

ФГАОУ ВО ПЕРВЫЙ МОСКОВСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ И.М. СЕЧЕНОВА МИНЗДРАВА РОССИИ
(СЕЧЕНОВСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ)

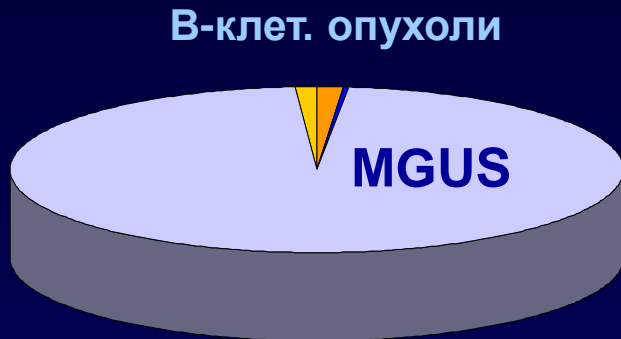
Олигосекреторные моноклональные гаммапатии в клинике внутренних болезней

Козловская Л.В., Рамеев В.В., Чеботарева Н.В.,
Андросова Т.В., Мрыхин Н.Н., Рощупкина С.В.,
Варшавский В.А.

Москва, 2018

Моноклональная гаммапатия неопределенного значения — MGUS

(термин введен R.Kyle в 1978 взамен понятия «доброкачественный моноклональный М-протеин» J.Waldenström'a, 1960г.)



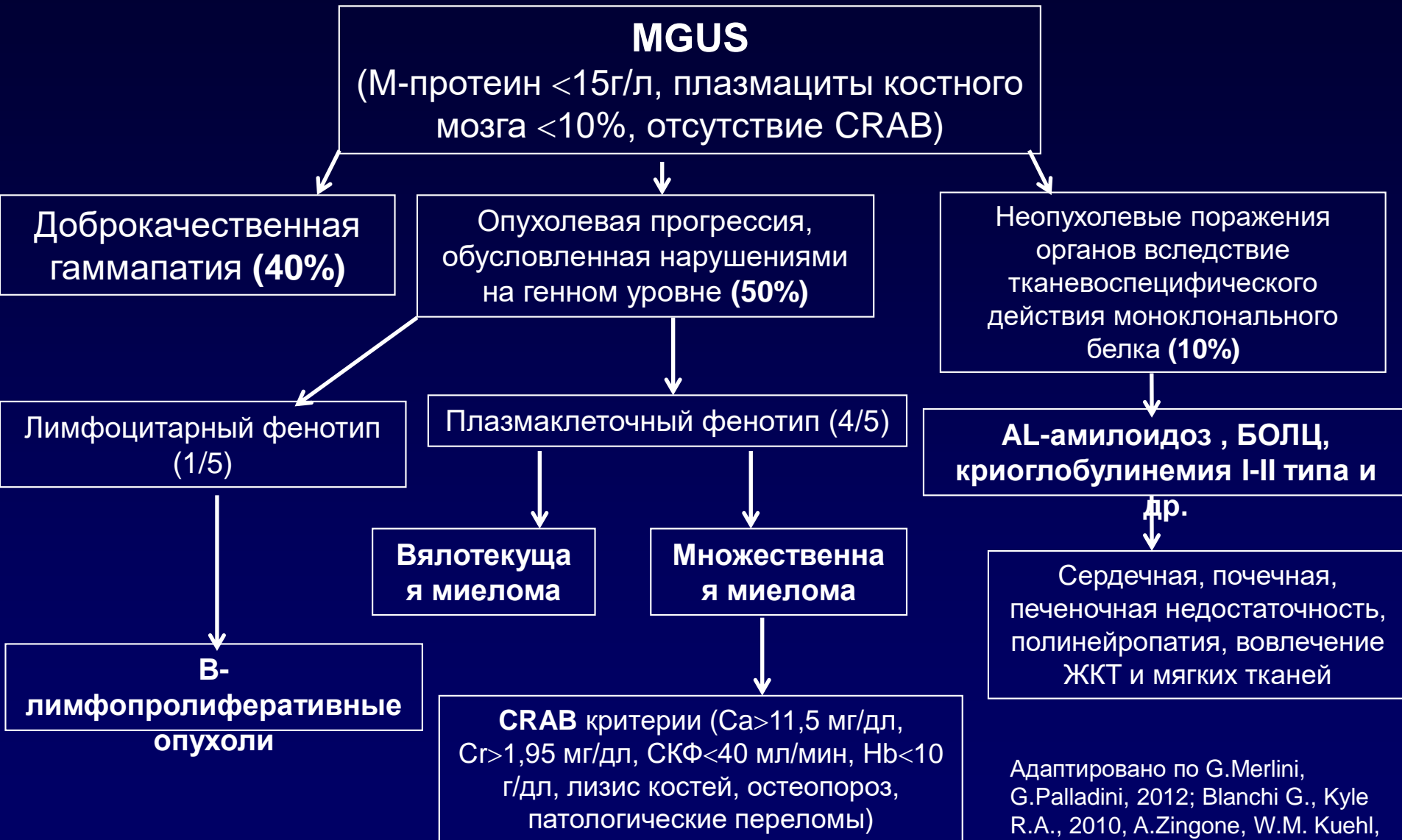
✓ MGUS возникает примерно у 3,2% старше 50 лет и 5,3% людей старше 70 лет

(Kyle RA. et al, 2004, 2005)

В настоящее время олигосекреторная МГ (MGUS) становится не только гематологической, но и общетерапевтической проблемой

➤ так, среди 7090 пациентов без анамнеза гематологического заболевания, кому по разным показаниям проведен электрофорез (ЭФ) белков сыворотки, у 3% найдена олигосекреторная МГ, при этом большинству пациентов (81%), тесты на МГ назначены **не гематологами** (Doyle et al., 2009, Go R.S., Rajkumar S.V., 2018)

Клиническое значение моноклональной гаммапатии неопределенного значения (MGUS)



Адаптировано по G.Merlini, G.Palladini, 2012; Bianchi G., Kyle R.A., 2010, A.Zingone, W.M. Kuehl, 2011

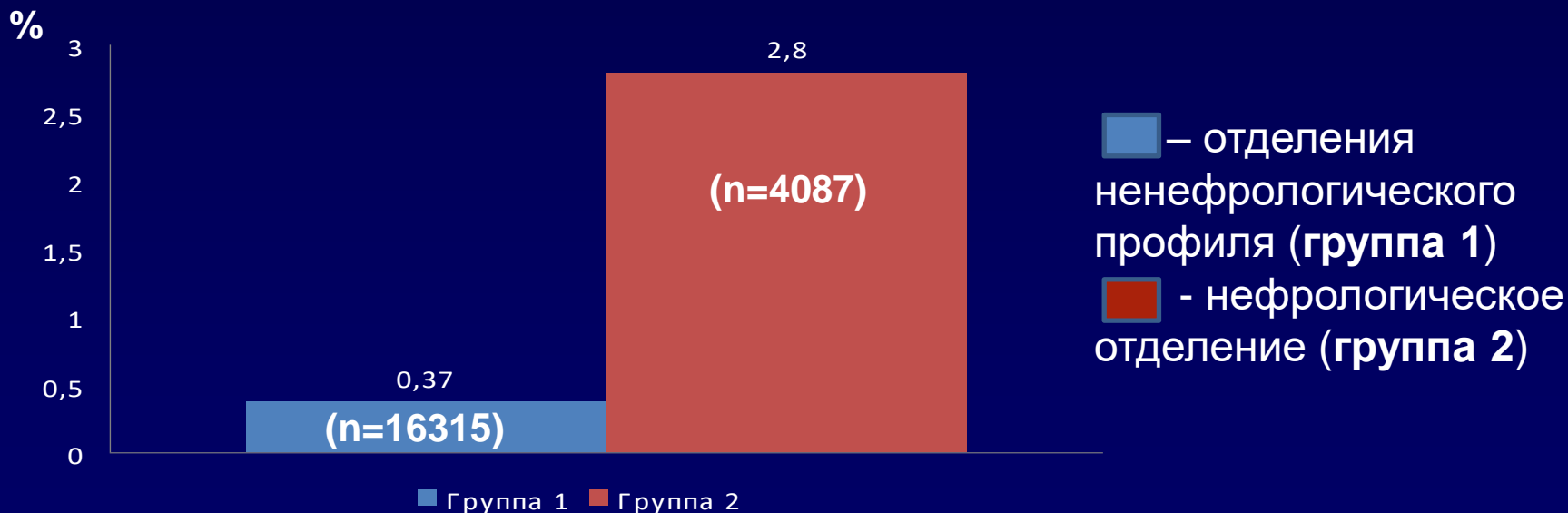
Неопухолевые заболевания, ассоциированные с MGUS

(всего описано около 130 таких ассоциаций)

	Клинические проявления
Холодовая агглютининовая болезнь	➤ IgM κ -MGUS, синдром Рейно, акроцианоз, С3-аутоиммунная гемолитическая анемия,
Периферическая нейропатия	➤ IgM MGUS, дистальная сенсорная симметричная (часто - демиелинизирующая) невропатия
Заболевания почек	➤ Гломерулопатии ➤ Тубулопатии
Ксантоматоз	➤ IgG (80%), кожные ксантоматомные повреждения, внекожные (орбита, костный мозг, лимфоузлы, печень и др)
Склеромикседема	➤ IgG λ, диффузное утолщение кожи, легочная гипертензия
Синдром Schnitzler	➤ IgM κ(80%), нейтрофильный уртикарный дерматоз (СРБ, САА повышены), артралгии, боли в костях, гепато-, спленомегалия, лимфаденопатия, редко – АА-амилоидоз
TEMPI-синдром	➤ телеангиэктазии, эритроцитоз с повышением эритропоэтина, MGUS, перинефральный отек, внутрилегочные шунты
POEMS-синдром	➤ IgG λ (>90%), периферическая невропатия, органомегалия (гепато-, спленомегалия, лимфаденопатия), эндокринопатия, изменения кожи

Частота выявления моноклональной гаммапатии (МГ) среди больных многопрофильного терапевтического стационара (2013-2016 гг)

	2013 г	2014 г	2015 г	2016 г	Всего
Количество больных (n)	4786	5587	4920	5109	20402
Число больных с МГ (n,%)	42 (0,88%)	41 (0,73%)	43 (0,87%)	48 (0,94%)	174 (0,85%)



Спектр терапевтической патологии у больных с МГ нефрологических отделений при поступлении (группа 1)

	n=61	Нозологические формы
Сердечно-сосудистые заболевания	13	<ul style="list-style-type: none"> • артериальная гипертония (13), в том числе с ХСН у 7
Заболевания печени	13	<ul style="list-style-type: none"> • хронический гепатит С (НГС)/ 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 IgA васкулит (1) • ревматоидный артрит (РА) (2) • системная красная волчанка (СКВ) (7)
Бронхолегочные заболевания	11	<ul style="list-style-type: none"> • хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) (5) • хронический бронхит (1) • бронхиальная астма (1) • саркоидоз (4)
Прочие	5	<ul style="list-style-type: none"> • подагра (2) • хронический панкреатит (2) • васкулопатия (1)

Клиническая оценка МГ, выявленной у больных нефрологических отделений (группа 1) при выписке

Клиническая оценка МГ при выписке	n=61	Величина МГ, г/л
<ul style="list-style-type: none"> • множественная миелома (ММ) – 12 • макроглобулинемия Вальденстрема (Wm) – 2 • неходжкинская лимфома (НХЛ) - 2 	16	10,6 (7,1; 28,9)
<ul style="list-style-type: none"> • лимфопролиферативное заболевание (?) – 4 	4	18,4 (16,0; 21,1)
<ul style="list-style-type: none"> • AL –амилоидоз с преимущественным поражением сердца – 1 • хронический гепатит С с криоглобулинемией, В-клеточная лимфома (?) – 3 • Синдром Schnitzler - 3 • TEMPI-синдром - 1 • POEMS-синдром - 2 • моноклональная гаммапатия неопределенного значения (MGUS) -31 	41	5,5 (4,3; 8,3)

- риск прогрессирования MGUS в «overt» В-лимфоплазматочные опухоли - MM, Wm и др., сохраняется даже через 25-30 лет после диагностики MGUS (интервал составляет от 1 до 32 лет, в среднем – 10,6 года, *Landgren O., Kyle R.A. et al, 2009, 2017*), поэтому такие пациенты должны наблюдаться фактически пожизненно
- риск прогрессирования наиболее высок в течение первого года, поэтому больным рекомендуют проводить клинико-лабораторные обследования через первые 6 месяцев после диагноза (*Go R.S. et al, 2016*), 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 Ca, креатинина и тесты на МГ (электрофоретические и Freelite)

Стратификация риска прогрессирования MGUS

Риск прогрессирования	Число факторов риска	Число пациентов	Абсолютный риск прогрессирования к 20 годам
Низкий	0	449	2%
Низко промежуточный	1	420	10%
Высоко промежуточный	2	226	18%
Высокий	3	53	27%

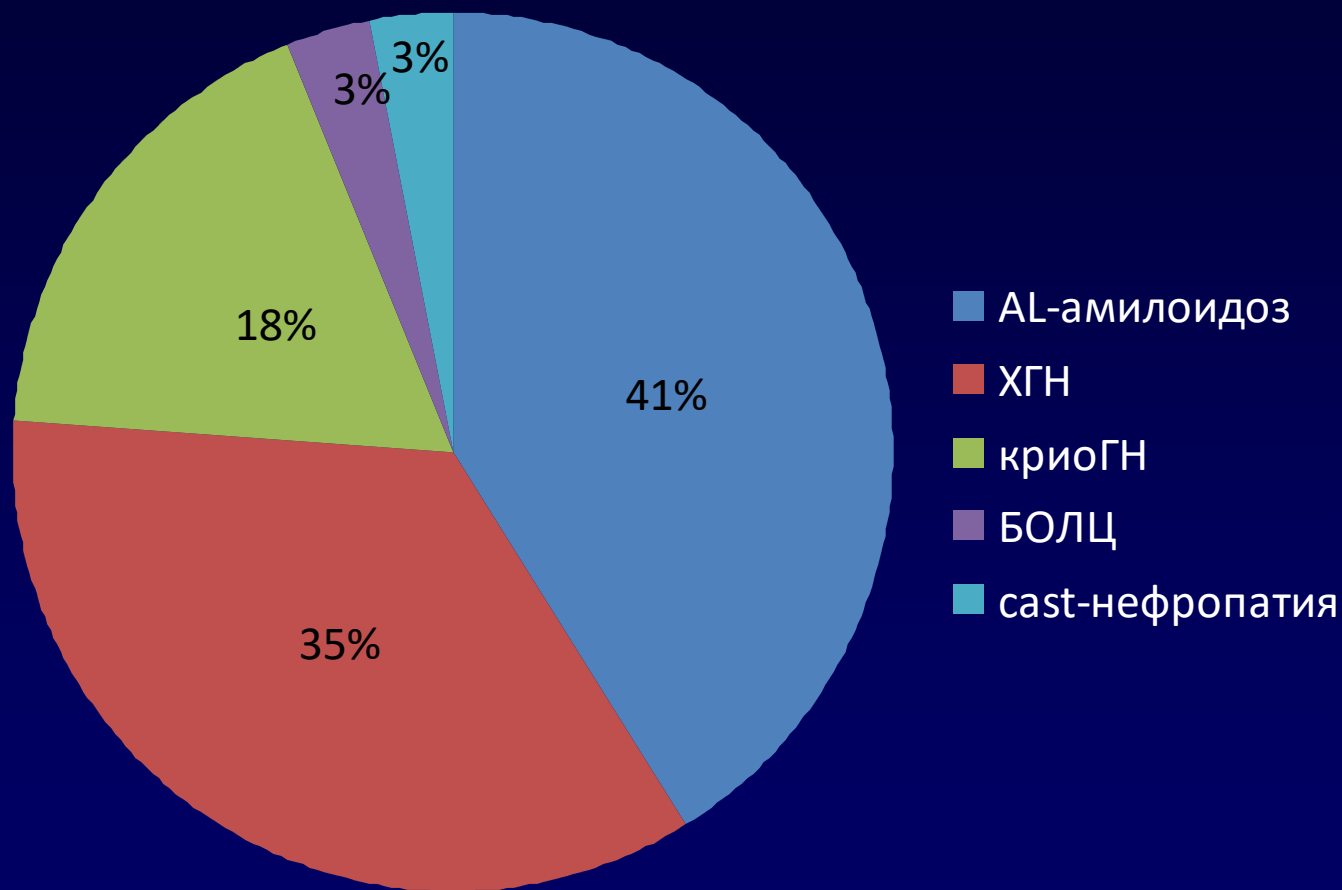
Потенциальные факторы риска:

1. Количество М-протеина >15 г/л
2. Не Ig G тип интактного иммуноглобулина – IgA, IgM
3. Анормальное отношение к:λ FLC (< 0,26 > 1,65 при нормальной функции почек и < 0,37 > 3,1 при ХБП)
4. Риск прогрессирования только FLC MGUS точно не определен, но он составляет у лиц ≥50 лет около 0,3 % в год против 1% при других типах MGUS; риск низкий, если отношение вовлеченной/невовлеченной FLC <8,0

Поражения почек, ассоциированные с моноклональной гаммапатией (моноклональная гаммапатия ренального значения – MGRS)

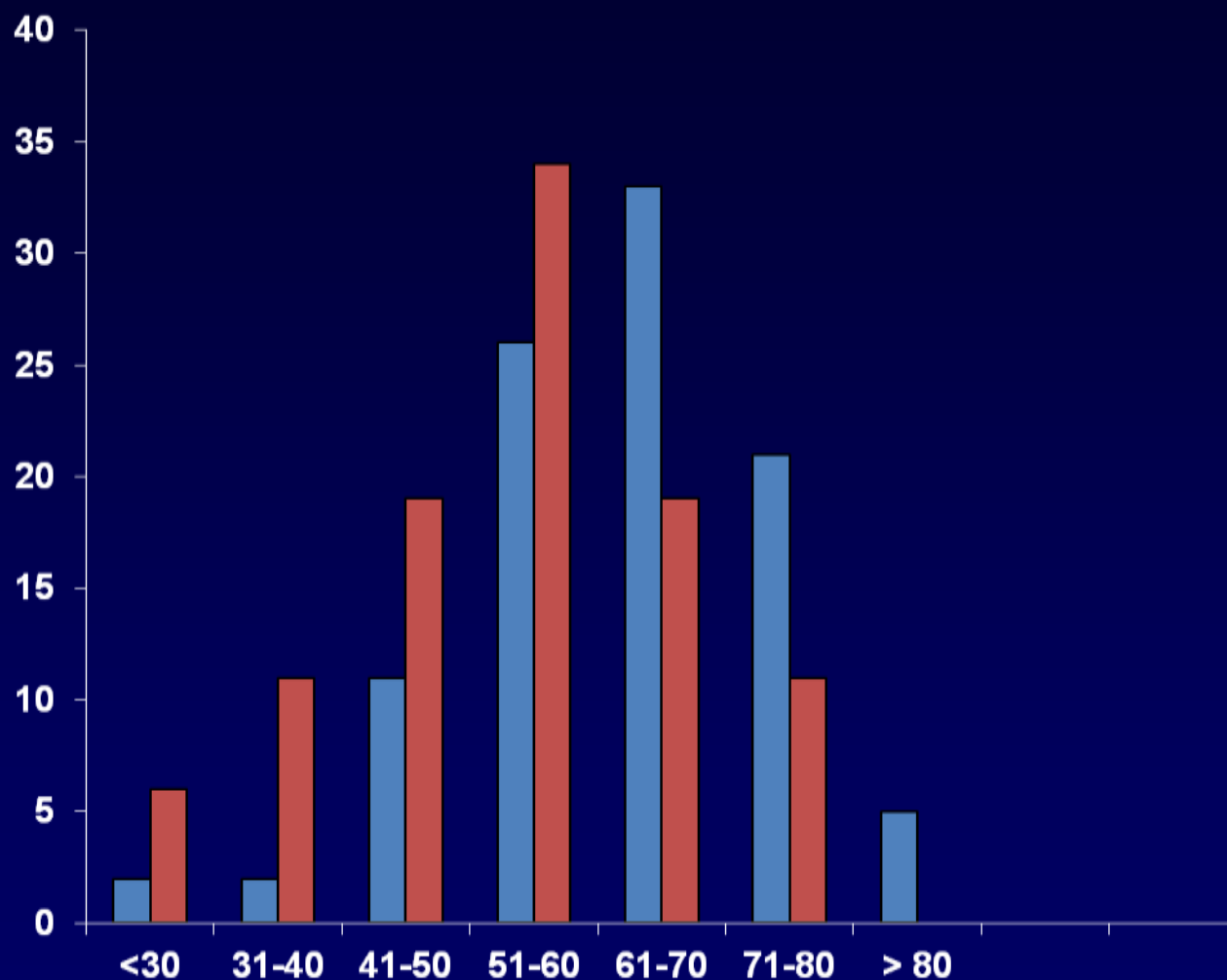
- Гломерулопатии
 - AL-амилоидоз
 - Болезнь депозиции иммуноглобулинов и их компонентов - легких цепей (БОЛЦ), тяжелых и легких цепей (LHCDD), тяжелых цепей (HCDD)
 - Микротубулярный (иммунотактоидный) гломерулонефрит (ГН) с депозитами моноклональных иммуноглобулинов, наиболее часто IgG, у 50% больных находят лимфому или ХЛЛ
 - Проллиферативный (мембранопродлиферативный) 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 (k или λ) проксимальная тубулопатия (не обязательно с синдромом Фанкони)
 - Гистиоцитоз с LC кристаллическими включениями

Нозологические формы поражения почек, ассоциированные с МГ (MGRS), среди больных нефрологического отделения (группа 2)

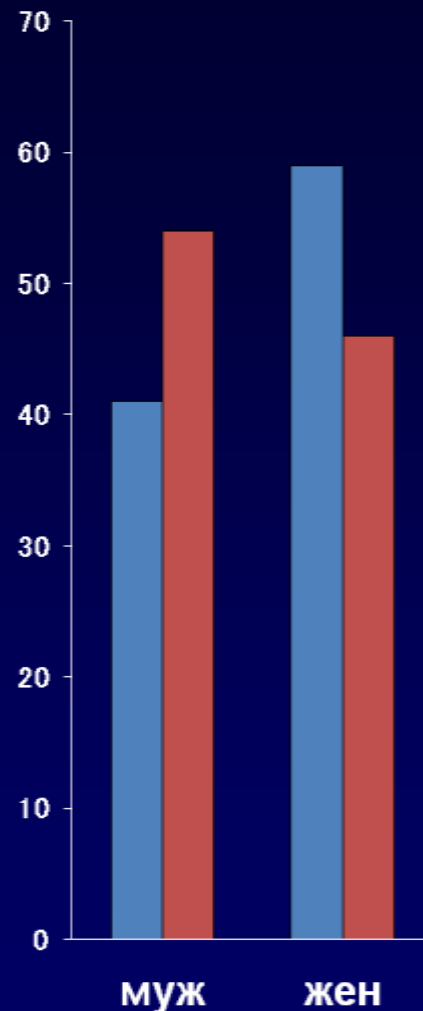


n=113

Распределение больных с МГ по возрасту и полу



■ группа 1 ■ группа 2

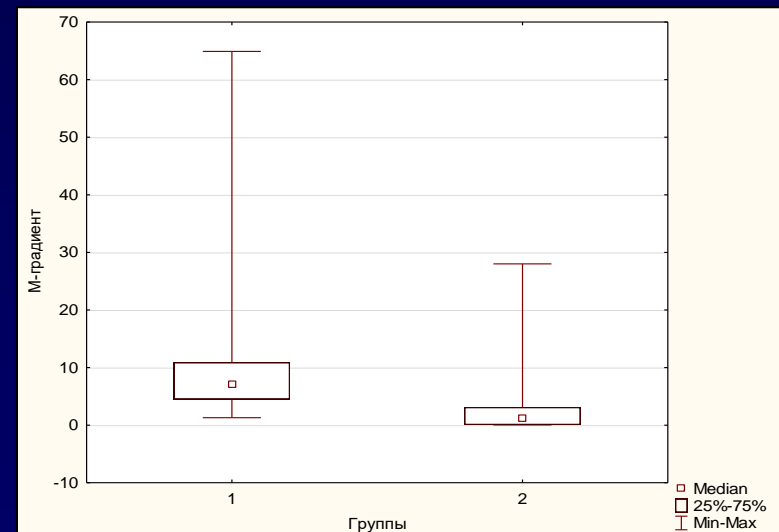


Распределение больных по величине МГ

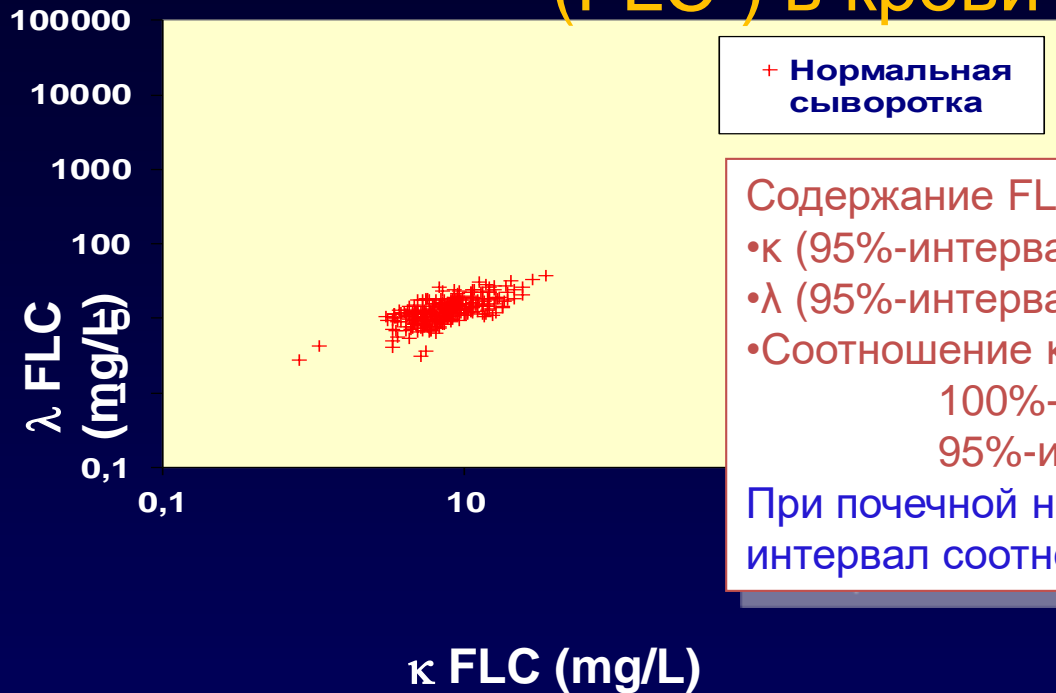
Величина МГ, г/л	Группа 1 (61 больной)	Группа 2 (113 больных)
< 1	-	52 (46%)
1-5	17 (28%)	45 (40%)
5-10	24 (39%)	11 (10%)
10-15	9 (15%)	4 (3%)
> 15	11 (18%)	1 (1%)

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

Средняя величина МГ в группах



Метод определения свободных легких цепей (FLC) в крови Freelite



Содержание FLC в крови в норме

•к (95%-интервал) – 7,3 мг/л (3,3 -19,4)

•λ (95%-интервал) – 12,7мг/л (5,7-26,3)

•Соотношение к/λ – 0,6

100%-интервал – 0,26-1,65

95%-интервал – 0,31-1,2

При почечной недостаточности 100% референтный интервал соотношения к/λ: 0,37-3,7

J.A.Katzmann et al., 2002

Метод Freelite - турбидиметрическое определение в сыворотке крови FLC с помощью поликлональных овечьих анти-к и анти-λ к эпитомам, обычно скрытых в интактных иммуноглобулинах

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**

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%)
НСV(+) крио 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%)

- ✓ проведенный анализ подтверждает вывод, сделанный и другими исследователями (Willrich A.V. et al, 2018) о том, что добавление к традиционным электрофоретическим методам оценки МГ **метода Freelite** расширяет возможности распознавания МГ, особенно малого объема (MGUS), и должен быть введен в алгоритм диагностики МГ у больных с заболеваниями 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 пациентов с MGUS обнаруживают только моноклональные FLC (Dispenzieri A. et al, 2010), из них у 26% диагностируют почечную болезнь (Parry H. et al, 2012)

Спектр моноклональных белков у нефрологических больных (гр.2) с MGUS, выявленной с помощью 3-х компонентной сывороточной панели методов (**ЭФ+ИФ+Freelite**)

Формы поражения почек	Только интактные моноклональные Ig (mlg)	mlg + моноклональные FLC (m FLC)	Только mFLC
Иммуноглобулиновый (AL, AH) амилоидоз n=39	Gλ, 1 Ak, 1 5%	Gλ+λ, 2 Gκ+κ, 7 Aλ+λ, 7 41%	λ, 14 κ, 7 54%
НСV(+) криогН n=16	Mκ, 4 25%	Mκ+κ, 8 Gκ+κ, 1 56%	λ, 1 κ, 2 19%
Хронический гломерулонефрит (ХГН) n=28	Gλ, 2 Gκ, 1 Ak, 1 14%	Mκ+κ, 2 Ak+κ, 1 Gλ+λ, 2 Gκ+κ, 6 36%	λ, 4 κ, 10 50%
БОЛЦ n=4		Gλ+λ, 1 Gκ+κ, 1 50%	λ, 1 κ, 1 50%
Всего (n=87):	10 (11,5%)	37 (42,5%)	40 (46%)

➤ Кинетика FLC включает клиренс FLC из сыворотки почками, поэтому любая их структурно-функциональная аномалия и/или избыток продукции может вести к депозиции FLC in situ. (Hutshinson C.A. et al., 2009, Parry H. et al., 2012)

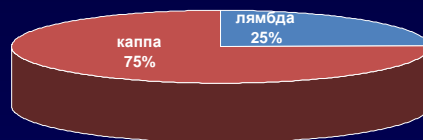
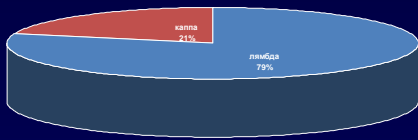
Свидетельства нефропатогенных эффектов FLC:

- при несекретирующей множественной миеломе поражение почек развивается редко и, обычно, по Ig-независимым причинам
- белок Бенс-Джонса от больных с парапротеинемиями при его введении мышам способен вызывать у них поражение почек
- лечение, направленное на ответственный плазмоклеточный клон, оказывает положительный эффект, проявляющийся нередко быстрым снижением протеинурии
- после трансплантации почки при наличии МГ отмечается высокая частота рецидива с обнаружением моноклональных депозитов в трансплантированной почке; в то же время достижение до трансплантации полного гематологического ответа предупреждает развитие рецидива.

Тканевоспецифические эффекты (на почки) моноклональных белков, в том числе FLC, предположительно связаны с внутренними особенностями самих этих белков:

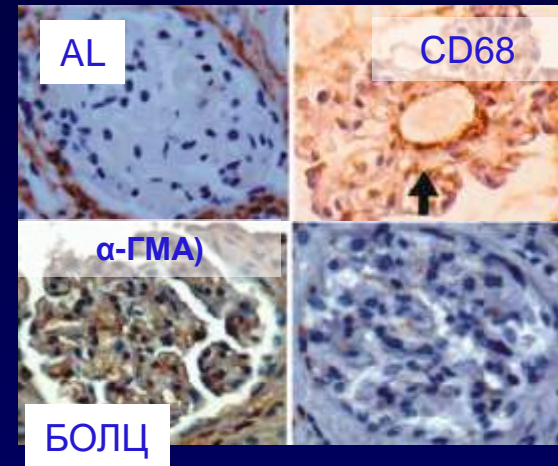
➤ при AL-амилоидозе выявляется преимущественно FLC λ VI (у 41% больных) (Gertz M., 2011)

➤ при Амилоидозе СкIV и kI (Кароулас **БОЛЦ** et al., 2015)



В.В.Рамеев,
Л.В.Козловская и соавт.,
2012 Клиника
им.Е.М.Тареева

Merlini G, Palladini G, 2012
Karoulas S. et al., 2015



- при (НСV+) криогН - с наличием WA-перекрестного идиотипа в моноклональном компоненте криоглобулина II типа (Knight G.B. et al., 2010)
- при мембранозном ГН - со способностью mIgG3k проявлять себя как антитело (АТ) к рецептору фосфолипазы А2
- при С3-МПГН – свойство миметрические m λ действовать как мини АТ к ингибиторному фактору Н (Bridoux F. et al., 2015)

Механизмы развития пролиферативного ГН, ассоциированного с МГ (MGRS)

- «**прямой**» механизм – отложение в гломерулах почек моноклональных Ig с активацией классического и терминального пути комплемента
 - при биопсии почки обнаруживают в мезангии и вдоль капиллярной стенки **моноклональные Ig** (чаще IgG) с наличием LC либо κ, либо λ (но не обоих), C3 и/или C1q
 - IgG3-депозиты могут не ассоциироваться с М-протеином сыворотки при иммунофиксации (Nasr S.H. et al, 2009)
- «**непрямой**» механизм - активация моноклональными Ig альтернативного пути комплемента посредством ингибирования комплемент-регулирующих протеинов
 - моноклональные Ig могут действовать как АТ к фактору Н, как C3-нефритический фактор
 - при биопсии почки обнаруживают только **C3 без депозитов Ig** (болезнь плотных депозитов - DDD, C3-ГН)

Клинические особенности пролиферативного ГН, ассоциированного с моноклональной гаммапатией

- клинически характеризуется НС, почечной недостаточностью, частотой рецидива после трансплантации почки с быстрой потерей трансплантата
- связь с **моноклональной гаммапатией** необходимо предполагать в любом случае «идиопатического» (?) **пролиферативного ГН** (чаще **МКГН**, но также МПГН, диффузный пролиферативный, с полулуниями, склерозирующий) при отсутствии известных причин (так, среди 68 пациентов с МПГН (МКГН) после исключения HCV, HBV, СКВ у 41,1% был найден моноклональный IgG с помощью иммунофиксации сыворотки и мочи, Sethi S., et al. Clin J Am Soc Nephrol 2010; 5 (5):770-82).
- диагноз требует гистологического подтверждения с применением иммунофлюоресцентной микроскопии – выявления при прямом механизме иммуноглобулиновых депозитов (чаще IgG) с моноклональными κ, либо λ LC, при непрямом механизме – окрашивание на C3 при отсутствии каких-либо значимых депозитов Ig
- диффдиагноз DDD и C3-ГН проводят при электронной микроскопии

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

Иммунофлюоресценция биоптатов почек у больных ГН с МГ	n=20	n (%)
Депозиты mIg	7	11(55%)
Ig Gk	2	
Ig Gλ	2	
Ig Mk	1	
Ig Mλ	2	
Депозиты только LC	3	
k	2	
λ	1	
Депозиты C3	1	
Неоднозначный результат	4	
Поликлональные депозиты	5	5(25%)

➤ в сложных случаях применяют:

- иммуноэлектронную микроскопию
- протеомный анализ биопсийного материала, полученного с помощью лазерной микродиссекции с последующей масс-спектрометрией

Лечение пролиферативного гломерулонефрита, ассоциированного с МГ

Прямой механизм

ИФ: моноклональные Ig депозиты с или без C3

Циркулирующий моноклональный Ig (+)

• **VCD** с не IgM (IgG, IgA) изотипом

• **RCD** с IgM изотипом

Циркулирующий моноклональный Ig (-)

CP и/или **ритуксимаб**

Непрямой механизм

ИФ: C3-депозиты, отсутствие моноклональных Ig депозитов

DDD или C3 - ГН

Циркулирующий моноклональный Ig (+)

VCD с не IgM изотипом или **RCD** с IgM изотипом

VCD-бортезомиб+циклофосфамид+дексаметазон

RCD- ритуксимаб+циклофосфамид+дексаметазон

CP-циклофосфамид+преднизолон

Выбор тактики лечения (HCV+)криоглобулинемического гломерулонефрита

Васкулит низкой активности BVAS <15

(поражение почек с умеренным мочевым синдромом, пурпура, артралгии, сенсорная полиневропатия)

Противовирусная терапия
(ПВТ)

Тяжелый васкулит BVAS >15

(прогрессирующее поражение почек, множественный мононеврит, язвенно-некротический ангиит)

➤ Иммуносупрессивная терапия (ритуксимаб, кортикостероиды)
➤ ПВТ

Угрожающие жизни состояния

(быстро прогрессирующий ГН, поражение ЦНС, желудочно-кишечного тракта, легочный васкулит)

➤ Иммуносупрессивная терапия (кортикостероиды, циклофосфан, ритуксимаб)
➤ Плазмаферез
➤ ПВТ

Прямые противовирусные средства (DAAs)



Больная С., 69 лет	2016	2017			2018						
	X	III	V	VI	X	XI - I	III - IV	V			
		Клиника им.Е.М.Тареева									
АД, мм.рт.ст.	170/90	190/110			170/100	140/90		130/80			
Отеки											
СПУ, г/сут		3,4			4,2	2,08 - 0,6		0,14	0,64		
ЭУ, в п.зр.		сплошь			25-30	25-30		25-30			
Гемоглобин, г/л		92	Биопсия почки			96	96 - 111		111	116	
СОЭ, мм/час		30				52	36		40	44	
О. белок, г/л		57				29	50 - 53		59	61	
Альбумин, г/л						122	29 - 32		38	37	
Креатинин, мкмоль/л		176				83	94		110		
		Трепанобиопсия R-графия костей, без патологии	M-градиент Mк - 2,8 г/л			РФ - 3900 Крио - 4+		РФ - 1620 Крио - 2+		M-градиент Mк - 2,0 г/л	
Диагноз	АГ	ХГН (МПГН), ХБП 3б ст			ХГН (МПГН), ХБП 2						
Лечение		ПЗ 60 мг/сут (1 нед)			ПЗ 30 мг/сут ПЗ в/в по 500 №3		Ритуксимаб по 500 мг №4		Бортезомиб + Дексаметазон (по схеме)		

Биопсия почки больной С.

В материале нефробиопсии представлены корковый и мозговой слой ткани почки: 74 клубочков, из них полностью склерозированы 10 (14%) клубочков. Клубочки резко увеличены, с выраженным утолщением капиллярной стенки, **дольчатого вида** за счет диффузного узловатого расширения мезангиального пространства и внеклеточного матрикса и его выраженной гиперклеточности. При окраске по Массону – субэндотелиальные депозиты и формирование многочисленных крупных облитерирующих «псевдотромбов». В 34 (46%) клубочках – сегментарный склероз. Признаков атрофии канальцев и интерстициального фиброза нет. Стенки артериол незначительно утолщены за счет гипертрофии мышечного слоя.

Иммунофлюоресцентное исследование: В мезангиальном и субэндотелиальном пространствах клубочков, в «псевдотромбах»:

IgM +++++,

карра +++++;

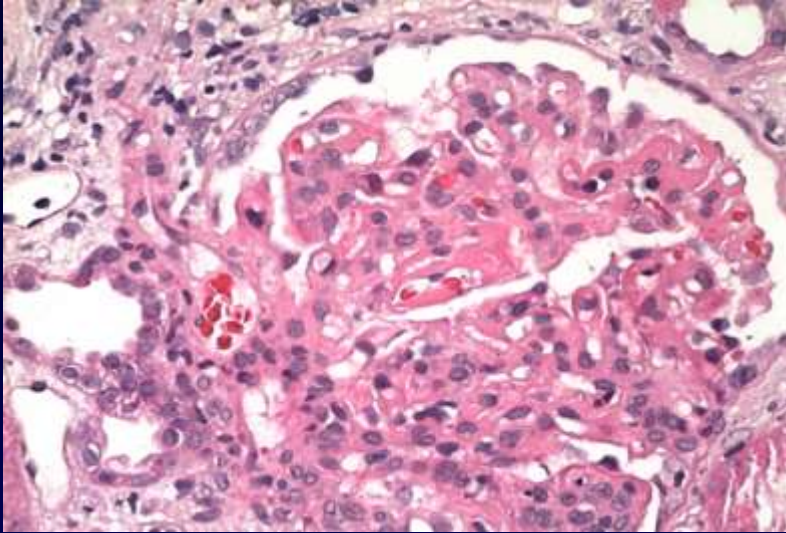
IgG ++

C3 +

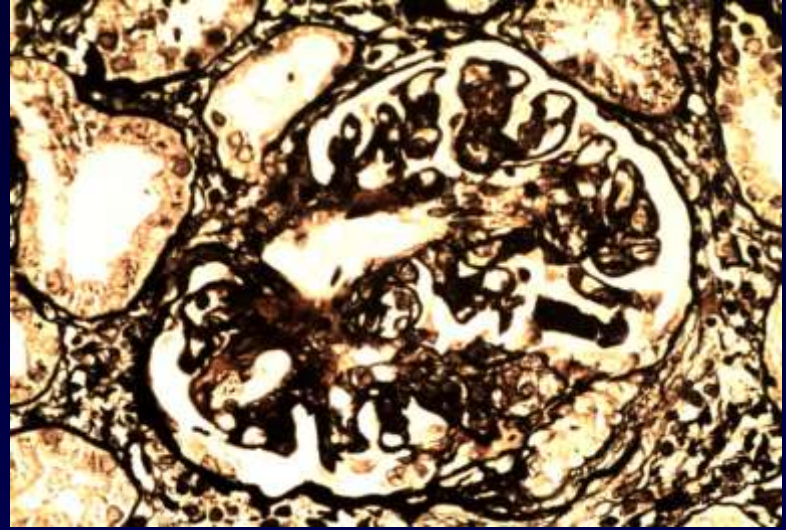
lambda +

Заключение: гистологическая картина мембранопротролиферативного гломерулонефрита с подавляющей экспрессией IgM/карра с выраженной мезангиальной и эндокапиллярной гиперклеточностью.

Больная С., 69 лет



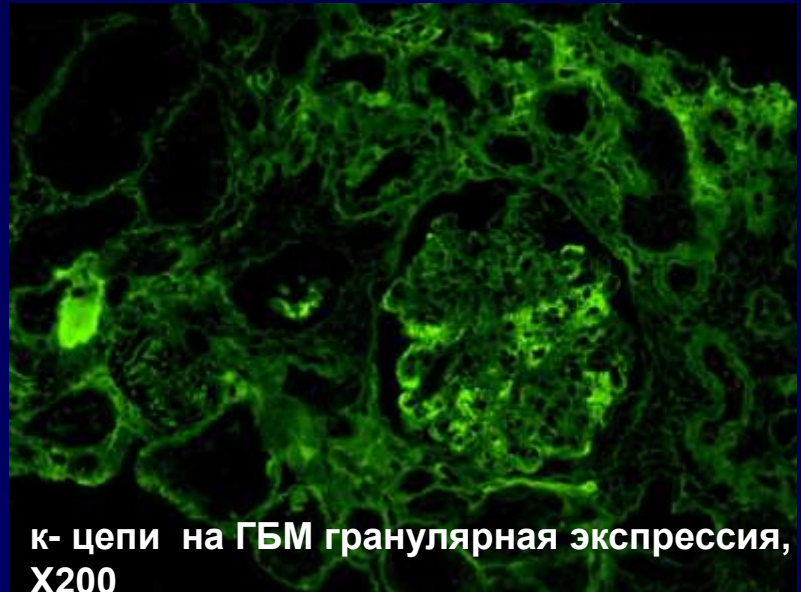
Дольчатость клубочка, x400



Диффузное утолщение БМК. Серебрение, x400



IgM на ГБМ гранулярная экспрессия,
X200



к- цепи на ГБМ гранулярная экспрессия,
X200

Больная С., 69 лет	2016	2017			2018							
	X	III	V	VI	X	XI - I	III - IV	V				
		Клиника им.Е.М.Тареева										
АД, мм.рт.ст.	170/90	190/110			170/100	140/90		130/80				
Отеки												
СПУ, г/сут		3,4			4,2	2,08 - 0,6		0,14	0,64			
ЭУ, в п.зр.		сплошь			25-30	25-30		25-30				
Гемоглобин, г/л		92			96	96 - 111		111	116			
СОЭ, мм/час		30			43	36		40	44			
О. белок, г/л		57			52	50 - 53		59	61			
Альбумин, г/л					29	29 - 32		38	37			
Креатинин, мкмоль/л		176			122	83		94	110			
		Биопсия почки			М-градиент Мк - 2,8 г/л		РФ - 3900 Крио - 4+		РФ - 1620 Крио - 2+		М-градиент Мк - 2,0 г/л	
					Трепанобиопсия R-графия костей, без патологии							
Диагноз	АГ	ХГН (МПГН), ХБП 3б ст			ХГН (МПГН), ХБП 2 с							
Лечение		ПЗ 60 мг/сут (1 нед)			ПЗ 30 мг/сут ПЗ в/в по 500 №3		Ритуксимаб по 500 мг №4		Бортезомиб + Дексаметазон (по схеме)			