

Парапротеинемия и почки:  
от «первичного амилоидоза»  
до «моноклональной гаммапатии  
почечного значения» -  
дорога длиной в 375 лет

*Новосибирск  
22 сентября 2017  
Захарова Е.В.*

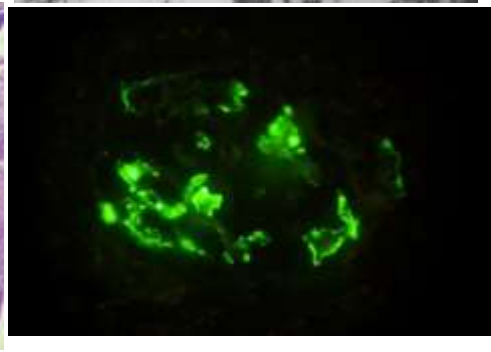
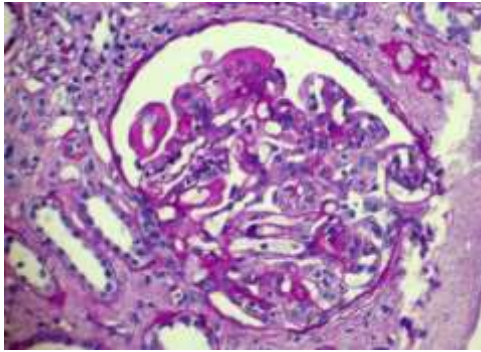
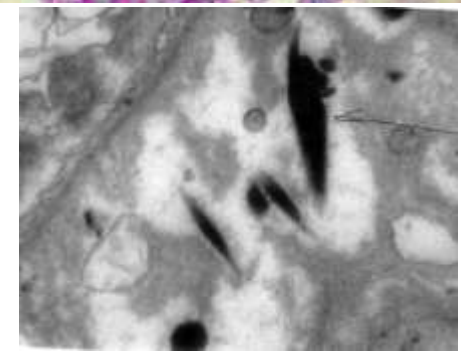
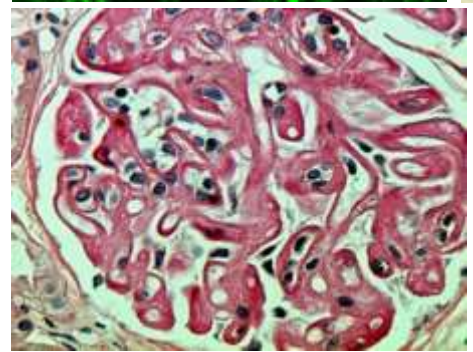
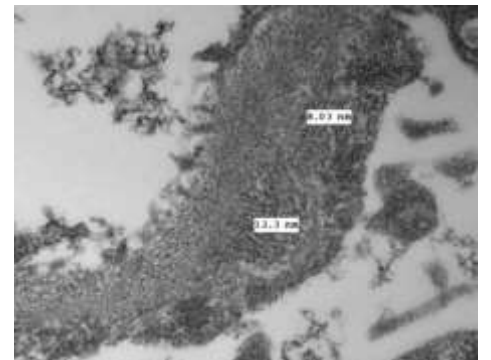
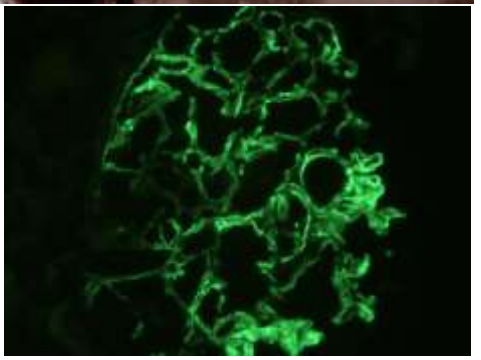
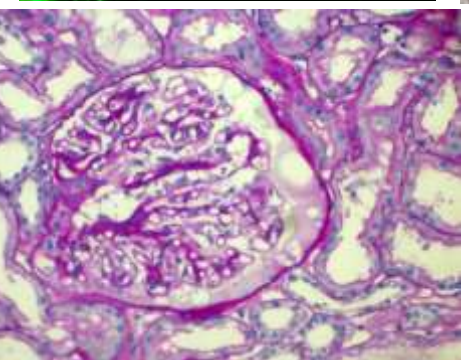
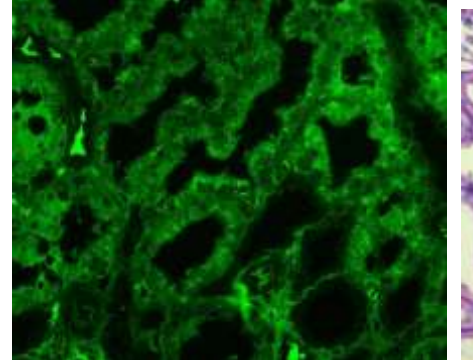
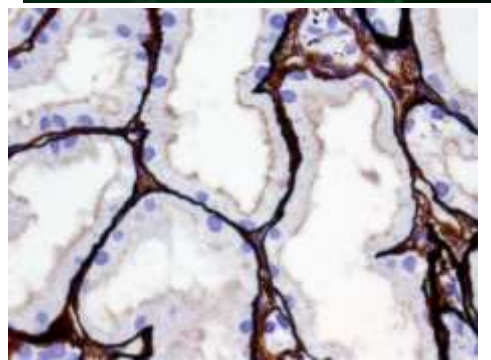
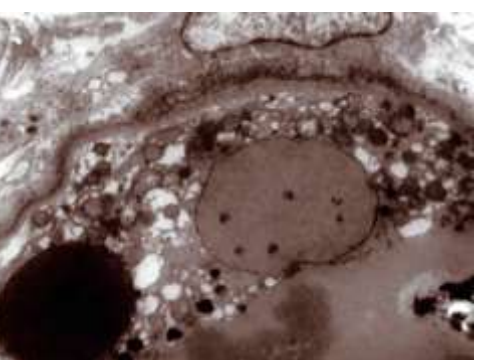
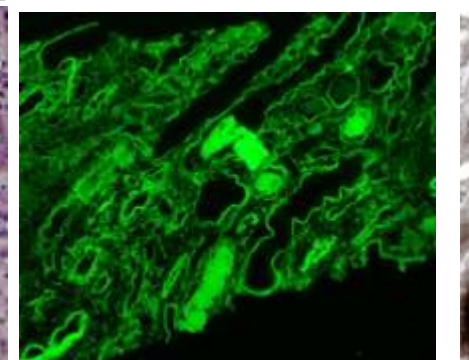
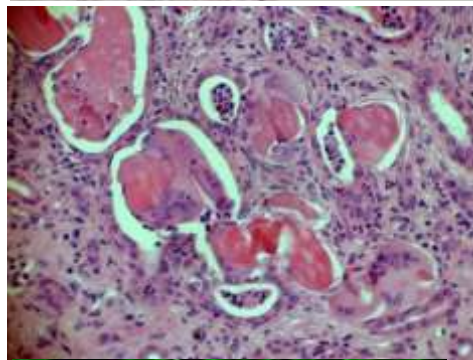
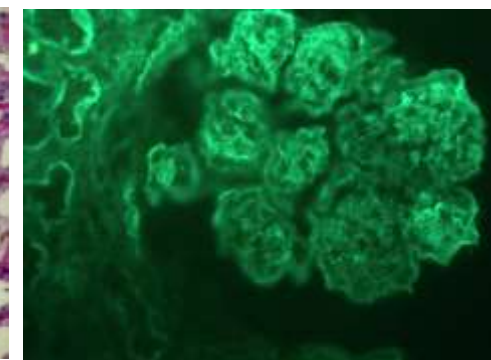
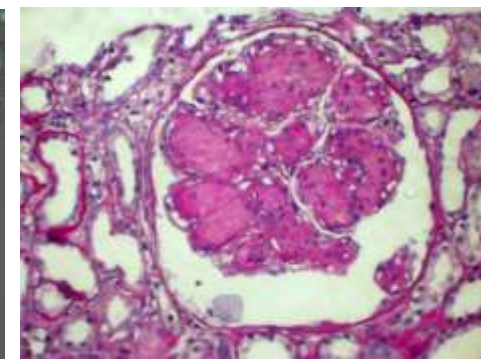
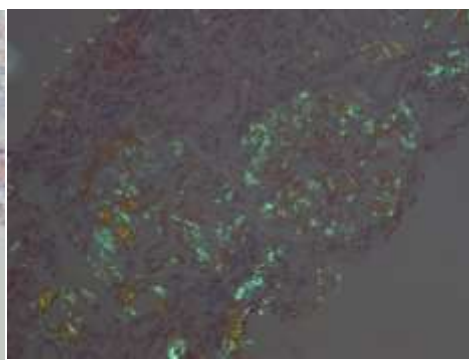
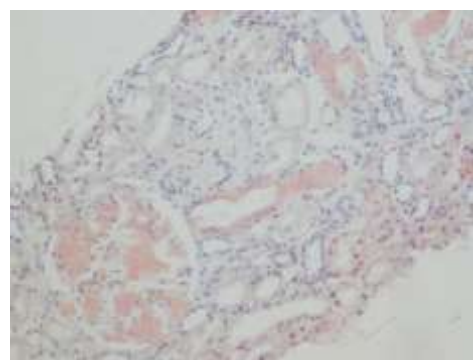




1912



2017



## История вопроса

1639	Nicolaus Fontanus	Описал при аутопсиях гомогенного вещества в печени и селезенке	Первое описание амилоидоза (термина еще не существовало)
1787	Antonie Portal	Описал при аутопсиях «сальное» вещество в печени и почках	Первое описание амилоидоза почек (термина по прежнему не существовало)
1838	Matthias Shleiden	Ввел в ботаническую литературу термин «амилоид» (от греческого “ <i>αμυλ-ov</i> ”)	Первое использование термина «амилоид»
1842	Carl von Rokitansky	Описал при аутопсиях «сальную» печень, инфильтрированную альбуминоподобным желеобразным веществом у пациентов с различными заболеваниями почек	Первое упоминание о белковой природе «сальных» отложений
1844	Samuel Solly	Описал больного с множественными переломами костей и слабостью. При аутопсии – костный мозг замещен каким-то красноватым веществом	Первое описание множественной миеломы (термина еще не существовало)
1845	William Macintyre	Описал больного с болями в костях, отеками и необычными свойствами мочи – очень высокой относительной плотностью, опалесцирующей при кипячении и дающей осадок при охлаждении.	Первое описание множественной миеломы, с протеинурией Бенс-Джонса и описание плазматических клеток (ни одного из этих трех терминов еще не существовало)
1845	Henry Bence Jones	Предположил, что необычные свойства мочи этого больного определяются присутствием особой разновидности альбумина	
1846	John Dalrymple	Описал при аутопсии этого больного замещение костной ткани желатиноподобным красным веществом и описал и зарисовал округлые ядродержащие клетки в костном мозге	

## История вопроса

1854	Rudolf Virchow	Ввел в медицинскую литературу термин «амилоид», заменив им термины «сальный» и «восковой»	Первое использование термина «амилоид» в медицине
1856	Samuel Wilks	Описал больного с «сальными» почками без каких-либо сопутствующих заболеваний	Первое описание «первичного» амилоидоза (термина еще не существовало)
1859	August Kekule	Выявил высокое содержание азота в органах, инфильтрированных амилоидом	Первое доказательство белковой природы амилоида
1867	Herman Weber	Описал амилоидоз почек при аутопсии пациента с «размягчением костей»	Первое описание амилоидоза при множественной миеломе (термина еще не существовало)
1875	Heinrich von Waldeyer-Hartz	Описал необычные клетки в тканях больного	Первое использование термина «плазматические клетки»
1876	Ossip Von Rustizky	Описал наличие множественных опухолей в костном мозге – опухолевые клетки по описанию похожи на плазматические клетки	Первое использование термина «множественные миеломы»
1880	R. Fleischer	Описал необычные свойства мочи, напоминающие упомянутые Генри Бенс Джонсом	Первое использование термина «белок Бенс-Джонса»
1889	Otto Kahler	Описал пациента с прогрессирующими болями в костях и массивной протеинурией (напоминающей описание Генри Бенс Джонса). При аутопсии – красновато-серые отложения в ребрах, содержащие округлые клетки, совпадающие с описанием «множественных миелом»	С этого времени множественная миелома получила название «болезнь Рустицкого-Калера»

## История вопроса

1896	Santiago Ramon y Cajal	Подробно описал плазматические клетки	
1899	A. Ellinger	Предположил, что в крови пациентов с множественной миеломой содержится аномальный белок, аналогичный белку Бенс-Джонса в моче	Первое описание свободных легких цепей в крови (термина еще не существовало)
1900	J. Wright	Предположил, что опухолевые клетки при множественной миеломе представляют собой плазматические клетки	Первое описание ассоциации между плазматическими клетками и множественной миеломой
1903	Frederick Weber	Предположил, что белок Бенс-Джонса синтезируется в костном мозге, и что его наличие характерно для множественной миеломы	Первое описание ассоциации между белком Бенс-Джонса и множественной миеломой
1908	O. Hanssen	Показал, что амилоид разлагается при воздействии пепсина	Доказательство белковой природы амилоида
1909	Alfred von Descastello	Описал взаимосвязь между множественной миеломой и обструкцией почечных канальцев аморфным веществом	Первое описание цилиндрической нефропатии (термина еще не существовало)
1922	Stanhope Bayne-Jones	Описал два вида белка Бенс-Джонса в моче	Первое описание двух типов легких цепей (термина еще не существовало)

## Historical aspects: a long journey

1922	Hans-Hermann Benhold	Обнаружил специфичность окраски амилоида Конго красным	Первое описание метода патоморфологической диагностики амилоидоза
1927	Paul Divry	Обнаружил феномен двойного лучепреломления с изменением окраски амилоида с оранжевой на яблочно-зеленую при исследовании в поляризованном свете	
1928	W. Perlzweg	Описал пациента с множественной миеломой и гиперпротеинемией	Первое описание повышение уровня общего белка крови при множественной миеломе
1929	J. Short	Описал пацуинета с множественной миеломой и белком Бенс-Джонса в сыворотке крови	Первое описание свободных легких цепей в сыворотке крови (термина еще не существовало)
1929	O. Lubarsch	Идентифицировал «первичный» амилоидоз как отдельную патологию	Первое использование термина «первичный» амилоидоз
1933	Maxwell Wintrobe	Описал пациента с множественной миеломой, выраженной гиперпротеинемией и феноменом Рейно	Первое описание криоглобулинемии (термина еще не существовало)
1939	Lewis Longsworth	Обнаружил высокий узкий пик по типу «церковного шпилья» при электрофорезе белков у больных с множественной миеломой	Первое описание «М-градиента», характеризующего аномальные иммуноглобулины

## История вопроса

1944	Jan Waldenström	Описал «эссенциальную» гиперглобулинемию с фибриногенопенией как начальную стадию миеломатоза	Первое описание макроглобулинемии Вальденстрема
1947	A. Lerner	Описал пачинета с необычной пурпурой и высоким содержанием криоглобулина в сыворотке крови	Первое использование термина «криоглобулинемия»
1952	Jan Waldenström	Описал присутствие М-градента у больных без признаков злокачественного заболевания крови, и назвал это состояние «эссенциальной гипергаммаглобулинемией»	Первое описание «моноклональной гаммапатии неопределенного значения» (термина еще не существовало)
1957	Sidney Kobernik	Описал не-амилоидный нодулярный гломерулосклероз при множественной миеломе	Первое описание болезни отложения моноклональных иммуноглобулинов (термина еще не существовало)
1959	Alan Cohen	Установил фибриллярную структуру различных типов амилоида при электронной микроскопии	
1959	Leonhard Krongold	Идентифицировал два различных класса белка Бенс-Джонса и продемонстрировал взаимосвязь между этими белками в сыворотке и множественной миеломой	Подтверждение существования двух типов легких цепей (κ и λ)
1960	Jan Waldenström	Показал различия между моноклональной и поликлональной гипергаммаглобулинемией	Появление концепции клональной экспансии



## История вопроса

1962	Gerald Edelman	Показал, что легкие цепи, выделенные из сыворотки, и белок Бенс-Джонса в моче одного и того же пациента идентичны	Подтверждение идентичности свободных легких цепей сыворотки и белка Бенс-Джонса мочи
в сыворотке	D. Constanza	Продemonстрировал взаимосвязь между множественной миеломой и приобретенным синдромом Фанкони	Первое описание проксимальной тубулопатии легких цепей (термина еще не существовало)
1969	Jerome Porush	Описал парапротеинемию и криоглобулинемию при атипичном гломерулонефрите с нефротическим синдромом	Первое описание криоглобулинемического нефрита при моноклональной криоглобулинемии
1971	G. Glenner	Продemonстрировал соответствие белков, образующих амилоидные фибриллы, легким цепям иммуноглобулинов	Первое описание взаимосвязи между амилоидозом и легкими цепями иммуноглобулинов
1974	J. Bruet	Охарактеризовал биологическое и клиническое значение криоглобулинов	Первая классификация криоглобулинемии
1974	Lilian Morel-Maroger	Описал субэндотелиальные депозиты IgM в почках пациентов с макроглобулинемией Вальденстрема	Первое описание непролиферативного гломерулонефрита с депозитами IgM

## История вопроса

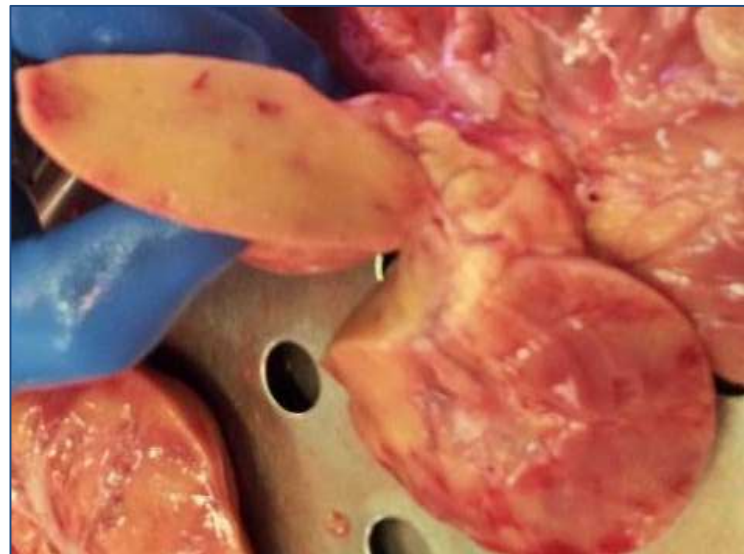
1974	Комитет по Номенклатуре (Международный симпозиум по амилоидозу)	Принял решение о том, что обозначение форм амилоидоза должно основываться на химическом составе амилоида	Первое предложение о внедрении новой классификации амилоидоза
1976	N. Smithline	Описал взаимосвязь канальцевых дисфункций с протеинурией легких цепей	Первое использование термина «цилиндр-нефропатия»
1976	R. Randall	Описал не-амилоидное системное отложение легких цепей	Первое использование термина болезнь отложения легких цепей
1977	E. Rosemann	Описал нефротический синдром, ассоциированный с амилоидоподобными депозитами. При электронной микроскопии – организованные электронно-плотные депозиты, образованные неамилоидными фибриллами	Первое описание иммунотактоидного гломерулонефрита (термина еще не существовало)
1978	Robert Kyle	Обнаружил, что у некоторых пациентов с «эссенциальной гипергаммаглобулинемией» возможно прогрессирование с развитием множественной миеломы, макроглобулинемии Вальденстрема, амилоидоза и других родственных заболеваний, и ввел термин «моноклональная гаммапатия неопределенного значения»	Первое использование термина моноклональная гаммапатия неопределенного значения
1979	Комитет по Номенклатуре Международного Общества по изучению Амилоидоза	Предложил заменить термины «первичный» амилоидоз и амилоидоз «ассоциированный с миеломой» термином “AL амилоидоз”	Первое использование термина AL амилоидоз

## Historical aspects: a long journey

1980	Melvin Schwartz	Introduction of the term “immunotactiod glomerulonephritis” for GN with organized microtubular monoclonal immunoglobulin deposits	First use of the term “immunotactoid glomerulonephritis”
1984	Alain Meyrier	Description of rapidly progressive glomerulonephritis associated with monoclonal gammopathies	
1990	Pierre Aucouturier	Report of heavy chain deposition disease	First description of HCDD
1990	M. Eulitz	Report of a patient with extensive systemic amyloidosis with the amyloid deposits consisted not of light chains but rather of an unusual form of heavy chain	First description of AH amyloidosis
2000	T. Messiaen	Report of 11 patients with the adult Fanconi syndrome secondary to light chain gammopathy	Detailed description of proximal light chain tubulopathy
2004	Samih Nasr	Report of 10 cases with unclassifiable proliferative glomerulonephritis manifesting glomerular monoclonal immunoglobulin G deposits	First description of proliferative glomerulonephritis with monoclonal immunoglobulin deposition
2005	D. Dingly	Report of 13 cases with focal segmental glomerulosclerosis and multiple myeloma or MGUS	
2006	Giampaolo Merlini	Postulate of small clone ability to synthesize a very toxic protein, which can aggregate and deposit systemically as occurs in light-chain amyloidosis, monoclonal immunoglobulin deposition disease, monoclonal cryoglobulinemia etc.	Introduction of the concept of the “dangerous small B-cell clones”

## История вопроса

2012	Международная Рабочая группа по изучению почек и моноклональной гаммапатии	Синтезировала данные, касающиеся поражения почек при низкой секреции парапротеинов, то есть моноклональных гаммапатиях неопределенного значения, и ввела термин «моноклональная гаммапатия почечного значения», с тем, чтобы подчеркнуть патогенетическую роль этих парапротеинемий	Первое использование термина «моноклональная гаммапатия почечного значения»
2013		Постулировала, что у пациентов с МГПЗ имеются клоны В-клеток, которые не удовлетворяют критериям диагностики множественной миеломы или лимфомы, однако эти клоны продуцируют моноклональные белки, вызывающие почечное повреждение	Современные принципы лечения МГПЗ базируются на подавлении В-клона, схемы лечения предствляют собой экстаполяцию схем, используемых при лечении злокачественных В-клеточных новообразований
2015		Постулировала, что термин МГПЗ позволяет объединить поражения почек, вызванные моноклональными иммуноглобулинами, секретируемыми не-злокачественными В-клонами, в отдельную особую группу	



**Собственные данные: 149 случаев морфологически верифицированных парапротеинемических нефропатий (41% злокачественных В-клеточных заболеваний и 59% of МГПЗ)**

Множественная миелома	Варианты поражения почек				
	AL амилоидоз	Цилиндр-нефропатия	БОМИГ	ПТЛЦ	Сочетанные поражения
44	29	7	10	3	1 AL+БОЛЦ+ЦН 2 AL+ЦН 1 БОЛЦ+ЦН 1 БОЛЦ+ПТЛЦ
Макроглобулинемия Вальденстрема	Варианты поражения почек				
	AL амилоидоз	Криоглобулинемический ГН	Непролиферативный ГН с моноклональными депозитами IgM		
6	1	1	4		
Болезнь тяжелых цепей (болезнь Франклина)	Варианты поражения почек				
	АН амилоидоз				
1	1				
Моноклональная гаммапатия почечного значения	Варианты поражения почек				
	AL амилоидоз	БОМИГ	Сочетанные поражения	Пролиферативный ГН с моноклональными депозитами IgA	ТИН
98	88	8	1 AL + БОЛЦ	1	1

Варианты поражения почек	Всего	Множественная миелома	Макроглобулинемия Вальденстрема	МГПЗ
AL амилоидоз	118	29	1	88
БОМИГ	18	10	0	8
Сочетание AL амилоидоза с БОМИГ	2	1	0	1

Прогрессирование МГНЗ в ММ или МГПЗ – 4 случая

МГПЗ+	IgA нефропатия	МН	Диффузный нефросклероз
10	3	4	3

