

Писаревская О.Н., Котельникова А.Н., Казаков С.П., Н.П. Потехин, Рукавицын О.А.

© Коллектив авторов, 2019

УДК:616-006.441/.444::616.153.96::616.61-002.1/.2

DOI: 10.35571/RMSJ.2019.1.003



Взаимосвязь между уровнем секреции и типом моноклонального парапротеина и поражением почек при лимфопролиферативных заболеваниях

Писаревская О.Н.¹, Котельникова А.Н.¹, Казаков С.П.^{1,2}, Н.П. Потехин^{1,2}, Рукавицын О.А.¹¹ ФГБУ «Главный военный клинический госпиталь имени академика Н.Н. Бурденко» Минобороны России; Госпитальная пл., 3, Москва, 105094, Россия² ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1, Москва, 125993, Россия

АННОТАЦИЯ

Введение. Течение лимфопролиферативных заболеваний, сопровождающихся секрецией парапротеинов, осложняется повреждением почек и развитием почечной недостаточности. Прослеживается патогенетическая связь между физико-химическими свойствами моноклональных белков и почечной патологией.

Цель: исследовать взаимосвязи между уровнем секреции моноклонального парапротеина, его типом и поражением почек при множественной миеломе и других лимфопролиферативных заболеваниях.

Пациенты и методы. Ретроспективно проанализированы данные медицинской документации 108 пациентов в возрасте от 31 до 86 лет (медиана 62,5 года) с лимфопролиферативными заболеваниями, у которых выявлялась секреция парапротеина. Хроническая болезнь почек (ХБП) диагностировалась у 78 из 108 пациентов.

Результаты. ХБП чаще встречалась у пациентов со множественной миеломой. ХБП III стадии диагностирована у 28 (35,9 %) пациентов, IV стадии – у 14 (17,9 %), V стадии – в 19 (24,4 %). У 91 пациента диагностировались сопутствующие заболевания, предрасполагающие к развитию почечной патологии. В сыворотке крови у пациентов с парапротеинемическими гемобластозами в сочетании с ХБП в абсолютном большинстве случаев определялись парапротеины Gκ и Gλ, свободных легких цепей (СЛЦ). У значительного числа пациентов определялся белок Бенс-Джонса (ВJ) в моче. Реже определялись парапротеины Dλ, Aλ, Aκ и Mκ. Наибольшее содержание патологических белков всех классов и их структурных компонентов и фрагментов наблюдалось в крови и моче у пациентов с III стадией ХБП. Отмечена отрицательная корреляция скорости клубочковой фильтрации (СКФ) с СЛЦκ в крови ($r = -0,21$), СКФ с ВJκ ($r = -0,35$), СКФ с СЛЦλ в крови ($r = -0,13$), СКФ с ВJλ, что говорит о тенденции к повреждающему воздействию на почки СЛЦ и белка ВJ.

Заключение. У пациентов с лимфопролиферативными заболеваниями, сопровождающихся моноклональной секрецией парапротеина и поражением почек с развитием ХБП, в большинстве случаев в крови определялись парапротеины Gκ, Gλ, СЛЦκ и СЛЦλ, и, также, белок ВJ в моче. Значительно реже определялись в сыворотке парапротеины Aκ, Aλ, Mκ, Mλ, Dλ. Наибольший уровень патологических Ig и их структурных компонентов выявлен у пациентов с III стадией ХБП. Связи типа парапротеина и его количественного уровня с повреждением почек не выявлено. Подтверждена роль СЛЦ и белка ВJ в развитии нефропатии.

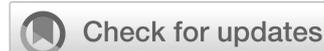
Ключевые слова: Лимфопролиферативные заболевания; Парапротеины; Белок Бенс-Джонса; Острое повреждение почек; Хроническая болезнь почек

Для корреспонденции: Писаревская Ольга Николаевна, e-mail: sefeta@rambler.ru

Для цитирования: Писаревская О.Н., Котельникова А.Н., Казаков С.П., Н.П. Потехин, Рукавицын О.А. Взаимосвязь между уровнем секреции и типом моноклонального парапротеина и поражением почек при лимфопролиферативных заболеваниях // Российский медико-социальный журнал. 2019. N1. С. 31-40. doi: 10.35571/RMSJ.2019.1.003

© 2019 The Authors

DOI: 10.35571/RMSJ.2019.1.003



The correlation between the level of secretion and the type of monoclonal paraprotein and kidney damage in lymphoproliferative disorders.

Olga N. Pisarevskaya¹, Aleksandra N. Kotelnikova¹, Sergey P. Kazakov^{1,2},Nikolay P. Potekhin^{1,2}, Oleg A. Rukavitsyn¹¹ Burdenko Main Military Clinical Hospital; 3, Gospitalnaya square, Moscow, 105229, Russian Federation² Russian Medical Academy of continuous professional education, 2/1, Barrikadnaya st., Moscow, 125993, Russian Federation

ABSTRACT

Introduction. The course of lymphoproliferative diseases accompanied by the secretion of paraproteins is complicated by damage to the kidneys and the development of renal failure. There is a pathogenetic relationship between the physicochemical properties of monoclonal proteins and renal pathology.

Objective: to find out the relationship between the type of monoclonal paraprotein, the level of its secretion and the degree of renal failure in lymphoproliferative diseases.

Patients and methods. We analyzed 108 patients with lymphoproliferative diseases in whom secretion of paraprotein was detected. Age from 31 to 86 years (median 62.5 years). Chronic kidney disease (CKD) was diagnosed in 78 out of 108 patients.

Results. CKD was diagnosed in patients with multiple myeloma. Stage III CKD was diagnosed in 28 (35.9%) patients, stage IV - in 14 (17.9%), stage V - in 19 (24.4%). 91 patients were diagnosed with concomitant diseases predisposing to the development of renal pathology. In the blood serum of patients with paraproteinemic hemoblastosis in combination with CKD, the vast majority were patients with the secretion of G κ and G λ paraproteins, free light chains (FLC). In a significant number of patients, Bence-Jones protein (BJ) in urine was determined. Less commonly, the secretion of paraproteins D λ , A λ , A κ and M κ was determined. The highest level of pathological proteins of all classes and their structural components and fragments was observed in patients with stage III CKD. A negative correlation of glomerular filtration rate (GFR) with FLC κ in the blood ($r = -0.21$), GFR with BJ κ ($r = -0.35$), GFR with FLC λ in the blood ($r = -0.13$), GFR c BJ λ , which indicates a tendency to damage the kidneys of FLC and protein BJ.

Conclusion. In patients with lymphoproliferative diseases accompanied by monoclonal secretion of paraprotein and kidney damage with the development of CKD, in most cases the blood paraproteins G κ , G λ , FLC κ and FLC λ as well as protein BJ in urine, were determined. Paraproteins A κ , A λ , M κ , M λ , D λ were determined much less frequently in serum. The highest level of pathological Ig and their structural components was observed in patients with stage III CKD. No association with quantitative level, type of paraprotein, and kidney damage was found. The role of FLC and BJ protein in the development of nephropathy has been confirmed.

Keywords: Lymphoproliferative disorders; Paraproteins; Bence Jones protein; Acute kidney injury; Chronic kidney disease

For correspondence: Olga N. Pisarevskaya, e-mail: sefeta@rambler.ru

For citation: Pisarevskaya ON, Kotelnikova AN, Kazakov SP, Potekhin NP, Rukavitsyn OA. The correlation between the level of secretion and the type of monoclonal paraprotein and kidney damage in lymphoproliferative disorders. *Russian Medical and Social Journal*. 2019;1(1):31-40. (In Russ.). doi: 10.35571/RMSJ-2019.1.1.38-38

Введение

Заболевания, ассоциированные с секрецией парапротеинов, часто сопровождаются поражением почек. Поражение почек может быть осложнением ранее диагностированного заболевания или являться его первым проявлением. Их можно разделить на 3 основные группы: предзаболевания, онкологические (в основном онкогематологические) заболевания и неонкологические заболевания.

Моноклональная гаммапатия неясного генеза (monoclonal gammopathy of undetermined significance, MGUS) и асимптоматическая (тлеющая) миелома относятся к предзаболеваниям.

К онкологическим заболеваниям, в том числе онкогематологическим относятся: рак легких, желудка, почки, тимомы, урогенитальный рак, В-клеточные лимфопролиферативные заболевания (множественная миелома, макроглобулинемия Вальденстрема, солитарная плазмоцитома, лимфома из клеток маргинальной зоны селезенки, фолликулярная лимфома, диффузная В-крупноклеточная лимфома, хронический лимфолейкоз/мелкоклеточная лимфоцитарная лимфома), Т-клеточные лимфомы, болезнь тяжелых цепей [1].

Неонкологические заболевания включают амилоидоз, болезнь Кастанеллана, парапротеинемическая по-

линейропатия, РОЕМС-синдром, криоглобулинемия с продукцией моноклонального ревматоидного фактора, Холодовая гемолитическая анемия (моноклональная), микседематозный лишай (склеромикседема), аутоиммунный тиреоидит Хашимото и др.

Среди лимфопролиферативных заболеваний повреждение почек с нарушением их функции чаще всего встречается при множественной миеломе (ММ), Макроглобулинемии Вальденстрема (МВ), неходжкинских лимфомах. Множественная миелома составляет 1,3% всех злокачественных новообразований и 15 % гематологических злокачественных опухолей [2]. У пациентов с секретирующей ММ в сыворотке крови появляется парапротеин – моноклональный белок, или его фрагменты – свободные легкие цепи (СЛЦ), которые также можно определить в сыворотке крови и моче. Повреждение почек – распространенное осложнение ММ. Почечная недостаточность развивается у 20–40 % пациентов с ММ и является прогностически неблагоприятным фактором, расценивается как 2-я по частоте причина смерти больных после инфекционных осложнений [3].

В структуре поражения почек при ММ миеломная нефропатия составляет 60-80 %. В патогенезе миеломной нефропатии значительную роль играет высокая концентрация СЛЦ в сыворотке крови и экскреция

Писаревская О.Н., Котельникова А.Н., Казаков С.П., Н.П. Потехин, Рукавицын О.А.

их в просвет почечных канальцев [4]. Риск развития миеломной нефропатии высок при концентрации моноклональных СЛЦ в сыворотке более 500–1000 мг/л, количестве белка Бенс-Джонса (BJ) в моче >2 г/сут [5]. Клинически миеломная нефропатия чаще всего проявляется протеинурией, почечной недостаточностью и, реже, нефротическим синдромом, гематурией. Развитию почечной недостаточности предшествует более или менее длительная протеинурия с наличием белка BJ. Выявление даже следовой секреции белка BJ играет важную роль в правильной диагностике и своевременном выявлении осложнений заболевания, в частности, болезней отложения моноклональных СЛЦ с поражением почек и первичного AL-амилоидоза. Генез этих осложнений обусловлен образованием депозитов моноклональных СЛЦ. Морфологические изменения гетерогенны. Миеломная цилиндр-нефропатия (cast-нефропатия, миеломная почка) встречается до 80 % случаев, AL-амилоидоз – в 10–20 %, болезнь депозитов легких цепей диагностируют у 5–10 % больных. Возможны редкие варианты почечной патологии: парапротеинассоциированный гломеруло-нефрит, иммунотактоидная нефропатия, хронический тубулоинтерстициальный нефрит, плазмоклеточная инфильтрация [2]. Вариант поражения почек определяется физико-химическими характеристиками моноклональных белков. При большой массе опухоли происходит секреция значительного количества моноклональных Ig или их фрагментов (СЛЦ), при заболеваниях с низкой пролиферативной активностью и низкой степенью злокачественности патогенность моноклональных белков определяется не их количеством, а структурными особенностями [6].

Моноклональная гаммапатия неопределенного значения (МГНЗ, monoclonal gammopathies of undetermined significance - MGUS) может быть диагностирована у большинства пациентов за несколько лет до развития ММ [7,8]. Термин введен R. Kyle в 1978 г. [9] для обозначения состояния, характеризующегося наличием в сыворотке крови небольшого количества М-протеина, и которое, долгое время оставаясь доброкачественным, является предстадией множественной миеломы и других лимфолиферативных заболеваний [10].

Моноклональная гаммапатия почечного значения (МППЗ, monoclonal gammopathy of renal significance - MGRS) была выделена в 2012 году N. Leung и соавторами в отдельную группу почечной патологии для того, чтобы вывести ряд состояний, при которых повреждение почек М-компонентом привело к почечной недостаточности, из группы «доброкачественных» МГНЗ. Выделение МППЗ как отдельной группы почечной патологии позволило определить причинно-следственные связи малых В-клонов с поражен-

ями почек, главным образом за счет секретируемых этими клонами Ig или их фрагментов, без непосредственной связи с пролиферацией В-клеток [11].

Поражение почек при лимфомах встречается реже, чем при ММ, частота достоверно неизвестна [12]. При неходжкинских лимфомах поражение почек обнаруживается в основном при прогрессировании или рецидиве заболевания. Чаще всего вовлечение почек диагностируется при хроническом лимфолейкозе/лимфоме из малых лимфоцитов (40 %), несколько реже – при неходжкинских лимфомах (диффузной В-крупноклеточной лимфоме и НК/Т-клеточной лимфоме (20 %) [13]. Морфологически выявляется лимфоидная инфильтрация, гломерулопатии, AL-амилоидоз, тромботическая микроангиопатия. Не исключается роль парапротеина, СЛЦ, криоглобулинов в генезе нефропатии при лимфомах [14]. Реже, при злокачественных лимфомах возможно развитие гломерулонефрита без парапротеинемии и криоглобулинемии, в результате аутоиммунного поражения [15].

Влияние типа секретируемого парапротеина и его роль в патогенезе поражения почек при множественной миеломе и других плазмоклеточных дисक्रазиях к настоящему времени недостаточно изучено.

Цель: исследовать взаимосвязи между уровнем секреции моноклонального парапротеина, его типом и поражением почек при ММ и других лимфолиферативных заболеваний.

Материалы и методы

Проведен ретроспективный анализ данных медицинской документации 108 пациентов (81 мужчины и 27 женщин) в возрасте 31–86 лет (медиана 62,5 года), прошедших лечение в отделениях гематологического центра и отделения гемодиализа ГВКГ им. Н.Н. Бурденко. В исследование были включены пациенты с лимфолиферативными заболеваниями, течение которых сопровождалось парапротеинемией, у 78 из них была диагностирована нефропатия, хроническая болезнь почек (ХБП). Группу сравнения составили 30 пациентов без повреждения почек. В исследовании оценивали общий соматический статус по шкале ECOG¹, клинические анализы крови и мочи, биохимический анализ крови, иммунохимические анализы крови и мочи, хромосомные aberrации и мутационный статус, результаты морфологического и цитогенетического исследований костного мозга, результаты лучевых методов исследований.

Диагностику ХБП проводили в соответствии с клиническими рекомендациями KDIGO 2012 (Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease) [16]. Из 108 пациентов у 91 из них (84,3 %) диагностировалась ММ, у 2 (1,9 %)

- солитарная плазмоцитома, у 3 (2,8 %) - лимфоцитарная лимфома, у 2 (1,9 %) - плазмноклеточный лейкоз, у 6 (5,6 %) - макроглобулинемия Вальденстрема, у 1 (0,9 %) - хронический лимфолейкоз, у 1 (0,9 %) - Т-клеточная лимфома, у 1 (0,9 %) - фолликулярная лимфома, у 1 (0,9 %) - диффузная В-крупноклеточная лимфома. Статистическую обработку результатов исследования осуществляли с использованием приложения Microsoft Excel и пакета статистического анализа данных Statistica 10 для Windows (StatSoft Inc., США). Анализировали временные параметры всех больных, включенных в исследование, под точкой отсчета понимали начало терапии в условиях ГВКГ им. Н.Н. Бурденко. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$. Значимость различий между группами по частоте достижения объективного ответа выполнена с помощью непараметрического непараметрического критерия согласия χ^2 (хи-квадрат) - критерия Пирсона.

Результаты

При оценке общего соматического статуса по ECOG из 108 пациентов ECOG 2 имели 45 (41,7 %), ECOG 3 – 41 (38,0 %), ECOG 4 – 7 (38,0 %) больных. Очаги деструкции в костях выявлены у 82 (75,9 %), мягкотканый компонент зафиксирован у 42 (38,9 %) больных. Для дифференциальной диагностики 13 пациентам проводилось исследование хромосомных аномалий по методу FISH (fluorescence in situ hybridization - флуоресцентная гибридизация in situ). У 8 (61,5%) из 13 была обнаружена del (13q) и в 1 (7,7%) – del (17p). Из 30 пациентов без ХБП, 10 (9,3 %) относились к группе высокого риска развития ХБП. ХБП III стадии диагностирована у 28 (35,9 %) пациентов, IV стадии – у 14 (17,9 %), V стадии – у 19 (24,4 %). У 91 пациента диагностированы сопутствующие заболевания, которые могли являться предрасполагающими факторами к развитию поражения почек (табл. 1).

Таблица 1. Сопутствующие заболевания (n = 91)

Table 1. Concomitant diseases (n=91)

Заболевание <i>Disease</i>	n	%
Кисты почек <i>Kidney cysts</i>	24	26,4
Рак левой почки T2N0M0 <i>Kidney cancer T2N0M0</i>	1	1,1
Хронический пиелонефрит <i>Chronic pyelonephritis</i>	11	12,1
Мочекаменная болезнь <i>Urolithiasis</i>	14	15,4

Удвоение почек <i>Duplex kidney</i>	2	2,2
Нефроптоз <i>Nephroptosis</i>	2	2,2
Липома правой почки <i>Kidney lipoma</i>	1	1,1
Сахарный диабет <i>Diabetes</i>	17	18,7
Гипертоническая болезнь <i>Hypertonic disease</i>	68	74,7
Ишемическая болезнь сердца <i>Coronary heart disease</i>	53	58,2
Всего <i>Total</i>	91	100

Медиана скорости клубочковой фильтрации (СКФ) по Кокрофту–Голту у 108 пациентов составила 39,0 мл/мин (интерквартильный размах 4,4–182,4 мл/мин). У 61 (56,5 %) пациента СКФ была менее 60 мл/мин (табл. 2).

Таблица 2. Скорость клубочковой фильтрации по Кокрофту–Голту (n = 108)

Table 2. Cockcroft-Gault glomerular filtration rate (n=108)

Показатель <i>Test</i>	n	%	
Скорость клубочковой фильтрации, мл/мин <i>Glomerular filtration rate, ml/min</i>	<60	61	56,5
	≥60	47	43,5

Медиана уровня $\beta 2$ -микроглобулина (определен у 99 пациентов) – 6,18 мг/л, интерквартильный размах – 1,9–72,8 мг/л. Уровень $\beta 2$ -микроглобулина $\geq 3,5$ мг/л, но $< 5,5$ мг/л отмечен у 22 (22,2 %) пациентов; $\geq 5,5$ мг/л – у 56 (56,6 %) пациентов. Медиана уровня общего белка в крови составила 79,5 г/л, интерквартильный размах – 45–160 г/л. Уровень общего белка > 90 г/л зафиксирован у 40 (37 %) пациентов. Уровень альбумина определяли у 107 пациентов, медиана – 46,7 г/л, интерквартильный размах – 23–70,4 г/л. У 25 (23,4 %) больных альбумин ≤ 35 г/л. С-реактивный белок определен у 78 пациентов, медиана – 7,7 мг/л. Уровень креатинина составил 37–1936 мкмоль/л, медиана – 125,5 мкмоль/л. Уровень креатинина ≥ 177 мкмоль/л имели 35 (32,4 %) пациентов. Уровень калия был определен у 85 пациентов, медиана – 4,5 ммоль/л, интерквартильный размах – 2,4–6,9 ммоль/л. Уровень калия 3,5–5,4 ммоль/л зафиксирован у 70 (82,4 %) пациентов, $> 5,4$ ммоль/л – у 13 (15,3 %). Общий кальций был определен у 100 больных, медиана – 2,3 ммоль/л, интерквартильный размах составил 1,0–3,3 ммоль/л. Уровень кальция $> 2,5$ ммоль/л наблюдался у 20 (20 %) пациентов. В таблице 3 отражены результаты исследования $\beta 2$ -микроглобулина и альбумина.

⁵ Шкала была разработана Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG), которая с 2012 г. является частью группы по исследованию рака ECOG-ACRIN (ACRIN - American College of Radiology Imaging Network). Основные положения были опубликованы Charles Zubrod с соавт. в 1960 г.

Писаревская О.Н., Котельникова А.Н., Казаков С.П., Н.П. Потехин, Рукавицын О.А.

Таблица 3. Показатели β 2-микроглобулина и альбуминаTable 3. β 2-microglobulin and albumin analyses

Показатель Test	Результат Result	n	%
n = 99			
β 2-микроглобулин, мг/л β 2-microglobulin, mg/l	<3,5	21	21,2
	3,5 – 5,5	22	22,2
	>3,5	56	56,6
n = 107			
Альбумин, мг/л Albumin, mg/l	\leq 35	25	23,4
	>35	82	76,6

Уровень белка в моче составил 0–27,3 г/л. Протеинурия \geq 0,1 г/л наблюдалась у 85 (78,7 %) пациентов. Медиана уровня гемоглобина у 108 пациентов составила 98 г/л, интерквартильный размах – 40–186 г/л. Гемоглобин <100 г/л определялся у 55 (50,9 %) пациентов. Тромбоциты <100*10⁹/л у 10 (9,3 %) пациентов, медиана – 186,5*10⁹/л, интерквартильный размах

– 19–480*10⁹/л. Скорость оседания эритроцитов по Вестергрену определена у 75 пациентов, >20 мм/ч отмечена у 67 (89,3 %) пациентов. Виды парапротеинов, которые определялись в сыворотке крови пациентов с ЛПЗ и ХБП, и уровень их секреции представлены в таблице (таб. 4).

Таблица 4. Типы парапротеинов в крови у пациентов с ХБП

Table 4. Blood Paraproteins in patients with CKD

Показатель Test	Ед. измерения Unit	n	Результат Result	
			M + σ	Me (Q25-Q75)
IgG κ	г/л (g/l)	25	37,2 + 26,7	40,3 (16,3 – 53,1)
IgG λ	г/л (g/l)	18	25,8 + 22,1	18,8 (10,2 – 38,7)
IgA κ	г/л (g/l)	7	31,7 + 15	26,6 (18,6 – 46,7)
IgA λ	г/л (g/l)	5	28,2 + 18,4	22,8 (17,1 – 45,2)
IgM κ	г/л (g/l)	2	32,1 + 18,5	32,1 (19 – 45,1)
IgM λ	г/л (g/l)	2	15,5 + 2,8	15,5 (13,5 – 17,5)
IgD λ	г/л (g/l)	5	5,4 + 8,8	0 (0 – 6,6)
BJ κ	г/л (g/l)	12	2,0 + 3,1	1,3 (0,1 – 2,6)
BJ λ	г/л (g/l)	10	3,8 + 2,7	4,2 (1,4 – 5,1)
СЛЦ κ FLC κ	мг/л (mg/l)	21	2819,6 \pm 6920,4	137 (16,6 – 2003)
СЛЦ λ FLC λ	мг/л (mg/l)	22	2005,7 \pm 3896,4	435,5 (9,6 – 1640)
κ/λ	мг/л (mg/l)	13	11 \pm 19,3	1,6 (0,2 – 6,8)

Примечание. СЛЦ – свободные легкие цепи. M – среднее арифметическое; σ – стандартное отклонение; Me – медиана; Q25-Q75 – межквартильный размах.

Note. FLC – free light chains; M – arithmetic mean; Me – median; Q25-Q75 – interquartile range.

У 36 пациентов с ХБП в моче определялся белок BJ (M 58,3 мг/л, σ \pm 25,1 мг/л, медиана 61,7 мг/л, межквартильный размах 43,0–83,9 мг/л).

Моноклональные секреты парапротеинов у пациентов с ЛПЗ без ХБП представлены в таблице (таб. 5).

У 5 пациентов без ХБП в моче определялся белок BJ (M 56,8 г/л, σ \pm 20,1 г/л, медиана 45,2 г/л, межквар-

тильный размах 41,9–68,8 г/л).

В моче у 1 пациента определялись СЛЦ, в связи с чем данные по экскреции СЛЦ с мочой не представлены. В табл. 6 отражены фенотипические особенности моноклональных парапротеинов у пациентов с лимфолифферативными заболеваниями, отражены те показатели, у которых отмечена взаимосвязь.

В табл. 6 отражена взаимосвязь между типом моноклональных парапротеинов и хронической почеч-

ной недостаточностью у пациентов с лимфопролиферативными заболеваниями.

Таблица 5. Типы парапротеинов в крови у пациентов без ХБП
Table 5. Blood Paraproteins in patients without CKD

Показатель <i>Test</i>	Ед. измерения <i>Unit</i>	n	Результат <i>Result</i>	
			M ± σ	Me (Q25-Q75)
IgGκ	г/л (g/l)	8	43,9 ± 20,1	48,2 (33,5 – 58,1)
IgGλ	г/л (g/l)	8	15,4 ± 14,5	11,4 (4,5 – 24,6)
IgAκ	г/л (g/l)	5	44,0 ± 19,5	52,4 (46,0 – 54,8)
IgAλ	г/л (g/l)	1	18,1	–
IgMκ	г/л (g/l)	1	10,4	–
IgMλ	г/л (g/l)	1	38,4	–
IgDλ	г/л (g/l)	1	следовая секреция <i>trace secretion</i>	–
BJκ	г/л (g/l)	5	0,4 ± 0,5	0,2 (0,2 – 0,5)
BJλ	г/л (g/l)	1	0,7	–
СЛЦκ FLCκ	мг/л (mg/l)	11	6634 ± 20283	69,5 (2,0 – 1308)
СЛЦλ FLCλ	мг/л (mg/l)	11	1074,4 ± 2060	20,7 (9,0 – 2000)
κ/λ	мг/л (mg/l)	8	21,6 ± 52,0	2,0 (0,7 – 8,9)

Примечание. СЛЦ – свободные легкие цепи. M – среднее арифметическое; σ – стандартное отклонение; Me – медиана; Q25-Q75 – межквартильный размах.

Note. FLC – free light chains; M – arithmetic mean; Me – median; Q25-Q75 – interquartile range.

Таблица 6. Фенотипические особенности моноклональных парапротеинов у пациентов с лимфопролиферативными заболеваниями
Table 6. Phenotypic features of monoclonal paraproteins in patients with lymphoproliferative diseases

ХБП CKD	BJκ			BJλ			IgGκ			IgAκ			СЛЦκ FLCκ		
	n	M ± σ	Me (Q25-Q75)	n	M ± σ	Me (Q25-Q75)	n	M ± σ	Me (Q25-Q75)	n	M ± σ	Me (Q25-Q75)	n	M ± σ	Me (Q25-Q75)
Есть <i>Yes</i>	5	0,4 ± 0,5	0,2 (0,2–0,5)	1	0,7 ± 0	0,7 (0,7–0,7)	8	43,9 ± 20,1	48,2 (33,5–58,1)	5	44,0 ± 19,5	52,4 (46,0–54,8)	11	6634,9 ± 20283	69,5 (2,0–1308)
Нет <i>No</i>	12	2,0 ± 3,1	1,3 (0,1–2,6)	10	3,8 ± 2,7	4,2 (1,4–5,1)	25	37,2 ± 26,7	40,3 (16,3–53,1)	7	31,7 ± 15,0	26,6 (18,6–46,7)	21	2819,6 ± 6920,4	137 (16,6–2003)
Всего <i>Total</i>	17	1,6 ± 2,7	0,5 (0,1–1,4)	11	3,5 ± 2,7	4,0 (0,7–5,1)	33	38,8 ± 25,1	41,1 (16,5–53,1)	12	36,8 ± 17,4	46,3 (20,5–50,3)	32	4131,1 ± 12922,8	92,6 (15,9–1655,5)

Примечание. СЛЦ – свободные легкие цепи; M – среднее арифметическое; σ – стандартное отклонение; Me – медиана; Q25-Q75 – межквартильный размах.

Note. FLC – free light chains; M – arithmetic mean; Me – median; Q25-Q75 – interquartile range.

Писаревская О.Н., Котельникова А.Н., Казаков С.П., Н.П. Потехин, Рукавицын О.А.

Число пациентов без ХБП и с ХБП с наличием белка ВJк составило 16,7 и 14,1 % соответственно ($\chi^2 = 0,1$; $p = 0,7$), что статистически незначимо; с наличием белка ВJл – 3,3 и 12,8 % ($\chi^2 = 2,5$; $p = 0,1$), что статистически незначимо, но есть тенденция к повреждающему воздействию на почки; с наличием белка ВJ в моче – 16,7 и 46,2 % ($\chi^2 = 8,6$; $p = 0,003$), что статистически значимо. Таким образом, можно сделать вывод о том, что выделение белка ВJ с мочой является диагностическим и прогностическим критерием при повреждении почек.

Число пациентов без ХБП и с ХБП с секрецией моноклонального парапротеина, представленного IgGк, составило 26,7 и 30,8 % соответственно ($\chi^2 = 0,2$; $p = 0,7$), с секрецией моноклонального парапротеина IgGл – 26,7 и 23,1 % ($\chi^2 = 0,2$; $p = 0,7$), что статистически незначимо.

Число пациентов без ХБП и с ХБП с секрецией парапротеина IgAк – 16,7 и 9,0 % соответственно ($\chi^2 = 0,3$; $p = 0,25$), IgAл – 3,3 и 6,4 % ($\chi^2 = 0,4$; $p = 0,5$), что статистически незначимо.

Моноклональные парапротеины, представленные IgDл, IgMк и IgMл, встречались у небольшого числа пациентов: IgDл – у 5 (интерквартильный размах от

20,3 г/л до следового количества); IgDк – ни у одного; IgMк – у 3 (интерквартильный размах 45–10,4 г/л); IgMл – у 3 (интерквартильный размах 38,4–13,5 г/л).

Пациенты без ХБП и с ХБП с секрецией СЛЦл составили 36,7 и 28,2 % соответственно ($\chi^2 = 0,7$; $p = 0,4$), с секрецией СЛЦк – 36,7 и 26,9 % ($\chi^2 = 0,98$; $p = 0,32$), т. е. статистической значимости не выявлено. Соотношение СЛЦк/л в группах пациентов без ХБП и с ХБП – 26,7 и 16,7 % соответственно ($\chi^2 = 1,38$; $p = 0,23$), что статистически незначимо.

При оценке связи парапротеинов и СЛЦ с развитием ХБП ($p > 0,05$) статистически значимых различий между 2 группами пациентов не выявлено, отсутствует достоверная взаимосвязь поражения почек и типа парапротеина. При сравнении в 2 группах (с ХБП, без ХБП), у которых выявили определенный тип парапротеина, использовали непараметрический статистический критерий Манна–Уитни (U-test), при этом статистически значимых различий не получено.

Для оценки статистической взаимосвязи между типом парапротеина, СЛЦ и наличием ХБП использовали метод корреляционного анализа Спирмена (табл. 7).

Таблица 7. Коэффициент корреляции для пациентов с хронической болезнью почек
Table 7. Correlation coefficient for patients with chronic kidney disease

	IgGк	IgDл	IgGл	BJл	IgAк	IgAл	BJк	СЛЦл FLCл	СЛЦк/л FLCк/л	СЛЦк FLCк	BJ
СКФ GFR	0,25	0,03	-0,17	-0,31	0,32	0,42	-0,35	-0,13	0,08	-0,21	-0,07
ХБП CKD	-0,17	-0,13	0,21	0,3	-0,36	0,13	0,22	0,10	-0,06	0,15	0,06

Примечание. СКФ – скорость клубочковой фильтрации; ХБП – хроническая болезнь почек.

Note. GFR – glomerular filtration rate; CKD – chronic kidney disease.

Отмечена отрицательная корреляция СКФ с СЛЦк в крови ($r = -0,21$), СКФ с СЛЦл в крови ($r = -0,13$), а также СКФ с белком ВJк ($r = -0,35$), СКФ с белком ВJл ($r = -0,31$), что может свидетельствовать о тенденции к повреждающему воздействию на почки СЛЦ и белка ВJ. Также отмечена отрицательная корреляция секреции моноклонального парапротеина, представленного IgAк, в крови с ХБП ($r = -0,36$), что может свидетельствовать об отсутствии взаимосвязи между количеством парапротеина класса IgAк и развитием повреждения почечных структур у пациентов с лимфопролиферативными заболеваниями. Коэффициент корреляций между парапротеином IgGк и СКФ составил $r = 0,25$, что говорит о меньшем влиянии IgGк на снижение СКФ.

Обсуждение

У пациентов с лимфопролиферативными заболева-

ниями с секрецией парапротеинов и развитием патологии почек чаще всего определялись парапротеины IgGк и IgGл, СЛЦ в крови и белок ВJ в моче. Парапротеины IgDл, IgAл, IgAк и IgMк определялись у меньшего количества пациентов. Следует отметить, что у пациентов с III стадией ХБП определялся наибольший уровень патологических Ig всех классов и их структурных компонентов и фрагментов, что характерно и для других лабораторных маркеров при ХБП [17,18,19]. Отмечена отрицательная корреляция СКФ с СЛЦ в крови, СКФ с белком ВJ, что свидетельствует о тенденции к повреждающему воздействию на почки СЛЦ и белка ВJ. Взаимосвязи между типом парапротеина и уровнем его секреции у пациентов лимфопролиферативными заболеваниями на основании проведенного корреляционного анализа выявить не удалось.

Заключение

Полученные результаты продемонстрировали отсутствие взаимосвязи между количественным уровнем секреции патологического моноклонального компонента, его клоальности (моноклонального, олигоклонального) в соответствии с выявленным

Список литературы

1. Колина И.Б., Бобкова И.Н. Поражение почек при злокачественных новообразованиях // Клиницист. 2014. N 2. С. 7–16.
2. Jagannath S, Richardson PG, Munshi NC. Multiple myeloma and other plasma cell dyscrasias. Cancer network. Home of the Journal Oncology. URL: <https://www.cancernetwork.com/articles/multiple-myeloma-and-other-plasma-cell-dyscrasias> (дата обращения: 20.04.2019).
3. Heher E.C., Rennke H.G., Laubach J.P., Richardson P.G. Kidney disease and multiple myeloma // Clin J Am Nephrol. 2013. Vol. 8 (11). P. 2007–2017. doi: 10.2215/CJN.12231212.
4. Leung N., Nasr S. Myeloma-related kidney disease // Advances in Chronic Kidney Disease. 2014. Vol. 21 (1). P. 36–47. doi: 10.1053/j.ackd.2013.08.009.
5. Рехтина И.Г., Менделеева Л.П., Бирюкова Л.С. Национальные клинические рекомендации «Диагностика и лечение миеломной нефропатии» / Национальные клинические рекомендации по нефрологии. Сборник клинических рекомендаций. Под ред. Е.М. Шиловой. М.: Белый ветер, 2015. С. 60–71.
6. Zakharova E.V., Stolyarevich E.S. Renal consequences of lymphoproliferative disorders and monoclonal gammopathy // Urol Nephrol Open Access J. 2015. Vol. 2(4). P. 111–117. doi: 10.15406/unoaj.2015.02.00047.
7. Landgren O., Kyle R.A., Pfeiffer R.M. et al. Monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS) consistently precedes multiple myeloma: a prospective study // Blood 2009. Vol. 113(22). P. 5412–5417. doi: 10.1182/blood-2008-12-194241.
8. Weiss B.M., Abadie J., Verna P. et al. A monoclonal gammopathy precedes multiple myeloma in most patients // Blood. 2009. Vol. 113(22). P. 5418–5422. doi: 10.1182/blood-2008-12-195008.
9. Kyle R.A. Monoclonal gammopathy of undetermined significance. Natural history in 241 cases // Am. J. Med. 1978. Vol. 64. P.814–826.
10. Козловская Л.В., Рамеев В.В., Когарко И.Н. и др. Поражения почек, ассоциированные с моноклональной

фенотипом, фенотипическими характеристиками патологического парапротеина и повреждением почек при парапротеинемических гемобластозах. Выявлена взаимосвязь между белками ВJ, СJЦ и повреждением почек.

- гаммапатией неопределенного значения: клинические формы, механизмы развития, подходы к лечению // Клиническая медицина. 2016. Т. 94. N 12. С. 892–901. doi: 10.18821/10023-2149-2016-94-12-892-901.
11. Leung N., Bridoux F., Hutchison C.A. et al. Monoclonal gammopathy of renal significans: when MGUS is no longer undetermined or insignificant // Blood. 2012. Vol. 120(22). P. 4292–4295.
 12. Поп В.П., Рукавицын О.А. Множественная миелома и родственные ей заболевания. 3-е изд., перераб. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016. 224 с.
 13. Kowalewska J., Nicosia R.F., Smith K.D. et al. Patterns of glomerular injury in kidneys infiltrated by lymphoplasmacytic neoplasms // Hum Pathol 2011. Vol. 42(6). P. 898–903. doi: 10.1016/j.humpath.2010.09.009.
 14. Джумабаева Б.Т., Бирюкова Л.С., Варшавский В.А. и др. Клинико-лабораторные и морфологические особенности поражения почек при лимфопролиферативных заболеваниях // Онкогематология. 2017. Т. 12. N 1. С. 44–54. doi: 10.17650/1818-8346-2017-12-1-44-54.
 15. Lien Y.H., Lai L.W. Pathogenesis, diagnosis and management of paraneoplastic glomerulonephritis // Nat. Rev. Nephrology. 2011. Vol. 7(2). P. 85–95.
 16. KDIGO 2012 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease // Kidney International. Supplements. 2013. Vol. 3(1). P. 1–150. doi: 10.1038/kisup.2012.73.
 17. Шилов Е.М., Швецов М.Ю. Хроническая болезнь почек и нефропротективная терапия. Методическое руководство для врачей. М, 2012. С. 9.
 18. Kazakov S.P., Skvortsov S.V., Zukova E.E. et al. Prognostic value of homocysteine in patients with chronic kidney disease. Clin Chem Lab Med 2017;55(Special Suppl):1347.
 19. Жукова Э.Э., Скворцов С.В., Казаков С.П. и др. Взаимоотношение показателей уровня гомоцистеина в сыворотке крови и мочи у больных с хронической болезнью почек // Лабораторная служба. 2017. Т. 6. N 3. С. 162–163.

References

1. Kolina IB, Bobkova IN. Renal damage with malignant neoplasms. Klinitsist [Clinician]. 2014;2:7–16. (In Russ.).
2. Jagannath S, Richardson PG, Munshi NC. Multiple myeloma and other plasma cell dyscrasias. Cancer network. Home of the Journal Oncology. <https://www.cancernetwork.com/articles/multiple-myeloma-and-other-plasma-cell-dyscrasias>. Published June 1, 2016. Accessed April 20, 2019.
3. Heher EC, Rennke HG, Laubach JP, Richardson PG. Kidney disease and multiple myeloma. Clin J Am Nephrol.

- 2013;8(11):2007–2017. doi: 10.2215/CJN.12231212.
4. Leung N, Nasr S. Myeloma-related kidney disease. Advances in Chronic Kidney Disease. 2014;21(1):36–47. doi: 10.1053/j.ackd.2013.08.009.
5. Rekhtina IG, Mendeleeva LP, Byryukova LS. National clinical guidelines for the diagnosis and treatment of myeloma nephropathy. In: Shilov EM, ed. Natsionalnyye klinicheskiye rekomendatsii po nefrologii. Sbornik klinicheskikh rekomendatsiy [National clinical nephrology guidelines]. Moscow: Belyi Veter; 2015:60–71. (In Russ.).

Писаревская О.Н., Котельникова А.Н., Казаков С.П., Н.П. Потехин, Рукавицын О.А.

6. Zakharova EV, Stolyarevich ES. Renal consequences of lymphoproliferative disorders and monoclonal gammopathy. *Urol Nephrol Open Access J.* 2015;2(4):00047. doi: 10.15406/unoaj.2015.02.00047.
7. Landgren O, Kyle RA, Pfeiffer RM et al. Monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS) consistently precedes multiple myeloma: a prospective study. *Blood.* 2009;113(22):5412–5417. doi: 10.1182/blood-2008-12-194241.
8. Weiss BM, Abadie J, Verna P et al. A monoclonal gammopathy precedes multiple myeloma in most patients. *Blood.* 2009;113(22):5418–5422. doi: 10.1182/blood-2008-12-195008.
9. Kyle RA. Monoclonal gammopathy of undetermined significance. Natural history in 241 cases. *Am. J. Med.* 1978;64:814-826.
10. Kozlovskaya LV, Rameev VV, Kogarko IN et al. Renal lesions associated with monoclonal gammopathy undetermined significance: clinical forms, development mechanisms, treatment approaches. *Klinicheskaya meditsina [Clinical Medicine].* 2016;94(12):892-901. (In Russ.). doi: 10.18821/10023-2149-2016-94-12-892-901
11. Leung N, Bridoux F, Hutchison CA et al. Monoclonal gammopathy of renal significance: when MGUS is no longer undetermined or insignificant. *Blood.* 2012;120(22):4292–4295.
12. Pop VP, Rukavitsyn OA. Multiple myeloma and related diseases. 3th ed., revised. Moscow: Geotar-Media, 2016:224.

Раскрытие информации**Об авторах**

Писаревская Ольга Николаевна – врач отделения лимфо-пролиферативных заболеваний и химиотерапии – гематологического центра ФГБУ «ГВКГ им. академика Н.Н. Бурденко» Минобороны России, Москва; email: sefeta@rambler.ru;

Котельникова Александра Николаевна - врач отделения хронических гемобластозов и химиотерапии гематологического центра ФГБУ «ГВКГ им. академика Н.Н. Бурденко» Минобороны России, Москва;

Казаков Сергей Петрович - д.м.н., доцент, начальник центра клинической лабораторной диагностики - главный лаборант ФГБУ «ГВКГ им. академика Н.Н. Бурденко» Минобороны России, Москва, Российская Федерация; заведующий кафедрой иммунологии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва; SPIN-код: 5560-3931;

Потехин Николай Павлович – д.м.н., проф., заместитель начальника госпиталя по клинико-экспертной работе, ФГБУ «ГВКГ им. академика Н.Н. Бурденко» Минобороны России, Москва, Российская Федерация; профессор

Article information**About the authors**

Olga N. Pisarevskaya - M.D., Hematology Unit for Lymphoproliferative Disorders and Chemotherapy, Hematology Center, Burdenko Main Military Clinical

(In Russ.).

13. Kowalewska J, Nicosia RF, Smith KD et al. Patterns of glomerular injury in kidneys infiltrated by lymphoplasmacytic neoplasms. *Hum Pathol.* 2011;42(6):898–903. doi: 10.1016/j.humpath.2010.09.009.

14. Dzhumabaeva BT, Biryukova LS, Varshavsky VA et al. Clinical, laboratory, and morphological characteristics of kidney damage in lymphoproliferative disorders. *Onkogematologiya [Oncohematology].* 2017;12(1):44–54. (In Russ.). doi: 10.17650/1818-8346-2017-12-1-44-54.

15. Lien YH, Lai LW. Pathogenesis, diagnosis and management of paraneoplastic glomerulonephritis. *Nat. Rev. Nephrology.* 2011;7(2):85-95.

16. KDIGO 2012 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. *Kidney International. Supplements.* 2013;3(1):1-150. doi: 10.1038/kisup.2012.73.

17. Shilov EM, Shvetsov MYu. Chronic kidney disease and nephroprotective therapy. Physician guideline. Moscow, 2012. p. 9. (In Russ.).

18. Kazakov SP, Skvortsov SV, Zukova EE et al. Prognostic value of homocysteine in patients with chronic kidney disease. *Clin Chem Lab Med.* 2017;55(SS):1347.

19. Zhukova EE, Skvortsov SV, Kazakov SP et al. The relationship between serum and urine homocysteine levels in patients with chronic kidney disease. *Laboratornaya sluzhba [Laboratory Service].* 2017;6(3):161-163. (In Russ.).

кафедры медицинской экспертизы ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва; Author ID (РИНЦ): 751327;

Рукавицын Олег Анатольевич - д.м.н., проф., начальник гематологического центра - главный гематолог ФГБУ «ГВКГ им. академика Н.Н. Бурденко» Минобороны России, Москва; Author ID (РИНЦ): 106091.

Вклад авторов

Писаревская О.Н., Котельникова А.Н.: обзор публикаций по теме статьи; получение данных для анализа; анализ данных историй болезней; написание текста рукописи; перевод на английский язык;

Казаков С.П., Потехин Н.П., Рукавицын О.А.: дизайн исследования; обсуждение результатов; обсуждение формата статьи и основных ее выводов; редактирование текста рукописи; окончательное одобрение рукописи.

Конфликт интересов:

авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование:

исследование проведено без спонсорской поддержки.

Hospital, Moscow, Russian Federation; e-mail: sefeta@rambler.ru; ORCID ID: 0000-0001-5216-8321;

Aleksandra N. Kotelnikova - M.D., Hematology Unit for Hemoblastosis and Chemotherapy, Hematology Center, Burdenko Main Military Clinical Hospital, Moscow, Russian

Federation; ORCID ID: 0000-0002-6708-0717;

Sergey P. Kazakov - M.D., Ph.D., Associate Prof., Head of Clinical Laboratory Diagnostics Center, Burdenko Main Military Clinical Hospital, Moscow, Russian Federation; Head of Immunology Department, Russian Medical Academy of Continuous Postgraduate Education, Moscow, Russian Federation; ORCID ID: 0000-0001-6528-1059;

Nikolay P. Potekhin - M.D., Ph.D., Prof., Deputy head of the hospital for clinical and expert work, Burdenko Main Military Clinical Hospital, Moscow, Russian Federation; Prof. of the Dept of Medical Expertise, Russian Medical Academy of Continuous Postgraduate Education, Moscow, Russian Federation;

Oleg A. Rukavitsyn - M.D., Ph.D., Prof., Head of the Hematology Center, Chief hematologist, Burdenko Main Military Clinical Hospital, Moscow, Russian Federation;

ORCID ID: 0000-0002-1309-7265.

Authors' contributions

Olga N. Pisarevskaya, Aleksandra N. Kotelnikova: reviewing of publications of the article's topic; obtaining data; database storage and processing; case study data analysis; article writing; translation into English;

Sergey P. Kazakov, Nikolay P. Potekhin, Oleg A. Rukavitsyn: research design; discussion of the results; discussion of the format of the article and its main conclusions; article editing; final approval of the article.

Conflict of Interest Disclosures:

The authors declare no conflict of interest

Funding and Support:

The study was performed without external funding



Статья поступила: 27.05.2019. Принята к публикации: 28.06.2019.
Article received: May 27, 2019. Accepted for publication: June 28, 2019.