

АСПЕКТЫ МОНОКЛОНАЛЬНОЙ ГАММАПАТИИ РЕНАЛЬНОГО ЗНАЧЕНИЯ

DOI: 10.36485/1561-6274-2019-23-5-89-99

© Е.В. Захарова, Т.А. Макарова, Е.С. Столяревич, О.А. Воробьева
УДК 616.153.96 : 616.61

Е.В. Захарова, Т.А. Макарова, Е.С. Столяревич, О.А. Воробьева

СПЕКТР МОНОКЛОНАЛЬНЫХ ГАММАПАТИЙ ПОЧЕЧНОГО ЗНАЧЕНИЯ В РЕАЛЬНОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

Россия, Москва, ГБУЗ Городская клиническая больница имени С.П. Боткина; Россия, Москва, ФГБУ ВО Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова; Россия, Санкт-Петербург, Национальный Центр Клинической Морфологической Диагностики

E. Zakharova, T. Makarova, E. Stolyarevich, O. Vorobyova

SPECTRUM OF MONOCLONAL GAMMOPATHIES OF RENAL SIGNIFICANCE IN THE REAL PRACTICE

Russia, Moscow, City Clinical Hospital n.a. S. P. Botkin; Russia, Moscow, Moscow State University of Medicine and Dentistry n.a. A. I. Evdikhov; Russia, St. Petersburg, National Center of Clinical Morphology Diagnostics

Для цитирования: Захарова Е.В., Макарова Т.А., Столяревич Е.С., Воробьева О.А. Спектр моноклональных гаммапатий почечного значения в реальной клинической практике. Нефрология 2019; 23 (приложение 1): 89
doi: 10.36485/1561-6274-2019-23-5-89-99

For citation: Zakharova E., Makarova T., Stolyarevich E., Vorobyova O. Spectrum of monoclonal gammopathies of renal significance in the real practice. Nephrology (Saint-Petersburg) 2019; 23 (supplement 1): 89 (In Rus.)
doi: 10.36485/1561-6274-2019-23-5-89-99

Введение: Поражения почек, ассоциированные с моноклональными иммуноглобулинами (MIg), могут наблюдаться как при злокачественных В-клеточных заболеваниях, так и при незлокачественных гаммапатиях. Повреждения, обусловленные MIg, и выявляемые при наличии клональной пролиферации, но в отсутствии гематологических критериев потребности в химиотерапии (ХТ), в настоящее время объединены в группу моноклональных гаммапатий почечного значения (МГПЗ). Спектр МГПЗ объединяет более 10 вариантов повреждения, различающихся как по характеру депозитов MIg, так и по их локализации, а также медируемые гаммапатией поражения без депозиции MIg. Диагностика МГПЗ базируется на морфологическом исследовании почечной ткани, дополненном развернутым гематологическим обследованием.

Цель исследования: целью нашего ретроспективного исследования явилось изучение спектра МГПЗ у пациентов, обследованных за период с 2002 по 2018 гг.

Материалы и методы: с использованием электронной базы данных мы отобрали 184 слу-

чая морфологически верифицированных поражений почек, ассоциированных с MIg. Пациенты, у которых гематологическое обследование позволило установить диагноз злокачественного В-клеточного заболевания, требующего проведения ХТ, были исключены из исследования. Группу исследования составили 149 больных, 75 мужчин и 74 женщины, медиана возраста 50,5 [28; 82] лет. Морфологическое исследование включало: световую микроскопию с окрасками гематоксилин-эозином, PAS, трихром по Массону, и Конго-красным с дополнительным исследованием в поляризованном свете; и иммунофлюоресцентное исследование на замороженных срезах с панелью антител к IgA, IgG, IgM, C1q, C3, фибриногену и легким цепям κ и λ . В части случаев использовалась методика восстановления антигенов с помощью проназы и иммунофлюоресцентным исследованием на парафиновых срезах, и/или электронная микроскопия.

Результаты: Подавляющее большинство – более $\frac{3}{4}$ группы исследования – составили случаи AL амилоидоза. На втором по частоте месте

оказалась болезнь отложения моноклональных иммуноглобулинов, составившая чуть менее 10%. Остальные варианты встречались с частотой менее 3%; в единичных случаях наблюдались сочетанные варианты повреждения. Морфологические варианты МГПЗ представлены в Таблице 1.

Заключение: спектр МГПЗ отличается значительным разнообразием, и в нашей группе пациентов представлен десятью различными вариантами повреждения. При закономерном преобладании AL амилоидоза, и достаточно высокой частоте болезни отложения моноклональных иммуноглобулинов, нам удалось выявить и такую редкую патологию, как АН амилоидоз, мембранозную нефропатию с моноклональной гаммапатией, и С3-гломерулопатию с моноклональной гаммапатией. Еще более редкими оказались сочетанные варианты повреждения с комбинацией организованных и не-организованных депозитов, и комбинация организованных депозитов МIg (проксимальной тубулопатии легких цепей) с С3-гломерулопатией, причем описаний

данной комбинации в доступной нам литературе найти не удалось. При включении в категорию МГПЗ таких заболеваний, как тлеющая миелома и тлеющая макроглобулинемия Вальденстрема, спектр морфологических вариантов оказался дополнен цилиндровой нефропатией и непролиферативным гломерулонефритом с моноклональными депозитами IgM. Отсутствие в группе исследования таких вариантов, как иммунотактоидный и фибриллярный гломерулонефрит, вероятно объясняется недостаточным использованием метода электронной микроскопии что является ограничением исследования.

Выводы: Выявление при морфологическом исследовании депозитов Mlg в почечной ткани, независимо от их характера и локализации, а также выявление С3 гломерулопатии у пациентов среднего и старшего возраста, требует развернутого гематологического обследования; при отсутствии критериев злокачественного В-клеточного заболевания, требующего проведения химиотерапии, выявленная патология должна быть отнесена к МГПЗ.

Таблица 1

Распределение морфологических вариантов повреждения

Вариант повреждения	N	%
Организованные депозиты моноклональных иммуноглобулинов		
AL амилоидоз	117	78.5
АН амилоидоз	1	0.7
Криоглобулинемический гломерулонефрит	1	0.7
Цилиндровая нефропатия	2	1.3
Не-организованные депозиты моноклональных иммуноглобулинов		
Болезнь отложения легких цепей	12	8.0
Болезнь отложения тяжелых цепей	1	0.7
Болезнь отложения легких и тяжелых цепей	1	0.7
Пролиферативный гломерулонефрит с моноклональными депозитами IgG и IgA	4	2.6
Непролиферативный гломерулонефрит с моноклональными депозитами IgM	3	2.0
Мембранозная нефропатия с моноклональной гаммапатией	3	2.0
Без депозиции моноклональных иммуноглобулинов		
С3-гломерулопатия с моноклональной гаммапатией	1	0.7
Сочетанные варианты повреждения		
AL амилоидоз и болезнь отложения легких цепей	1	0.7
Проксимальная тубулопатия легких цепей и болезнь отложения легких цепей	1	0.7
Проксимальная тубулопатия легких цепей и С3-гломерулопатия	1	0.7

© Е.В. Казарина, И.Г. Рехтина, Е.С. Столяревич, А.М. Ковригина, В.Н. Двирнык, С.М. Куликов, Л.П. Менделеева
УДК 616.61-001-036.11 : 616.832

*Е.В. Казарина¹, И.Г. Рехтина¹, Е.С. Столяревич^{2,3}, А.М. Ковригина¹, В.Н. Двирнык¹,
С.М. Куликов¹, Л.П. Менделеева¹*

ИЗМЕНЕНИЯ В НЕФРОБИОПТАТАХ И ОБРАТИМОСТЬ ОСТРОГО ПОВРЕЖДЕНИЯ ПОЧЕК 3 СТАДИИ ВСЛЕДСТВИЕ МИЕЛОМНОЙ КАСТ-НЕФРОПАТИИ

¹Россия, Москва, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Минздрава России; ²Россия, Москва, ГБУЗ «Городская клиническая больница №52» Департамента здравоохранения города Москвы; ³Россия, Москва, Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова Минздрава России

*E.V. Kazarina¹, I.G. Rekhtina¹, E.S. Stolyarevich^{2,3}, A.M. Kovrigina¹, V.N. Dvirnyk¹, S.M. Kulikov,
L.P. Mendeleeva¹*

RENAL MORPHOLOGICAL CHANGES AND REVERSIBILITY OF DIALYSIS-DEPENDENT ACUTE KIDNEY INJURY DUE TO MYELOMA CAST NEPHROPATHY

¹Russia, Moscow, National Research Center for Hematology; ²Russia, Moscow, City Nephrology Center, Hospital 52, Chair of Nephrology; ³Russia, Moscow A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry

Для цитирования: Казарина Е.В., Рехтина И.Г., Столяревич Е.С., Ковригина А.М., Двирнык В.Н., Куликов С.М., Менделеева Л.П. Изменения в нефробиоптатах и обратимость острого повреждения почек 3 стадии вследствие миеломной КАСТ-нефропатии. Нефрология 2019; 23 (приложение 1): 91 doi: 10.36485/1561-6274-2019-23-5-89-99
For citation: Kazarina E.V., Rekhtina I.G., Stolyarevich E.S., Kovrigina A.M., Dvirnyk V.N., Kulikov S.M., Mendeleeva L.P. Renal morphological changes and reversibility of dialysis-dependent acute kidney injury due to myeloma cast nephropathy. Nephrology (Saint-Petersburg) 2019; 23 (supplement 1): 91 (In Rus.)
doi: 10.36485/1561-6274-2019-23-5-89-99

Введение. Миеломная каст-нефропатия (МКН) – основная причина тяжелого острого повреждения почек (ОПП) у больных множественной миеломой (ММ). Среди пациентов МКН и ОПП с потребностью в диализе при эффективности противомиеломной терапии почечный ответ (ПО) отмечается лишь у 40–65% больных. Несмотря на хорошо изученную морфологию МКН,

Таблица 1

Результаты морфологического и ИГХ исследований биоптатов почек у пациентов с МКН и ОПП с потребностью в диализе в зависимости от ПО на противомиеломную терапию

Показатели	Пациенты с гематологическим ответом (n=18)		p
	С почечным ответом (n=11)	Без почечного ответа (n=7)	
Процент склерозированных клубочков	4,8% (0–33,3)	3,5% (0–40)	0,84
Количество цилиндров в поле зрения	6,4 (1,3–36,5)	6,4 (4–31)	0,69
Степень острого канальцевого повреждения	1ст–у 23%; 2ст–53%; 3–24%	1 ст–33%; 2 ст–50%; 3ст–17%	0,876
Степень тубулярной атрофии	1ст–53%; 2ст–47%; 3ст–0%	1ст–17%; 2ст–50%; 3ст–33%	0,03
Площадь клеточной воспалительной инфильтрации от интерстиция	6,3% (0–22,6)	4,7% (2,6–17,5)	0,156
Площадь фиброза интерстиция (полуколичественно)	1ст–50%; 2ст–50%; 3ст–0%	1ст–0%; 2ст–71%; 3ст–29%	0,008
Площади фиброза интерстиция (количественно)	24,9% (12,9–39,3)	45,9% (19,1–59)	0,001
Процент проксимальных канальцев экспрессирующих Е-кадгерин	26,9% (15,3–41,2)	11,5% (0–15,8)	0,002
Площадь экспрессии Е-кадгерина от тубуло-интерстиция	15,9% (5,4–24,8)	7,1% (4,2–12)	0,006
Процент дистальных канальцев экспрессирующих Е-кадгерин	32,6% (23,6–48,9)	40,6% (9,1–62,5)	0,624
Площадь экспрессии виментина от площади тубуло-интерстиция	22,9% (6,3–43,9)	23,5% (11,1–48,4)	0,785
Площадь экспрессии α-ГМА от площади тубуло-интерстиция	33,5% (14,9–56,5)	47,5% (30,6–64,2)	0,245

ПО отсутствовал при тубулярной атрофии и ФИ 3-й степени. При 2-й степени ФИ необходима количественная оценка. Неблагоприятным фактором для достижения ПО является ФИ более 40%. Статистически значимые различия получены по площади экспрессии Е-кадгерина

остается не ясным, при каких изменениях в нефробиоптатах возможен ПО.

Цель исследования: охарактеризовать морфологические изменения в нефробиоптатах пациентов МКН и ОПП с потребностью в диализе и сопоставить полученные данные с гематологическим и ПО на противомиеломную терапию.

Материалы и методы. В исследование включено 30 пациентов впервые диагностированной ММ с 3 стадией ОПП с потребностью в диализе и гистологически подтвержденной МКН. Биопсия почки выполнялась до начала противомиеломной терапии. Медиана возраста составила 58,5 лет (38–74). Полуколичественно оценивалась выраженность острого канальцевого повреждения, тубулярной атрофии, фиброза интерстиция (ФИ) а также распространенность экспрессии иммуногистохимических (ИГХ) маркеров – Е-кадгерина, виментина, α -гладкомышечного актина (α -ГМА). Число белковых цилиндров и склерозированных клубочков подсчитывали вручную. Дополнительно методом компьютерной морфометрии, с использованием цифрового модуля Leica Application System, оценивали площадь ФИ, клеточной вос-

палительной инфильтрация, площади экспрессии ИГХ-маркеров. Противоопухолевый и ПО оценивали на основании критериев Международной рабочей группы по изучению множественной миеломы 2016.

Результаты. Гематологический ответ был достигнут у 18 (60%) пациентов. Из них ПО отмечался у 11 (61%) больных. При несоответствии критериям гематологического ответа улучшения функции почек не отмечалось ни в одном случае. Результаты анализируемых показателей в зависимости от почечного ответа на противомиеломную терапию приведены в таблице 1.

Заключение. Гематологический ответ на химиотерапию – необходимое условие для достижения улучшения функции почек при МКН с ОПП с потребностью в диализе. Другим определяющим фактором почечного ответа является выраженность морфологических изменений в почках к началу противомиеломного лечения. У пациентов с ПО была меньшая степень тубулярной атрофии и ФИ, а также больше площадь экспрессии Е-кадгерина как признака сохранения эпителиального фенотипа в проксимальных канальцах.

© Л.В. Козловская (Лысенко), Н.В. Чеботарева, Т.В. Андросова, Н.Н. Мрыхин, В.В. Рамеев
УДК 616.61 : 616.153.962-07

Л.В. Козловская (Лысенко), Н.В. Чеботарева, Т.В. Андросова, Н.Н. Мрыхин, В.В. Рамеев

ЗНАЧЕНИЕ ВЫЯВЛЕНИЯ МОНОКЛОНАЛЬНОЙ ГАММАПАТИИ У БОЛЬНЫХ НЕФРОЛОГИЧЕСКОГО ПРОФИЛЯ

Россия, Москва, ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М.Сеченова (Сеченовский Университет)

L.V. Kozlovskaya (Lysenko), N.V. Chebotareva, T.V. Androsova, N.N. Mrychin, V.V. Rameev

DETERMING OF MONOCLONAL GAMMOPATHY IN NEPHROLOGICAL PATIENTS

Russia, Moscow, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University)

Для цитирования: Козловская (Лысенко) Л.В., Чеботарева Н.В., Андросова Т.В., Мрыхин Н.Н., Рамеев В.В. Значение выявления моноклональной гаммапатии у больных нефрологического профиля. Нефрология 2019; 23 (приложение 1): 92 doi: 10.36485/1561-6274-2019-23-5-89-99

For citation: Kozlovskaya (Lysenko) L.V., Chebotareva N.V., Androsova T.V., Mrychin N.N., Rameev V.V. Changes in nephrobiopates and reversibility of acute kidney injury of stage 3 due to myeloma cast nephropathy. Nephrology (Saint-Petersburg) 2019; 23 (supplement 1): 92 (In Rus.) doi: 10.36485/1561-6274-2019-23-5-89-99

Введение: Моноклональная гаммапатия (МГ) рассматривается в настоящее время не только как состояние, предшествующее развитию гематологических неоплазм, но также и некоторых неопухолевых заболеваний, в частности поражения почек. Раннее выявление

моноклональной гаммапатии у пациентов с заболеваниями почек влияет на выбор тактики лечения.

Цель исследования: Определить частоту выявления и варианты МГ среди терапевтических больных, в том числе с поражениями почек, для

оптимизации методов их диагностики и определения тактики лечения.

Материалы и методы: Всего проанализировано 11392 больных в течение 4-х лет (2013–2016 гг.). Исследование проводилось в два этапа. На первом этапе из общего числа больных были выделены имеющие МГ, выявленную с помощью одного или комбинации используемых в клинической практике методов диагностики. Была определена частота выявления МГ среди общего числа терапевтических больных в среднем за год. На втором этапе исследования все больные с моноклональной МГ были оценены в зависимости от нозологической принадлежности с целью выявления профиля терапевтической патологии, наиболее часто сочетающейся с МГ. Всем больным проводилось стандартное общеклиническое обследование, принятое в отделениях многопрофильного стационара. Для выявления МГ были использованы метод электрофореза белков сыворотки крови и 24-часовой концентрированной мочи, метод иммунофиссации белков сыворотки крови и мочи и метод определения свободных легких цепей в сыворотке крови (Freelite).

Результаты: МГ диагностирована у 174 из 11392 обследованных больных: 49% мужчин и 51% женщин в возрасте от 18 до 85 лет. Сравнение частоты МГ среди больных разных отделений показало, что она в 2,1 раза чаще выявлялась среди больных нефрологического профиля – у 113(3,2%) из 3494, по сравнению с терапевтическими больными в целом – у 174(1,5%) из 11392 больных. Среди больных этой группы у 47 (41%) диагностирован AL-амилоидоз с поражением почек, у 20 (18%) – криоглобулинемический гломерулонефрит, у 40 (35%) – хронический гломерулонефрит, у 4 (3,5%) – болезнь отложения легких

цепей (БОЛЦ) с поражением почек, у 3 (2,5%) больных – cast-нефропатия.

У 86% больных нефрологического профиля величина МГ была менее 5 г/л, что соответствует олигосекреторной МГ, причем у 46% из них – менее 1 г/л, еще 10% имели величину МГ 5-10 г/л и только у 4,42% больных определены значения более 10г/л. Медиана значений выявленного сывороточного парапротеина у нефрологических пациентов была значимо ниже (1,22 [0,1 – 3,12]г/л), чем у пациентов других терапевтических отделений (7,2 [4,56-10,9]г/л, $p<0,05$). При AL-амилоидозе и ХГН выявлялись интактные mIg преимущественно не IgM изотипа: при AL-амилоидозе mIgG у 10 и mIgA у остальных 8 среди 18 больных; при ХГН – mIgG у 10 и mIgA у 2 среди 14 больных. При этом среди больных AL-амилоидозом преобладал в составе интактных mIg и изолированно выявленных свободных легких цепей λ -изотип (соотношение λ и $k = 25$ и 14), в то же время при ХГН – k -изотип (соотношение k и $\lambda = 20$ и 8). Для HCV(+) криогН характерно обнаружение интактных IgM практически у всех больных (12 из 13) с наличием в их составе и изолированно LC k -типа (у 15).

Среди 28 больных ХГН с МГ диагноз ГН подтвержден прижизненной биопсии почки у 20(71%). Среди 20 больного с результативной биопсией у 10 выявлен при световой микроскопии мембранопролиферативный ГН, у 4 – мембранозная нефропатия, у 2 – фокально-сегментарный гломерулосклероз, у 4 – минимальные мезангиальные изменения

Заключение: Определено важное значение МГ в патогенезе поражения почек, особенно ее олигосекреторной формы, что требует применения у больных нефрологического профиля более чувствительных методов исследования МГ – иммунофиссации и Freelite.

© А.С. Рамеева, К.В. Веданова, В.В. Рамеев, А.Ф. Сафарова, И.Н. Бобкова, Л.В. Козловская (Лысенко), С.В. Моисеев
УДК 616.127-003.821-036.8 : 616.61-036.12

*А.С. Рамеева¹, К.В. Веданова¹, В.В. Рамеев¹, А.Ф. Сафарова², И.Н. Бобкова¹,
Л.В. Козловская (Лысенко)¹, С.В. Моисеев¹*

РОЛЬ ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ ПОЧЕК В ОЦЕНКЕ ПРОГНОЗА АМИЛОИДНОЙ КАРДИОПАТИИ У ПАЦИЕНТОВ С СИСТЕМНЫМ AL-АМИЛОИДОЗОМ

¹Россия, Москва, Первый Московский государственный медицинский университет им.И.М.Сеченова (Сеченовский Университет); ²Россия, Москва, Российский университет дружбы народов

*A. Rameeva¹, K. Vedanova¹, V. Rameev², A.Safarova², I. Bobkova¹, L. Kozlovskaya (Lysenko)¹,
S. Moiseev¹*

SIGNIFICANCE OF CHRONIC KIDNEY DISEASE IN PROGNOSIS EVALUATION OF AMYLOID CARDIOPATHY IN PATIENTS WITH SYSTEMIC AMYLOIDOSIS

¹Russia, Moscow, Sechenov First Moscow State Medical University; ²Russia, Moscow, People's Friendship University

Для цитирования: Рамеева А.С., Веданова К.В., Рамеев В.В., Сафарова А.Ф., Бобкова И.Н., Козловская (Лысенко) Л.В., Моисеев С.В. Роль хронической болезни почек в оценке прогноза амилоидной кардиопатии у пациентов с системным AL-амилоидозом. Нефрология 2019; 23 (приложение 1): 94
doi: 10.36485/1561-6274-2019-23-5-89-99

For citation: rameeva A., Vedanova K., Rameev V., Safarova A., Bobkova I., Kozlovskaya (Lysenko) L., Moiseev S. Significance of chronic kidney disease in prognosis evaluation of amyloid cardiopathy in patients with systemic amyloidosis. Nephrology (Saint-Petersburg) 2019; 23 (supplement 1): 94 (In Rus.)
doi: 10.36485/1561-6274-2019-23-5-89-99

Введение. Поражение сердца является одним из наиболее тяжелых проявлений системного амилоидоза, определяет прогноз заболевания и наблюдается более чем в 80% случаев AL-амилоидоза, патогенетической основой которого является накопление в тканях нерастворимых фибрилл легких цепей иммуноглобулинов. Поражение почек разной степени тяжести отмечается практически у всех больных AL-амилоидозом и, с учетом тесных кардиоренальных взаимоотношений, нередко имеет определяющее значение в декомпенсации внутрисердечной гемодинамики и развитии сосудистой недостаточности.

Цель исследования. Оценить прогностическое значение структурных и функциональных изменений в миокарде у больных системным AL-амилоидозом с поражением почек разной степени тяжести.

Материалы и методы. Обследовано 55 пациентов с морфологически подтвержденным системным AL-амилоидозом (средний возраст 58±7 лет, мужчины – 33 чел., 60%), не получавших патогенетической терапии. Всем пациентам были проведены эхокардиография (ЭхоКГ) с тканевой доплерометрией (ТД) в импульсно-волновом режиме, определением продольной деформации (ПД) и скорости деформации (СД) миокарда в области базального, среднего и апикального отделов меж-

желудочковой перегородки (МЖП), регистрация электрокардиограммы (ЭКГ), определен уровень сывороточного креатинина. Скорость клубочковой фильтрации рассчитывалась по формуле СКД-EPI. Плазменная концентрация N-концевого фрагмента мозгового натрийуретического гормона (NT-proBNP) определена у 34 пациентов. Сердечная недостаточность диагностирована у 29 пациентов (53%) (NYHA класс 1 – 7%, класс 2 – 22%, класс 3 – 20%, класс 4 – 4%), при этом все пациенты имели сохранную фракцию выброса. Продвинутое стадии хронической болезни почек (ХБП 3-5-стадии) диагностированы у 22 пациентов (40%). Медиана длительности наблюдения составила 44 месяца (межквартильный размах 8-56 месяцев).

Результаты. Данные лабораторных и инструментальных методов исследования сравнивали в группах больных: пациенты со стабильным течением болезни составили группу 1 (n=24), пациенты с неуклонным прогрессированием амилоидоза, которое привело к смерти – группу 2 (n=31).

Для группы 2 были характерны достоверно более высокие значения уровня NT-proBNP (медиана: 5822.0 vs 323.7 нг/л; p=0,003), толщины МЖП (1,5 vs 1,2 см; p=0,0005), индекса массы левого желудочка (ИМЛЖ) (139 vs 106 г/м²; p=0,02). При этом уровень NTproBNP у пациентов с неблаго-

приятным прогнозом и ХБП 3-5стадии превышал 3230нг/мл (медиана 9557нг/мл). Показатели трансмитрального кровотока (Е, А и Е/А), снижение амплитуды вольтажа ЭКГ в стандартных отведениях и индекс объема левого предсердия не имели прогностического значения. У больных с прогрессирующим амилоидозом сердца была резко снижена пиковая скорость движения латерального отдела фиброзного кольца митрального клапана (МФК) в раннюю Е' (6.0 vs 8см/с в группах 2 и 1, соответственно; $p=0,02$) и позднюю фазу диастолы А' (7,25 vs 10,5см/с; $p=0,004$), снижена СД среднего отдела МЖП в раннюю диастолу (0.6 vs 1.25с⁻¹; $p=0.02$). При этом отношение Е/Е' в группе 2 было достоверно выше (10,4 vs 6,6; $p=0,008$) и отражало тяжесть рестриктивных нарушений внутрисердечной гемодинамики. Снижение систолической функции миокарда в группе 2 характеризовалось низкой пиковой систолической скоростью движения МФК (7.0 vs 10.5см/с; $p=0,004$) и низкой степенью конечной систолической ПД миокарда в среднем отделе МЖП (5 vs 11.5%; $p=0.04$).

У пациентов с ХБП 3-5статий прогностическое значение имели все вышеперечисленные параметры, кроме конечной систолической ПД миокарда

в среднем отделе МЖП. Кроме того, пациенты с продвинутыми стадиями ХБП в группе 2 имели достоверно более низкую позднюю диастолическую СД базального отдела МЖП, чем пациенты с ХБП 3-5статий и стабильным течением кардиопатии (0.65 vs 1.4с⁻¹; $p=0.007$).

Анализ параметров ТД (S', A', E'), ПД, СД и NT-proBNP, а также показателей стандартной ЭхоКГ среди пациентов без почечной недостаточности (ХБП 1-2статий) показал невысокую прогностическую ценность этих маркеров.

Выводы. Уровень NT-proBNP, толщина МЖП, ИМЛЖ и показатели ТД миокарда (A', E', S', E/E', СД в раннюю диастолу и конечная систолическая ПД миокарда среднего отдела МЖП) – эффективные предикторы неблагоприятного прогноза у больных системным амилоидозом с поражением сердца и почек. При ХБП 3-5 статий прогностическое значение также приобретает величина поздней диастолической СД базального отдела МЖП. Прогностическая ценность этих параметров у пациентов без почечной недостаточности (СКФ $\geq$ 60мл/мин) невелика, что указывает на важность ренокардиальных взаимоотношений в прогрессировании амилоидоза.

© В.Г. Сиповский, Е.Б. Сиповская, К.И. Лебедев, А.В. Смирнов
УДК 616-003.821-097.3 + 616.153.962

В.Г. Сиповский, Е.Б. Сиповская, К.И. Лебедев, А.В. Смирнов

ОСОБЕННОСТИ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ИММУНОГИСТОХИМИЧЕСКИХ МЕТОДИК ДЕТЕКЦИИ ЛЕГКИХ ЦЕПЕЙ КАППА И ЛЯМБДА У БОЛЬНЫХ С AL-АМИЛОИДОЗОМ (РЕТРОСПЕКТИВНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ЗА ПЕРИОД 2009-2015 гг.)

Россия, Санкт-Петербург, ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России

V.G. Sipovskii, E.B. Sipovskaya, K.I. Lebedev, A.V. Smirnov

PARTICULAR QUALITIES USING OF IMMUNOGOCHEMICAL METHODS FOR DETECTION LIGHT CHAINS KAPPA AND LAMBDA IN PATIENTS WITH AL-AMYLOIDOSIS (RETROSPECTIVE STUDY FOR THE PERIOD 2009-2015)

Russia, St.Petersburg, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University

Для цитирования: Сиповский В.Г., Сиповская Е.Б., Лебедев К.И., Смирнов А.В. Особенности использования иммуногистохимических методик детекции легких цепей каппа и лямбда у больных с al-амилоидозом (ретроспективное исследование за период 2009–2015 гг.). Нефрология 2019; 23 (приложение 1): 95
doi: 10.36485/1561-6274-2019-23-5-89-99

For citation: Sipovskii V.G., Sipovskaya E.B., Lebedev K.I., Smirnov A.V. Features of the use of immunohistochemical methods for the detection of kappa and lambda light chains in patients with AL-amyloidosis (retrospective study for the period 2009–2015). Nephrology (Saint-Petersburg) 2019; 23 (supplement 1): 95 (In Rus.)
doi: 10.36485/1561-6274-2019-23-5-89-99

Введение. В патоморфологической диагностике AL-амилоидоза наиболее критичным методом типирования амилоида является иммунофлюо-

ресценция на криостатных срезах. Данный метод существует более 50 лет и имеет ряд недостатков технико-методологического характера по выявле-

нию некоторых эпителиев (N. C. Messias et al., 2015), в частности, легких цепей иммуноглобулинов.

Цель исследования. Провести ретроспективный анализ нефробиопсий больных с верифицированным амилоидозом с использованием различных методов иммунофенотипирования: иммунофлуоресценции на криостатных, парафиновых срезах и иммунопероксидазного метода для детекции легких цепей (каппа, лямбда).

Материалы и методы. В исследовании были использованы нефробиопсии (2008-2015) от 103 больных амилоидозом (АМ). Общая группа больных с АМ гр. №1 (n=103), была разделена на 3 подгруппы: пациенты с АА-типом АМ – гр. №2 (n=42), с «неясным» иммуно- типом АМ-гр. №3 (n=28), с AL-типом АМ -гр. №4 (n=33). Для патогистологического исследования из фрагментов почечной паренхимы после стандартной фиксации (4% ПФА на фосфатном буфере pH 7,4) проводки, заливка из парафиновых блоков были приготовлены 3-4 мкм серийные срезы, которые окрашивались гематоксилином и эозином, реактивом Шиффа, трихромальной окраской, по Джонсу, Конго-красным. При получении положительной реакции на Конго красный, продукты реакции верифицировались в поляризационном свете. Иммуноморфологическое исследование проводилось тремя методами. Прямая флуоресценция осуществлялась на криостатных срезах с использованием FITC меченых поликлональных антител, производство DAKO (Дания). Во всех биопсиях анализировалась депозиция в структурах нефрона IgA, IgM, IgG, C3c, C1q, фибриногена, каппа и лямбда легких цепей. Иммуногистохимические реакции пероксидазным (к АА-компоненту, транстирину, каппа и лямбда легким цепям) и иммунофлуоресцентным (к антителам меченных FITC к каппа и лямбда легким цепям) методами проводились на парафиновых срезах толщиной 4 мкм. Для оценки активности проводилась обзорная микроскопия в светоптическом микроскопе Carl Zeiss Imager Z 2 (Германия).

Результаты. В группах больных АМ преобладали женщины – 56,3% от общего числа всех пациентов. Средний возраст по всей когорте

больных составил 55 ± 14 лет. Количество больных с «неясным» иммунофенотипом составляло в исследуемой группе 27,18% от общего числа. Неопределенность фенотипа была обусловлена различными причинами, среди которых можно отметить недостаточный объем материала и низкую информативность данных, полученных при иммунофлуоресценции на криостатных срезах. При светоптическом исследовании амилоидные конгофильные массы располагались в виде аморфных, эозинофильных, «PAS+» масс в различных структурах паренхимы. Данные иммунофлуоресцентного исследования легких цепей каппа и лямбда на криостатных срезах у больных с AL-амилоидозом в большинстве случаев позволяли типировать их локализацию в амилоидных массах. Вместе с тем, в ряде случаев, а именно у 14 больных (42%) продукт реакции исследованных легких цепей не выявлялся, либо был низкоинтенсивным. В связи с этим проводилось иммуногистохимическое исследование на парафиновых срезах с использованием пероксидазной реакции для выявления депозитов легких цепей. В результате оказалось, что у 4 (12%) больных имело место отложение легких цепей каппа в амилоидных массах, остальные же были связаны с лямбда цепями. Однако в ряде случаев мы наблюдали кодепозицию легких цепей каппа и лямбда.

Для окончательной дифференцировки был использован модифицированный метод выявления легких цепей иммунофлуоресцентным методом на парафиновых срезах (S.H. Nasr et al., 2018) с использованием энзимной дигестии с помощью Proteinase K. В результате мы получили дифференцированную локализацию продуктов реакции на легкие цепи в исследованных амилоидных массах у проблемных больных.

Выводы. Таким образом, проведенный ретроспективный анализ нефробиопсий больных с AL-амилоидозом (вариант моноклональной гаммапатии с поражением почек) с использованием различных иммуноморфологических методик показал необходимость использования различных способов выявления легких цепей и перспективы иммунофлуоресцентного исследования на парафиновых срезах.

© П.П. Тао, В.В.Рамеев, Л.В. Козловская, А.С. Рамеева, С.В. Моисеев
УДК 616-003.821-07-08

П.П. Тао¹, В.В.Рамеев¹, Л.В. Козловская¹, А.С. Рамеева¹, С.В. Моисеев^{1,2}

ПРОБЛЕМЫ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ ЛОКАЛЬНОГО AL-АМИЛОИДОЗА

¹Россия, Москва, ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), ²Россия, Москва, МГУ им. М.В. Ломоносова

P. P. Tao¹, V.V. Rameev¹, L.V. Kozlovskaya¹, A.S. Rameeva¹, S.V. Moiseev^{1,2}

PROBLEMS OF DIAGNOSIS AND TREATMENT OF LOCAL AL-AMYLOIDOSIS

Russia, Moscow, ¹I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); Russia, Moscow, ²Lomonosov Moscow State University

Для цитирования: Тао П.П., Рамеев В.В., Козловская Л.В., Рамеева А.С., Моисеев С.В. Проблемы диагностики и лечения локального ал-амилоидоза. Нефрология 2019; 23 (приложение 1): 97

doi: 10.36485/1561-6274-2019-23-5-89-99

For citation: Tao P.P., Rameev V.V., Kozlovskaya L.V., Rameeva A.S., Moiseev S.V. Problems of diagnosis and treatment of local al-amyloidosis. Nephrology (Saint-Petersburg) 2019; 23 (supplement 1): 97 (In Rus.)

doi: 10.36485/1561-6274-2019-23-5-89-99

Введение: Локальный амилоидоз – заболевание, при котором амилоид откладывается изолированно в одном органе. Среди локальных амилоидозов наиболее многообразен в своем проявлении локальный AL – амилоидоз (AL_L). Системный AL-амилоидоз (AL_S) в дебюте заболевания нередко протекает с моноорганным поражением, в связи с чем существуют трудности дифференциальной диагностики с AL_L-амилоидозом. При AL_L-амилоидозе в качестве лечения чаще всего применяется удаление амилоидных очагов, а при AL_S-амилоидозе – химиотерапия. Для проведения своевременного и адекватного лечения необходимо уметь различать эти варианты амилоидоза.

Цель исследования: Изучить частоту и клинические особенности течения AL_L-амилоидоза, определить критерии дифференциальной диагностики в сравнении с AL_S-амилоидозом.

Материалы и методы: В исследование включено 343 пациента с различными вариантами амилоидоза, в том числе 142 пациента с AL_S-амилоидозом и 30 с AL_L-амилоидозом. Диагноз AL_L устанавливался на основании выявления амилоида в пораженном органе и отсутствия признаков моноклональной гаммапатии по результатам высокочувствительного иммунохимического исследования сыворотки крови и мочи.

Результаты: Распространенность AL_L-амилоидоза в нашей выборке сопоставима с распространенностью ATTR-амилоидоза ($p=0,3389$) и составила 9%. Частота AL_L-амилоидоза была практически в 5 раз меньше, чем частота AL_S-

амилоидоза ($p=0,00001$) и AA-амилоидоза ($p=0,00001$). Наиболее частыми формами AL_L-амилоидоза были ларинготрахеобронхиальный ($n=12$) и амилоидоз с поражением конъюнктивы или ткани глазницы ($n=8$), реже отмечалось поражение легких ($n=3$), кожи ($n=3$), мочевого пузыря ($n=2$), головного мозга ($n=1$) и мягких тканей ($n=1$). У 17 (57%) пациентов характер депозитов амилоида был опухолевидным и у 13 (43%) пациентов диффузно инфильтрировал ткани. У 56 из 142 пациентов с AL_S-амилоидозом в дебюте заболевания отмечалось моноорганный поражение. При таком течении амилоидоза по результатам многофакторного анализа соответствий наиболее информативными дифференциальными признаками AL_S-амилоидоза были наличие протеинурии и моноклональной гаммапатии. В среднем, время, необходимое для установления диагноза AL_L-амилоидоза, составило 23 месяца (8-55 месяцев). Наиболее часто применявшийся метод лечения – удаление амилоидных очагов. После хирургического удаления амилоидных депозитов у каждого четвертого пациента отмечался рецидив амилоидоза.

Выводы: AL_L-амилоидоз встречается также редко, как и ATTR-амилоидоз и занимает почти 1/10 часть в общей структуре амилоидоза. Наиболее часто поражаются верхние дыхательные пути и конъюнктива век. Для проведения дифференциальной диагностики AL_L- и AL_S-амилоидоза необходимо исключить протеинурию и моноклональную гаммапатию. У каждого 4 пациента после иссечения амилоидных отложений возникает рецидив, что требует поиска других методов лечения.

© М.С. Храброва, А.В. Смирнов, В.А. Добронравов
УДК 616.153.962 : 616.61-036.8

М.С. Храброва¹, А.В. Смирнов², В.А. Добронравов²

РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ, СТРУКТУРА И ПРОГНОЗ ПОРАЖЕНИЯ ПОЧЕК ПРИ МОНОКЛОНАЛЬНОЙ ГАММАПАТИИ РЕНАЛЬНОГО ЗНАЧЕНИЯ: ОПЫТ ОДНОГО ЦЕНТРА

¹Россия, Санкт-Петербург, кафедра пропедевтики внутренних болезней с клиникой Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова; ²Россия, Санкт-Петербург, Научно-исследовательский институт нефрологии Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова

M.S. Khrabrova¹, A.V. Smirnov², V.A. Dobronravov²

PREVALENCE, SPECTRUM AND RENAL OUTCOME IN PATIENTS WITH MONOCLONAL GAMMOPATHY OF RENAL SIGNIFICANCE: SINGLE-CENTER STUDY

¹Russia, St.Petersburg, Department of Propaedeutics of Internal Diseases, Pavlov First Saint-Petersburg State Medical University; ²Russia, St.Petersburg, Research Institute of Nephrology of Pavlov First Saint-Petersburg State Medical University

Для цитирования: Храброва М.С., Смирнов А.В., Добронравов В.А. Распространенность, структура и прогноз поражения почек при моноклональной гаммапатии ренального значения: опыт одного центра. Нефрология 2019; 23 (приложение 1): 98 doi: 10.36485/1561-6274-2019-23-5-89-99

For citation: Khrabrova M.S., Smirnov A.V., Dobronravov V.A. Prevalence, spectrum and renal outcome in patients with monoclonal gammopathy of renal significance: single-center study. Nephrology (Saint-Petersburg) 2019; 23 (supplement 1): 98 (In Rus.) doi: 10.36485/1561-6274-2019-23-5-89-99

Введение. Моноклональная гаммапатия ренального значения (МГРЗ) представляет собой междисциплинарную проблему, находящуюся на стыке онкогематологии и нефрологии. Если распространенность и прогноз поражения почек при цилиндровой нефропатии в случае критериальной множественной миеломы достаточно хорошо изучены, то распространенность, структура и почечный прогноз при МГРЗ остаются не до конца определенными, в том числе в российской популяции.

Цель исследования. Анализ распространенности, структуры и почечного прогноза у пациентов с МГРЗ по данным клиники нефрологии Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова.

Пациенты и методы. Из 1580 пациентов, которым было выполнено морфологическое исследование почек в период с 2011 г по 2018 г, были отобраны случаи, соответствующие критериям МГРЗ: наличие пролиферации клона В-клетки/плазматической клетки, не требующей инициации лечения по гематологическим показаниям, и морфологически верифицированное поражение почек, ассоциированное с продукцией моноклонального белка. Были проанализированы типы поражения почек при МГРЗ, характер терапии, а также гематологический и почечный ответы и

исходы. Прогрессированием почечной дисфункции считали снижение расчетной скорости клубочковой фильтрации СКД-EPI (2009) (pСКФ) >25% от исходной/ начало заместительной почечной терапии (ЗПТ), улучшением – нарастание pСКФ >25%/ прекращение ЗПТ на момент конца наблюдения, остальные значения расценивали как стабильную функцию почек. Снижение суточной протеинурии более чем на 30% от исходной/ <0,5 г/сутки при стабильной почечной функции считали ответом по протеинурии. Регистрировали почечный исход (начало ЗПТ или pСКФ<15 мл/мин/1,73м² на момент конца наблюдения) и наступление летального исхода. Почечную выживаемость оценивали методом Каплана-Мейера. Медиана периода наблюдения составила 12 (2; 22) месяцев.

Результаты. Были выявлены 72 случая (4,5%) МГРЗ с гематологическими диагнозами системного AL-амилоидоза (n=55), IgM-моноклональной гаммапатии неопределенного значения (МГНЗ) (n=3) и не-IgM-МГНЗ (n=14). Структура почечного поражения включала: AL-амилоидоз (n=54), болезнь отложения легких цепей (n=5), пролиферативный гломерулонефрит (ГН) с отложением моноклональных иммуноглобулинов (n=3), тромботическую микроангиопатию (n=3), C3-гломерулопатию (n=2), криоглобулинемический ГН (n=2), фибриллярный ГН (n=1). Некоторые

случаи были представлены сочетанием различных форм поражения почек: AL-амилоидоз и пролиферативный ГН с отложением моноклональных иммуноглобулинов (n=1); болезнь отложения легких цепей в сочетании с проксимальной тубулопатией (n=1). Пациенты в основном получили химиотерапевтическое лечение, включающее схемы с бортезомибом, циклофосфамидом, мелфаланом, дексаметазоном или ритуксимабом в случае лимфоплазмочитарной пролиферации. Девяти пациентам была выполнена аутологичная трансплантация костного мозга. 8 пациентов выбыли из-под наблюдения после установления диагноза, 6 больных умерли. Гематологический ответ был получен у 60% больных, включая полный ответ в 38% случаях. У пациентов с AL-амилоидозом ухудшение или улучшение/стабилизацию почеч-

ной функции регистрировали в 37% и 63% случаев, соответственно. В остальных случаях МГРЗ наблюдали улучшение (20%) или стабилизацию почечной функции (80%). Ответ по протеинурии выявили в 57% случаев AL-амилоидоза и в 50% при других вариантах МГРЗ. Пятилетняя кумулятивная почечная выживаемость составила 51%, при этом между пациентами с AL-амилоидозом и другими вариантами МГРЗ достоверно не отличалась.

Заключение. МГРЗ нередкая патология, характеризующаяся различными клиническими и морфологическими проявлениями, ассоциирована с неблагоприятным почечным прогнозом, что требует мультидисциплинарного подхода для своевременной диагностики и лечения таких пациентов.