC оказывают многообразное воздействие на почечную ткань, причем разные типы LC воздействуют на те или иные почечные структуры. Полагают, что в первую очередь аминокислотная последовательность FLC детерминирует тип их депозиции в почечной ткани. Кроме того, структурные нарушения с тенденцией к образованию тетра-

меров, не способных 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 БОЛЦ. Считают, что определенная последовательность аминокислот в легких цепях преимущественно λ-типа – (λ VI и III), а также их посттрансляционные изменения, такие как гликозилирование и способность к взаимодействию с компонентами экстрацеллюлярного матрикса, ответственны за их амилоидогенный потенциал. В 80% случаев БОЛЦ обусловлена отложением моноклональных LC κ-типа (κ IV и I).

При взаимодействии амилоидогенных LC с соответствующими рецепторами на поверхности мезангиальных клеток активируется внутриклеточная сигнальная система, в результате чего мезангиальная клетка приобретает макрофагоподобный фенотип (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 (ММП) и депрессия продукции трансформирующего фактора роста β (TGF-β) [18–20].

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 через усиление синтеза TGF-β при одновременном ингибировании MMP-7 и MMP-3 [19, 21–24]. Клинически это проявляется нодулярным PAS-позитивным гломерулосклерозом (конго-негативным) и отложением такого же материала вдоль тубулярной базальной мембраны.

Установлено, что при МПГН патогенетическое значение могут иметь димерные моноклональные LC λ-типа, действующие как мини-аутоантитела против комплементарного фактора H [25, 26].

При мембранозной нефропатии поражение может быть вызвано моноклональными IgG3κ, направленными против рецепторов к фосфолипазе A₂ [20].

При (НСV+)-ассоциированном крио-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 [27].

Считают, что вовлекаются и другие механизмы, кроме антительной активности mIg, например через секрецию различных биологических факторов. Так, образование реактивных кислородных радикалов при катаболизме mLC способно стимулировать продукцию монокитарного хемотаксического протеина 1 (MCP-1), который рассматривается как потенциальный участник опосредованного mLC повреждения [20, 28].

Тубулопатические LC при их эндоцитозе проксимальными тубулярными клетками почек человека индуцируют освобождение провоспалительных цитокинов – интерлейкина-6 (IL-6), IL-8, MCP-1 через активацию ядерного фактора κВ (NF-κВ), вызывая при гиперпродукции LC повреждения интерстиция и фиброз [4, 6, 29, 30].

Варианты повреждения зависят также и от целого ряда других факторов, включая особенности локального катабо-

лизма легких цепей, специфические взаимодействия моноклональных белков с тканевыми и клеточными компонентами и характер тканевого окружения.

Заключение

Проведенный нами анализ свидетельствует о том, что добавление к традиционным электрофоретическим методам оценки белков сыворотки метода определения свободных легких цепей «Freelite» – так называемая трехкомпонентная сывороточная скрининговая панель ЭФ + ИФ + «Freelite», расширяя возможности распознавания моноклональной гаммапатии малого объема (MGUS), должна быть введена в алгоритм обследования больных с заболеванием почек. Это важно в первую очередь с практических позиций, поскольку открывает новые перспективы таргетного лечения ассоциированных с MGUS форм поражений почек путем воздействия на малый В-лимфоцитарный клон клеток, секретирующий моноклональные белки, в том числе свободные легкие цепи с нефропатогенными свойствами.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. 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
2. 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
3. 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
4. Bridoux F, Leung N, Hutchison CA, Touchard G, Sethi S, Femand JP, Picken MM, Herrera GA, Kastritis 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
5. 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):1681-91. doi: 10.2215/CJN.03160316
6. Chauvet S, Frémeaux-Bacchi V, Petitprez F, Karras A, Daniel L, Burtsey S, Choukroun G, Delmas Y, Guerot 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;129(11):1437-47. doi: 10.1182/blood-2016-08-737163
7. 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
8. 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
9. 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*. 2009;23:215-24. doi: 10.1038/leu.2008.307
10. Dimopoulos M, Kyle R, Femand JP, Rajkumar SV, San Miguel J, Chanan-Khan A, Ludwig H, Joshua D, Mehta J, Gertz M, Avet-Loiseau H, Beksac 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
11. 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*. 2006;52:1743-8. doi: 10.1373/clinchem.2006.069104
12. 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
13. Palladini G, Russo P, Bosoni T, Verga L, Sarais G, Lavatelli F, Nuvoione 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
14. 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
15. Hutchison C, Basnayake K, Cockwell P. Serum free light chain assessment in monoclonal gammopathy and kidney disease. *Nat Rev Nephrol*. 2009;5:621-7. doi: 10.1038/nrneph.2009.151
16. 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
17. 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

18. 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
19. Basnayake K, Stringer S, Hutchison C, Cockwell P. The biology of immunoglobulin free light chains and kidney injury. *Kidney Int.* 2011;79:1289-301. doi: 10.1038/ki.2011
20. Kapoulas S, Raptis V, Papaioannou M. New aspects on the pathogenesis of renal disorders related to monoclonal gammopathies. *Nephrol Ther.* 2015;11(3):135-43. doi: 10.1016/j.nephro.2014.12.005
21. 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.
22. 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.
23. 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):440-51. doi: 10.1038/labinvest.3700069
24. 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.
25. Meri S, Koistinen V, Miettinen A, Tornroth TG, Seppala IJT. Activation of the alternative pathway of complement by monoclonal lambda L chains in membranoproliferative glomerulonephritis. *J Exp Med.* 1992;175:939-50.
26. 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.
27. 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. *Arthritis Rheum.* 2010;62:2152-9. doi: 10.1002/art.27490
28. Wang PX, Sanders PW. Immunoglobulin light chains generate hydrogen peroxide. *J Am Soc Nephrol.* 2007;18(4):1239-45. doi: 10.1681/ASN.2006111299
29. Sethi S, Fervenza FC, Rajkumar SV. Spectrum of manifestations of monoclonal gammopathy-associated renal lesions. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2016;25:127-37. doi: 10.1097/MNH.0000000000000201
30. 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

Поступила 26.02.2019