

© А.А. Чурко, М.С. Храброва, А.В. Смирнов, 2021
УДК 616.61-02 : 612.017] : 577.112-036.8

doi: 10.36485/1561-6274-2021-25-2-52-59

А.А. Чурко^{*1}, М.С. Храброва¹, А.В. Смирнов^{1,2}

ПОЛИКЛОНАЛЬНЫЕ СВОБОДНЫЕ ЛЕГКИЕ ЦЕПИ ПРИ ИММУНОГЛОБУЛИН А-НЕФРОПАТИИ: СВЯЗЬ С КЛИНИЧЕСКИМИ И МОРФОЛОГИЧЕСКИМИ ПАРАМЕТРАМИ И ПРОГНОЗОМ

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

РЕФЕРАТ

ВВЕДЕНИЕ. Механизмы воздействия свободных легких цепей (СЛЦ) иммуноглобулинов на клетки канальцевого эпителия с последующим развитием фиброза тубулоинтерстиция и формированием хронической болезни почек (ХБП) достаточно полно описаны для моноклональных СЛЦ при моноклональных гаммапатиях. Учитывая универсальность механизмов повреждения, поликлональные СЛЦ (пСЛЦ) также могут являться фактором прогрессирования ХБП при первичных гломерулопатиях, что остается малоизученным. **ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ:** анализ связи уровня пСЛЦ в сыворотке крови, определенных методом Freelite®, с клинико-морфологическими параметрами и прогнозом у пациентов с IgA-нефропатией (IgAN). **ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ.** В исследование были включены 24 пациента с гистологически доказанным диагнозом IgAN. На момент нефробиопсии всем пациентам определяли креатинин сыворотки, расчетную скорость клубочковой фильтрации (pСКФСКD-EPI), суточную протеинурию, а также уровень пСЛЦ в сыворотке крови методом Freelite (N пСЛЦ-κ=3,3–19,4 мг/л, N пСЛЦ-λ=5,7–26,3 мг/л). Критерием включения было нормальное соотношение пСЛЦ-κ/λ (0,26–1,65). Данные светооптического и иммуноморфологического исследований нефробиоптата оценивали полуколичественно, рассчитывали выраженность повреждения по шкале Oxford MEST-C. Достижением почечного исхода считали повышение креатинина на ≥25 % от исходного уровня к концу периода наблюдения или начало заместительной почечной терапии. Для выявления связи между показателями применяли корреляционный анализ Спирмена. Для оценки связи изучаемых показателей с прогнозом использовали одновариантный регрессионный анализ Кокса. Для всех методов полученные данные считали достоверными при $p < 0,05$. Медиана периода наблюдения составила 27 (8; 37) мес. **РЕЗУЛЬТАТЫ.** Медиана уровня пСЛЦ-κ составила 30,2 (6,1; 67,5) мг/л, пСЛЦ-λ – 27,6 (11,1; 92,1) мг/л, уровень пСЛЦ-κ был повышен в 66,7 % наблюдений, пСЛЦ-λ – в 50 %. Медиана pСКФ СКD-EPI составила 41 (26; 65) мл/мин/1,73 м². Креатинин сыворотки коррелировал с пСЛЦ-κ ($R=0,62$; $p<0,01$) и пСЛЦ-λ ($R=0,45$; $p=0,03$). Была выявлена связь между уровнем пСЛЦ-κ с клеточной инфильтрацией интерстиция ($R=0,47$; $p=0,02$), атрофией канальцев ($R=0,54$; $p<0,01$), интерстициальным фиброзом ($R=0,44$; $p=0,03$), перитубулярным капилляритом ($R=0,42$; $p=0,04$), T-score ($R=0,66$; $p<0,01$) и суммарным значением MEST-C ($R=0,45$; $p=0,03$). Уровень пСЛЦ-λ коррелировал с атрофией канальцев ($R=0,45$; $p=0,03$) и T-score ($R=0,56$; $p<0,01$). В одновариантном регрессионном анализе с прогрессией ХБП были ассоциированы как пСЛЦ-κ ($\text{Exp}(\beta)=1,053$; 95,0 %CI 1,003–1,105; $p=0,038$), так и пСЛЦ-λ ($\text{Exp}(\beta)=1,041$; 95,0 %CI 1,002–1,082; $p=0,038$). **ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** При IgAN уровень пСЛЦ, преимущественно пСЛЦ-κ, ассоциирован с тубулоинтерстициальным фиброзом и воспалением. Повышенный уровень как пСЛЦ-κ, так и пСЛЦ-λ является фактором риска прогрессирования дисфункции почек и может быть предложен в качестве предиктора прогрессирования ХБП у пациентов с IgAN.

Ключевые слова: IgA-нефропатия, свободные легкие цепи, тубулоинтерстициальный фиброз, хроническая болезнь почек

А.А. Чурко^{*1}, М.С. Храброва¹, А.В. Смирнов^{1,2}

POLYCLONAL FREE LIGHT CHAINS IN IGA-NEPHROPATHY: CORRELATION WITH CLINICAL AND MORPHOLOGICAL PARAMETERS AND PROGNOSTIC SIGNIFICANCE

¹ Department of Propaedeutics of Internal Diseases, Pavlov University, Saint-Petersburg, Russia; ² Research Institute of Nephrology, Pavlov University, Saint-Petersburg, Russia

Контактная информация:

*Чурко А.А. 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 17. Кафедра пропедевтики внутренних болезней с клиникой Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И. П. Павлова, корпус 54. E-mail: churko.anna@gmail.com, тел./факс: +7(812)338-69-01, ORCID: 0000-0003-0917-0375

Corresponding author:

* Churko A.A. 197022, St. Petersburg, st. Leo Tolstoy, 17. Department of Propedeutics of Internal Diseases with the Clinic of the First Saint Petersburg State Medical University named after acad. I.P. Pavlova, building 54. E-mail: churko.anna@gmail.com, tel. / fax: +7 (812) 338-69-01, ORCID: 0000-0003-0917-0375

ABSTRACT

BACKGROUND. Mechanisms of the initiation of renal interstitial inflammation and fibrosis caused by immunoglobulin monoclonal free light chains (mFLC) in monoclonal gammopathy are well established. As far as these damage pathways are considered to be universal we hypothesize that polyclonal free light chains (pFLC) could have a similar effect on tubular and interstitial tissue and lead to chronic kidney disease (CKD) progression in primary glomerulopathies. **THE AIM** of this retrospective study was to analyze the association of pFLC kappa (pFLC- κ) and lambda (pFLC- λ) assessed in serum by Freelite® with clinical and morphological parameters and CKD progression in IgA-nephropathy (IgAN) cohort. **PATIENTS AND METHODS.** In this retrospective study, we enrolled 24 patients with IgAN proven by kidney biopsy (KBx). pFLC- κ and pFLC- λ levels were assessed in all cases at the time of KBx by Freelite® method (N pFLC- κ =3.3-19.4 mg/l, N pFLC- λ =5.7-26.3 mg/l). The normal κ/λ ratio was the inclusion criterion. In all cases, we determined serum creatinine, estimated glomerular filtration rate by CKD-EPI method (eGFRCKD-EPI), and daily proteinuria. Morphological findings were defined semiquantitatively by light and immunofluorescence microscopy. Oxford MEST-C score was evaluated as well as % of glomerulosclerosis. Correlation between parameters was assessed by Spearman's coefficient. Cox proportional hazards regression was used to analyze the association of parameters with the progression of CKD estimated as an elevation of serum creatinine $\geq 25\%$ from the initial level or the initiation of renal replacement therapy at the end of the follow-up period (median was 28 (7; 37) months). **RESULTS.** Median of pFLC- κ 30.2 (6.1; 67.5) mg/l, median of pFLC- λ 27.6 (11.1; 92.1) mg/l. Levels of pFLC- κ and pFLC- λ were increased in 66.7% and 50% of patients, respectively. eGFR CKD-EPI median was 41 (26; 65) ml/min/1.73m². Serum creatinine correlates with pFLC- κ ($R=0.62$, $p<0.01$) and pFLC- λ ($R=0.45$, $p=0.03$). Among morphological parameters pFLC- κ correlates with interstitial inflammation ($R=0.47$, $p=0.02$), tubular atrophy ($R=0.54$, $p<0.01$), interstitial fibrosis ($R=0.44$, $p=0.03$), peritubular capillaritis ($R=0.42$, $p=0.04$), T-score ($R=0.66$, $p<0.01$) and combined MEST-C score ($R=0.45$, $p=0.03$). For pFLC- λ the correlations with tubular atrophy ($R=0.45$, $p=0.03$) and T-score ($R=0.56$, $p<0.01$) were shown. In Univariate Cox regression analysis pFLC- κ and pFLC- λ were associated with CKD progression ($\text{Exp}(\beta)=1.053$; 95,0%CI 1.003-1.105; $p=0.038$ and $\text{Exp}(\beta)=1.041$; 95,0%CI 1.002-1.082; $p=0.038$, respectively). **CONCLUSION.** Polyclonal FLC, mostly pFLC- κ , were associated with tubulointerstitial inflammation and fibrosis in patients with IgAN. Increased levels of either pFLC- κ or λ could be proposed as a predictor of CKD progression in patients with IgAN.

Keywords: IgA-nephropathy, free light chains, tubulointerstitial fibrosis, chronic kidney disease

Для цитирования: Чурко А.А., Храброва М.С., Смирнов А.В. Поликлональные свободные легкие цепи при иммуноглобулин А-нефропатии: связь с клиническими и морфологическими параметрами и прогнозом. *Нефрология* 2021; 25 (2):52-59. doi: 10.36485/1561-6274-2021-25-2-52-59
For citation: Churko A.A., Khrabrova M.S., Smirnov A.V. Polyclonal free light chains in IgA-nephropathy: correlation with clinical and morphological parameters and prognostic significance. *Nephrology (Saint-Petersburg)* 2021;25(2):52-59. (In Russ.) doi: 10.36485/1561-6274-2021-25-2-52-59

ВВЕДЕНИЕ

Иммуноглобулин А-нефропатия (IgAN) является наиболее часто встречающимся вариантом первичной гломерулопатии как в мире [1, 2], так и в российской популяции [3]. Такие факторы риска прогрессирования хронической болезни почек (ХБП) при IgAN, как протеинурия, артериальная гипертензия, гематурия, выраженность морфологических изменений, хорошо известны [4–9]. Предполагается, что одним из основных механизмов реализации патологического действия этих факторов являются индукция эпителиально-мезенхимального перехода и развитие тубулоинтерстициального фиброза (ТИФ) [10–15]. Подобный механизм повреждения почек описан для таких белковых молекул, как моноклональные свободные легкие цепи (мСЛЦ) иммуноглобулинов при моноклональных гаммапатиях [16–21]. Универсальность механизмов взаимодействия СЛЦ с клетками проксимальных канальцев и активации провоспалительных и профибротических реакций в тубулоинтерстиции позволяет предполагать подобный эффект воздействия и для поликлональных СЛЦ (пСЛЦ) при первичных гломерулопатиях, которые, в том числе IgAN, представляют собой иммуноопосредованный патологический

процесс. Учитывая активность В-клеточного иммунного ответа в патогенезе IgAN, можно предположить несколько избыточный синтез пСЛЦ иммуноглобулинов при этой патологии В-лимфоцитами и плазматическими клетками [2, 22–27]. Однако данных об уровне пСЛЦ при IgAN практически нет, а роль пСЛЦ в формировании ТИФ и прогрессирования ХБП при этой первичной гломерулопатии остается изученной крайне скудно. Целью настоящего ретроспективного исследования стал анализ связи уровня пСЛЦ в сыворотке крови, определенной методом Freelite®, с клинико-морфологическими параметрами и прогнозом у пациентов с IgAN.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

В ретроспективное исследование были включены 24 пациента с морфологически подтвержденным диагнозом IgAN. Пациенты с системными проявлениями IgA-васкулита были исключены, как и больные, получавшие заместительную почечную терапию. У всех пациентов на момент нефробиопсии был определен уровень пСЛЦ в крови методом Freelite®. Нормальным уровнем пСЛЦ- κ Freelite® считали 3,3–19,4 мг/л, пСЛЦ- λ – 5,7–26,3 мг/л. Уровень СЛЦ считался

поликлональным, когда значение одной или обеих пСЛЦ попадали в референсный интервал или были повышены, но соотношение СЛЦ-к/λ оставалось нормальным (0,26–1,65 для ХБП 1–4 стадий и 0,34–3,1 для ХБП 5 стадии). Пациенты с соотношением СЛЦ-к/λ, выходящим за пределы референсных значений, не были включены в исследование. На момент выполнения нефробиопсии также определяли следующие клинические показатели: креатинин сыворотки, расчетную скорость клубочковой фильтрации (pСКФ) методом CKD-EPI, суточную протеинурию, альбумин сыворотки, эритроцитурию в общем анализе мочи.

Морфологическое исследование почечной ткани включало световую микроскопию и иммунофлюоресценцию нефробиоптатов, для чего использовали стандартные методики подготовки препаратов (гематоксилин-эозин, конго красный, ШИК-реакция, по Массону, серебрение по Джонсу), применяемые в морфологической лаборатории НИИ нефрологии [28]. Иммунофлюоресцентное исследование (прямая флюоресценция) выполняли на криостатных срезах с использованием FITC меченых поликлональных антител, производство DAKO (Дания). Во всех биопсиях анализировалась депозиция в структурах нефрона IgA, IgM, IgG, C3, C1q, фибриногена, каппа (κ) и лямбда (λ) легких цепей. На основании преобладающей депозиции иммуноглобулина А в структурах клубочка, выставляли морфологический диагноз IgAN.

В морфологическое исследование во всех случаях входил анализ следующих параметров: гломерулосклероз (%), наличие полулуний, мезангиальная пролиферация, эндокапиллярная пролиферация, сегментарное утолщение базальной мембраны, клеточная инфильтрация интерстиция, отек интерстиция, атрофия канальцев, перитубулярный капиллярит, очаговый интерстициальный фиброз. Морфологические изменения классифицировали по обновленной в 2016 году классификации Oxford [29]. Мезангиальная пролиферация оценивалась полуколичественно в баллах (0–3): 0 – отсутствует, 1 – незначительная (до 4 клеток), 2 – умеренная (4–8 клеток), 3 – выраженная (более 8 клеток) на лобулу. Эндокапиллярную пролиферацию, сегментарное утолщение базальной мембраны, клеточную инфильтрацию, отек интерстиция, атрофию канальцев и интерстициальный фиброз, а также перитубулярный капиллярит оценивали полуколичественно в баллах (0–3): 0 – отсутствует или ≤5%, 1 – незначительное (6–24%), 2 – умеренное (25–49%), 3 – выраженное (≥50%)

повреждение исследуемой ткани. Полулуния на любой стадии развития оценивались суммарно в процентном отношении от общего числа клубочков. При иммуноморфологическом анализе депозиция κ и λ, а также фибриногена в структурах паренхимы оценивались полуколичественно по интенсивности свечения (0 – нет, 1 – незначительное, 2 – умеренное, 3 – выраженное).

Лечение и исходы

Все пациенты получали нефропротективную терапию (ингибиторами ангиотензин-превращающего фермента и/или блокаторами рецепторов к ангиотензину). Иммуносупрессивная терапия проводилась у 83 % пациентов и включала в себя глюкокортикостероиды (n=20, 83 %), циклофосфамид (n=2, 8 %), циклоспорин А (n=1, 4 %), микофенолата мофетил (n=3, 13 %).

Достижением почечного исхода считали повышение креатинина на ≥25 % от исходного уровня к концу периода наблюдения или начало заместительной почечной терапии. Медиана периода наблюдения составила 27 (8; 37) мес.

Статистический анализ

Для описания дискретных переменных использовались частоты, выраженные в процентах. Непрерывные переменные представлены медианой с межквартильным размахом Me (25 %; 75 %). Для выявления связи между показателями применяли корреляционный анализ Спирмена. Для оценки связи изучаемых показателей с прогнозом использовали одновариантный регрессионный анализ Кокса. Для всех методов полученные данные считали достоверными при $p < 0,05$. Все статистические расчеты проводили с помощью пакета статистических программ «Statistica» и «SPSS». Проведение исследования было одобрено локальным этическим комитетом.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Значения пСЛЦ, как и другие клинические показатели на момент нефробиопсии, а также морфологические параметры у пациентов обследуемой группы представлены в табл. 1.

Результаты корреляционного анализа выявили взаимосвязь уровня пСЛЦ-κ и пСЛЦ-λ с некоторыми клиническими и морфологическими параметрами (табл. 2).

В одновариантном регрессионном анализе Кокса пСЛЦ-κ [Exp(B)=1,053; 95,0 % CI 1,003–1,105, $p=0,038$] и пСЛЦ-λ [Exp(B)=1,041; 95,0 % CI 1,002–1,082, $p=0,038$] были ассоциированы с прогрессированием ХБП. Другими предикторами были: альбумин на момент нефробиопсии

Таблица 1 / Table 1

Клинические и морфологические показатели у пациентов с иммуноглобулин А-нефропатией
Clinical and morphological parameters in patients with IgA-nephropathy

Показатель	Медиана (межквартильный размах), если не указано другое
Возраст, годы, среднее $\pm$ стандартное отклонение	43 $\pm$ 15
Пол (мужской), %	50
Креатинин сыворотки, ммоль/л	0,155 (0,104; 0,198)
рСКФ _{СКД-ЕРП} , мл/мин/1,73 м ²	41 (26; 65)
Суточная протеинурия, г/сут	4,7 (1,7; 9,6)
Альбумин сыворотки, г/л	31,5 (29,5; 36,8)
Стадии ХБП, 1/2/3/4/5, %	17/8/42/25/8
Эритроцитурия, эритроциты в поле зрения	34 (8; 49)
пСЛЦ-к, мг/л	30,2 (6,1; 67,5)
пСЛЦ-λ, мл/л	27,6 (11,1; 92,1)
пСЛЦ-к >N, %	66,7
пСЛЦ-λ >N, %	50
% полностью склерозированных клубочков	26 (9; 48)
Мезангиальная пролиферация, 0/1/2/3, %	4/42/54/0
Эндокапиллярная пролиферация, 0/1/2/3, %	50/50/0/0
Сегментарное утолщение ГБМ, 0/1/2/3, %	8/21/71/0
Клеточная инфильтрация интерстиция, 0/1/2/3, %	17/33/50/0
Отек интерстиция, 0/1/2/3, %	42/58/0/0
Атрофия канальцев, 0/1/2/3, %	17/8/54/21
Перитубулярный капиллярит, 0/1/2/3, %	38/50/12/0
Интерстициальный, 0/1/2/3, %	17/12/54/17
Депозиция κ в мезангии, 0/1/2/3, %	96/4/0/0/0
Депозиция λ в мезангии, 0/1/2/3, %	17/13/57/13
Депозиция фибриногена в капиллярах тубулоинтерстиция, 0/1/2/3, %	88/0/8/4
Классификация MEST-C (Oxford 2016)	
Мезангиальная гиперклеточность (M1), %	96%
Эндокапиллярная гиперклеточность (E1), %	50%
Сегментарный склероз клубочков (S1), %	83%
Атрофия канальцев/фиброз интерстиция, T0/T1/T2, %	17/50/33
Клеточные или фиброзно-клеточные полулуния (C0/C1/C2), %	88/12/0
Суммарная шкала MEST-C, 0/1/2/3/4/5/6/7, %	0/8/17/12/38/21/4/0

Примечание. ГБМ – гломерулярная базальная мембрана; пСЛЦ – поликлональные свободные легкие цепи; рСКФ – расчетная скорость клубочковой фильтрации; ХБП – хроническая болезнь почек.

[Exp(B)=0,712; 95,0% CI 0,536–0,945, p=0,019]; % гломерулосклероза [Exp(B)=1,031; 95,0% CI 1,000–1,063, p=0,049] и T-score [Exp(B)=11,4; 95,0% CI 1,435–90,563, p=0,021].

ОБСУЖДЕНИЕ

В отношении патологического воздействия на почечную паренхиму свободных легких цепей основное внимание традиционно уделяется мСЛЦ, продукция, а значит, и повреждающий эффект которых закономерно увеличены при моноклональных гаммапатиях [17, 21, 30]. При этом описанные механизмы, заключающиеся во взаимодействии СЛЦ с системой рецепторов на поверхности клетки проксимального канальца, эндцитоз СЛЦ внутрь тубулярной клетки и активация внутриклеточных сигнальных путей, приводящих к индукции эпителиально-мезенхимального перехода, не являются специфичными для мСЛЦ [19, 20]. Универсальность взаимодействия любой белковой молекулы, включая пСЛЦ, с проксимальным канальцевым эпителием и его последствий в отношении развития ТИФ представляется достаточным теоретическим основанием для изучения роли пСЛЦ при различных первичных гломерулопатиях, в том числе IgAN. Другим важным теоретическим обоснованием необходимости изучения пСЛЦ при гломерулярных заболеваниях является тот факт, что подавляющее большинство первичных гломерулопатий представляют собой иммуноопосредованные патологические процессы с вовлечением почек. Не является исключением и IgAN, при которой не вызывает сомнения активация гуморального звена иммунной системы и продукция иммуноглобулинов, а значит, и пСЛЦ [22–27]. Однако, по данным изученной нами литературы, внимание пСЛЦ при первичной гломерулярной патологии уделено крайне мало [31, 32] в отличие, например, от вторичного волчаночного нефрита [33, 34] и ХБП в целом, для которой пСЛЦ являются независимым предиктором как почечного прогноза, так и прогноза жизни [35–38]. В настоящем исследовании нами впервые было изучено значение пСЛЦ при IgAN.

Уровень пСЛЦ-к был выше нормы у большинства пациентов в нашей группе, а пСЛЦ-λ – в половине случаев (см. табл. 1). При этом уровни пСЛЦ достоверно коррелировали с показателями клубочковой фильтрации (см. табл. 2). Традиционно повышение концентрации пСЛЦ в сыворотке крови объясняют снижением темпов фильтрации этих молекул при ХБП, не умаляя при этом возможную самостоятельную патологическую

Таблица 2 / Table 2

Результаты корреляционного уровня пСЛЦ-κ и пСЛЦ-λ с клиническими и морфологическими параметрами

Results of correlation analysis of polyclonal free light chains kappa and lambda with clinical and morphological findings

	Показатель	пСЛЦ-каппа, Spearman (R)	p-value	пСЛЦ-лямбда, Spearman (R)	p-value
Клинические показатели на момент нефро-биопсии	Суточная протеинурия, г/сут	0,004	0,87	0,17	0,44
	Возраст, лет	0,37	0,08	0,37	0,08
	Альбумин сыворотки, г/л	-0,27	0,20	-0,38	0,07
	Креатинин, ммоль/л	0,62	<0,01	0,45	0,03
	рСКФ, мл/мин/1,73 м ²	-0,69	<0,01	-0,61	<0,01
	Эритроцитурия, п в поле зрения	-0,22	0,31	0,07	0,75
Морфологические показатели	Гломерулосклероз, %	0,35	0,09	0,46	0,02
	Мезангиальная пролиферация, 0–3	0,16	0,45	0,03	0,89
	Эндокапиллярная пролиферация, 0–3	0,04	0,89	-0,01	0,98
	Сегментарное утолщение ГБМ, 0–3	0,57	<0,01	0,52	0,01
	Полулуния, %	0,02	0,93	0,12	0,56
	Клеточная инфильтрация интерстиция, 0–3	0,47	0,02	0,29	0,17
	Лимфоцитарная инфильтрация, 0–3	0,47	0,02	0,29	0,17
	Макрофагальная инфильтрация, 0–3	0,51	0,01	0,31	0,14
	Плазмоцитарная инфильтрация, 0–3	0,43	0,03	0,26	0,23
	Отек интерстиция, 0–3	0,50	0,02	0,28	0,18
	Атрофия канальцев, 0–3	0,54	<0,01	0,45	0,03
	Интерстициальный фиброз, 0–3	0,44	0,03	0,38	0,07
	Перитубулярный капиллярит, 0–3	0,42	0,04	0,19	0,38
	M-score, 0–1	0,17	0,44	0,14	0,53
	E-score, 0–1	0,08	0,72	0,02	0,91
	S-score, 0–1	0,24	0,25	0,35	0,10
	T-score, 0–2	0,66	<0,01	0,56	<0,01
	C-score, 0–2	-0,03	0,9	0,08	0,70
	Суммарный MEST-C score, 0–7	0,45	0,03	0,4	0,05
	Отложения фибриногена в капиллярах тубулоинтерстиция, 0–3	0,49	0,02	0,44	0,03

Примечание. ГБМ – гломерулярная базальная мембрана; пСЛЦ – поликлональные свободные легкие цепи; рСКФ – расчетная скорость клубочковой фильтрации.

роль пСЛЦ [39]. В данном случае, с нашей точки зрения, снижение фильтрации пСЛЦ и их соответствующее повышение в циркуляции следует рассматривать как фактор увеличения патологического эффекта пСЛЦ в отдельно взятом нефроне. Некоторые подтверждения этой гипотезы мы нашли в литературе [31, 32, 40, 41].

В представляемом исследовании повышенный уровень пСЛЦ в большей степени коррелировал с морфологическими параметрами, характеризующими острое или хроническое повреждение тубулоинтерстициального компартмента, чем гломерулярного (см. табл. 2). Эти данные подтверждают потенциальную роль пСЛЦ в развитии эпителиально-мезенхимального перехода, тубулоинтерстициального воспаления и фиброза при IgAN. Для мСЛЦ известны несколько различных механизмов инициации профибротических изменений тубулоинтерстиция: 1) повышение продукции пероксида водорода на стадии эндоцитоза

мСЛЦ с последующей активацией тирозинпротеинкиназы c-Src и транскрипционного фактора NF-κB и синтезом провоспалительных цитокинов (интерлейкина-6, интерлейкина-8, MCP-1, monocyte chemoattractant protein-1) [18, 20]; 2) активация сигнального пути митоген-активирующей протеинкиназы, итогом которой является синтез профибротических факторов – трансформирующего фактора роста-β, фибробласт-специфичного протеина 1 и других [42–45]; 3) активация пути STAT1, в результате которой также синтезируются профибротические цитокины – интерлейкин-1b, трансформирующий фактора роста-β [46]. Все эти события, индуцируемые моноклональными легкими цепями, ведут к развитию необратимого повреждения тубулоинтерстициального компартмента почечной паренхимы – основного фактора прогрессирования ХБП. Какой из этих патологических механизмов реализуется при воздействии пСЛЦ при IgAN, требует дальнейшего изучения.

Интересно, что в нашем исследовании выраженность острых и хронических морфологических изменений тубулоинтерстициального компартмента коррелировала с повышенным уровнем пСЛЦ-κ, а не пСЛЦ-λ. Это согласуется и с данными другой работы [31], где была показана взаимосвязь низкого уровня пСЛЦ-κ в моче с более выраженной клинической и морфологической активностью IgAN. При этом известно, что в молекуле иммуноглобулина A1 при изучаемой патологии преобладают пСЛЦ-λ [47, 48]. Это подтверждается полученными нами результатами иммуноморфологического исследования, где у большинства пациентов имела место депозиция именно пСЛЦ-λ в мезангии (см. табл. 1). Возможно, что при IgAN пСЛЦ-κ преобладают в составе антител к недостаточно галактозилированному IgA1 или молекула легкой цепи каппа, будучи в два раза меньшей по размеру (22,5 кДа) по сравнению с легкой цепью лямбда (45 кДа), легче проникает через гломерулярный барьер и достигает поверхности клеток проксимального эпителия, взаимодействует с ними, запуская вышеуказанные молекулярные механизмы и эпителиально-мезенхимальный переход тубулярных клеток и воспаление тубулоинтерстиция. Данный вопрос требует дополнительных исследований в большей когорте больных.

Обращает на себя внимание наличие связи уровня пСЛЦ с депозицией в капиллярах тубулоинтерстиция фибриногена, известного участника воспаления и профибротических процессов при IgAN [49, 50]. Известно, что прогрессирование ТИФ характеризуется структурной и функциональной перестройкой капилляров тубулоинтерстиция с их запустеванием и экстравазацией фибриногена [51]. Полученные нами данные могут быть объяснены участием пСЛЦ-κ в развитии фибропластических изменений ренальной паренхимы, иммуноморфологическим маркером которых является фибриноген [51], хотя нельзя исключить и другие механизмы внутрикапиллярного взаимодействия фибриногена и пСЛЦ-κ.

По данным одновариантного регрессионного анализа, полученных нами, пСЛЦ-κ и пСЛЦ-λ были ассоциированы с прогрессированием ХБП. В целом, наши результаты соответствуют известным данным о том, что повышенный уровень пСЛЦ является фактором риска прогрессирования ХБП [35, 37], однако, в когорте пациентов с IgAN данная ассоциация продемонстрирована впервые. Применение пСЛЦ в качестве предиктора развития терминальной стадии хрониче-

ской почечной недостаточности представляется крайне важным в клинической практике наряду с другими известными биомаркерами при IgAN [52, 53]. Наше исследование, первое в своем роде, безусловно, имеет ряд ограничений, заключающихся в небольшой выборке пациентов, непродолжительном периоде наблюдения, а также отсутствии данных об уровне пСЛЦ в динамике. Однако преимущество исследования заключается в применении метода FreeLite для определения СЛЦ – первого и в настоящее время единственного из валидизированных методов количественного определения СЛЦ при моноклональных гаммапатиях [54–56]. Полученные нами результаты предварительно подтверждают выдвинутую гипотезу о роли пСЛЦ в развитии тубулоинтерстициальных профибропластических процессов и прогрессировании ХБП при IgAN и могут быть валидизированы в дальнейшем в большей когорте пациентов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

При IgAN, являющейся иммуноопосредованной первичной гломерулопатией, уровень пСЛЦ, преимущественно пСЛЦ-κ, ассоциирован с морфологическими параметрами, характеризующими тубулоинтерстициальный фиброз и воспаление. Повышенный уровень как пСЛЦ-κ, так и пСЛЦ-λ является фактором риска прогрессирования дисфункции почек при IgAN и может быть предложен в качестве предиктора ренального прогноза у таких пациентов. Механизмы реализации профибротического действия пСЛЦ требуют дальнейшего изучения.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК REFERENCES

1. Schena FP, Nistor I. Epidemiology of IgA Nephropathy: A Global Perspective. *Semin Nephrol* 2018;38(5):435-442. doi: 10.1016/j.semnephrol.2018.05.013
2. Rodrigues JC, Haas M, Reich HN. IgA Nephropathy. *Clin J Am Soc Nephrol* 2017;12(4):677-686. doi: 10.2215/CJN.07420716
3. Добронравов ВА, Мужецкая ТО, Лин ДИ, Кочоян ЗШ. Иммуноглобулин А-нефропатия в российской популяции: клинико-морфологическая презентация и отдаленный прогноз. *Нефрология* 2019;23(6):45-60. doi: 10.36485/1561-6274-2019-236-45-60
4. Dobronravov VA, Muzhetskaya TO, Lin DI, Kochoyan ZS. Immunoglobulin A-nephropathy in Russian population: clinical and morphological presentation and long-term prognosis. *Nephrology (Saint-Petersburg)* 2019;23(6):45-60. (In Russ.) doi: 10.36485/1561-6274-2019-236-45-60
5. Hwang HS, Kim BS, Shin YS et al. Predictors for progression in immunoglobulin A nephropathy with significant proteinuria. *Nephrology (Carlton)* 2010;15(2):236-241. doi: 10.1111/j.1440-1797.2009.01196.x
6. Lv J, Zhang H, Zhou Y et al. Natural history of immunoglobulin A nephropathy and predictive factors of prognosis: a

- long-term follow up of 204 cases in China. *Nephrology (Carlton)* 2008;13(3):242-246. doi: 10.1111/j.1440-1797.2007.00898.x
6. Coppo R, D'Amico G. Factors predicting progression of IgA nephropathies. *J Nephrol* 2005 Sep-Oct;18(5):503-512
7. Edström Halling S, Söderberg MP, Berg UB. Predictors of outcome in paediatric IgA nephropathy with regard to clinical and histopathological variables (Oxford classification). *Nephrol Dial Transplant* 2012 Feb;27(2):715-722. doi: 10.1093/ndt/gfr339
8. Goto M, Kawamura T, Wakai K et al. Risk stratification for progression of IgA nephropathy using a decision tree induction algorithm. *Nephrol Dial Transplant* 2009;24(4):1242-1247. doi: 10.1093/ndt/gfn610
9. Aucella F, Netti GS, Piemontese M et al. Proteinuria in the prognosis of IgA nephropathy. *Minerva Urol Nefrol* 2009;61(3):235-248
10. Yao J, Ke Z, Wang X et al. Epithelial-mesenchymal transition and apoptosis of renal tubular epithelial cells are associated with disease progression in patients with IgA nephropathy. *Mol Med Rep* 2014;10(1):39-44. doi: 10.3892/mmr.2014.2179
11. Du R, Zhao L, Xia L et al. Association of URG11 and Twist with clinical pathological characteristics and prognosis in patients with IgA nephropathy. *Nephrol Dial Transplant* 2013;28(9):2268-2276. doi: 10.1093/ndt/gft252
12. Lai KN, Tang SC, Leung JC. Recent advances in IgA nephropathy—the glomerulopodocytic-tubular communication. *Adv Otorhinolaryngol* 2011;72:40-44. doi: 10.1159/000324593
13. Fragiadakis M, Mason RM. Epithelial-mesenchymal transition in renal fibrosis – evidence for and against. *Int J Exp Pathol* 2011;92(3):143-150. doi: 10.1111/j.1365-2613.2011.00775.x
14. Fine LG, Norman JT. Chronic hypoxia as a mechanism of progression of chronic kidney diseases: from hypothesis to novel therapeutics. *Kidney Int* 2008;74(7):867-872. doi: 10.1038/ki.2008.350
15. Seccia TM, Caroccia B, Piazza M, Rossi GP. The Key Role of Epithelial to Mesenchymal Transition (EMT) in Hypertensive Kidney Disease. *Int J Mol Sci* 2019;20(14):3567. doi: 10.3390/ijms20143567
16. Walk JC, Ayati BP, Holstein SA. Modeling the Effects of Multiple Myeloma on Kidney Function. *Sci Rep* 2019;9(1):1726. doi: 10.1038/s41598-018-38129-7
17. Hutchison CA, Batuman V, Behrens J et al. International Kidney and Monoclonal Gammopathy Research Group. The pathogenesis and diagnosis of acute kidney injury in multiple myeloma. *Nat Rev Nephrol* 2011;8(1):43-51. doi: 10.1038/nrneph.2011.168
18. Ying WZ, Wang PX, Aaron KJ et al. Immunoglobulin light chains activate nuclear factor- κ B in renal epithelial cells through a Src-dependent mechanism. *Blood* 2011;117(4):1301-1307. doi: 10.1182/blood-2010-08-302505
19. Basnayake K, Ying WZ, Wang PX, Sanders PW. Immunoglobulin light chains activate tubular epithelial cells through redox signaling. *J Am Soc Nephrol*. 2010;21(7):1165-1173. doi: 10.1681/ASN.2009101089
20. Ying WZ, Li X, Rangarajan S, Feng W et al. Immunoglobulin light chains generate proinflammatory and profibrotic kidney injury. *J Clin Invest* 2019;129(7):2792-2806. doi: 10.1172/JCI125517
21. Batuman V. Proximal tubular injury in myeloma. *Contrib Nephrol* 2007;153:87-104. doi: 10.1159/000096762
22. Rajasekaran A, Julian BA, Rizk DV. IgA Nephropathy: An Interesting Autoimmune Kidney Disease. *Am J Med Sci* 2020;S0002-9629(20)30435-3. doi: 10.1016/j.amjms.2020.10.003
23. Sallustio F, Curci C, Chaoul N et al. High levels of gut-homing immunoglobulin A-positive B lymphocytes support the pathogenic role of intestinal mucosal hyperresponsiveness in immunoglobulin A nephropathy patients. *Nephrol Dial Transplant* 2020;gfaa264. doi: 10.1093/ndt/gfaa264
24. Aizawa M, Suzuki Y, Suzuki H, et al. Roles of bone marrow, mucosa and lymphoid tissues in pathogenesis of murine IgA nephropathy. *Contrib Nephrol* 2007;157:164-168. doi: 10.1159/000102462
25. Xin G, Shi W, Xu LX et al. Serum BAFF is elevated in patients with IgA nephropathy and associated with clinical and histopathological features. *J Nephrol* 2013;26(4):683-690. doi: 10.5301/jn.5000218
26. Yeo SC, Cheung CK, Barratt J. New insights into the pathogenesis of IgA nephropathy. *Pediatr Nephrol* 2018; 33(5):763-777. doi: 10.1007/s00467-017-3699-z
27. Chang S, Li XK. The Role of Immune Modulation in Pathogenesis of IgA Nephropathy. *Front Med (Lausanne)* 2020;7:92. doi: 10.3389/fmed.2020.00092
28. Сиповский ВГ, Добронравов ВА, Карунная АВ, Смирнов АВ. Клинико-морфологический анализ изменений перитубулярных микрососудов интерстиция почек у больных IgA-нефропатией (IgAN) с оценкой активности лектинового пути системы комплемента. *Нефрология* 2013; 17(4): 89-94. doi: 10.24884/1561-6274-2013-17-4-89-94
29. Sipovskiy VG, Dobronravov VA, Karunnaya AV, Smirnov AV. Clinical and morphological analysis of changes of peritubular microcirculation vessels of kidney interstitial tissue in patients with IgA-nephropathy (IgAN) with estimation of lectin pathway of complement activation. *Nephrology (Saint-Petersburg)* 2013; 17(4): 89-94. (In Russ.) doi: 10.24884/1561-6274-2013-17-4-89-94
30. Trimarchi H, Barratt J, Catran DC et al. IgAN Classification Working Group of the International IgA Nephropathy Network and the Renal Pathology Society; Conference Participants. Oxford Classification of IgA nephropathy 2016: an update from the IgA Nephropathy Classification Working Group. *Kidney Int* 2017;91(5):1014-1021. doi: 10.1016/j.kint.2017.02.003
31. Ronco P, Plaisier E, Mougnot B, Aucouturier P. Immunoglobulin light (heavy)-chain deposition disease: from molecular medicine to pathophysiology-driven therapy. *Clin J Am Soc Nephrol* 2006;1(6):1342-1350. doi: 10.2215/CJN.01730506
32. Parasuraman R, Wolforth SC, Wiesend WN et al. Contribution of polyclonal free light chain deposition to tubular injury. *Am J Nephrol* 2013;38(6):465-474. doi: 10.1159/000356557
33. Rocchetti MT, Papale M, d'Apollo AM et al. Association of urinary laminin G-like 3 and free K light chains with disease activity and histological injury in IgA nephropathy. *Clin J Am Soc Nephrol* 2013;8(7):1115-1125. doi: 10.2215/CJN.05950612
34. Mastrianni-Kirsztajn G, Nishida SK, Pereira AB. Are urinary levels of free light chains of immunoglobulins useful markers for differentiating between systemic lupus erythematosus and infection? *Nephron Clin Pract* 2008;110(4):c258-263. doi: 10.1159/000167874
35. Tsai CY, Wu TH, Sun KH et al. Increased excretion of soluble interleukin 2 receptors and free light chain immunoglobulins in the urine of patients with active lupus nephritis. *Ann Rheum Dis* 1992;51(2):168-172. doi: 10.1136/ard.51.2.168
36. Desjardins L, Liabeuf S, Lenglet A. Association between Free Light Chain levels, and disease progression and Mortality in chronic kidney disease. *Toxins (Basel)* 2013;5(11):2058-2073. doi: 10.3390/toxins5112058
37. Hutchison CA, Burmeister A, Harding SJ et al. Serum polyclonal immunoglobulin free light chain levels predict mortality in people with chronic kidney disease. *Mayo Clin Proc* 2014;89(5):615-622. doi: 10.1016/j.mayocp.2014.01.028
38. Fenton A, Jesky MD, Webster R et al. Association between urinary free light chains and progression to end stage renal disease in chronic kidney disease. *PLoS One* 2018;13(5):e0197043. doi: 10.1371/journal.pone.0197043
39. Ritchie J, Assi LK, Burmeister A et al. Association of Serum Ig Free Light Chains with Mortality and ESRD among Patients with Nondialysis-Dependent CKD. *Clin J Am Soc Nephrol* 2015;10(5):740-749. doi: 10.2215/CJN.09660914
40. Hutchison CA, Harding S, Hewins P et al. Quantitative assessment of serum and urinary polyclonal free light chains in patients with chronic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008;3(6):1684-1690. doi: 10.2215/CJN.02290508
41. Chan LY, Leung JC, Tsang AW et al. Activation of tubular epithelial cells by mesangial-derived TNF- α : glomerulotubular communication in IgA nephropathy. *Kidney Int* 2005;67(2):602-612. doi: 10.1111/j.1523-1755.2005.67116.x.

41. Bazzi C, Rizza V, Casellato D et al. Validation of some pathophysiological mechanisms of the CKD progression theory and outcome prediction in IgA nephropathy. *J Nephrol* 2012;25(5):810-818. doi: 10.5301/jn.5000069
42. Sengul S, Zwizinski C, Batuman V. Role of MAPK pathways in light chain-induced cytokine production in human proximal tubule cells. *Am J Physiol Renal Physiol* 2003 Jun;284(6):F1245-1254. doi: 10.1152/ajprenal.00350.2002
43. Sengul S, Zwizinski C, Simon EE et al. Endocytosis of light chains induces cytokines through activation of NF-kappaB in human proximal tubule cells. *Kidney Int* 2002;62(6):1977-1988. doi: 10.1046/j.1523-1755.2002.00660.x
44. Taylor EB, Ryan MJ. Freedom isn't always free: immunoglobulin free light chains promote renal fibrosis. *J Clin Invest* 2019;129(7):2660-2662. doi: 10.1172/JCI129704
45. Li M, Hering-Smith KS, Simon EE, Batuman V. Myeloma light chains induce epithelial-mesenchymal transition in human renal proximal tubule epithelial cells. *Nephrol Dial Transplant* 2008;23(3):860-870. doi: 10.1093/ndt/gfm670
46. Upadhyay R, Ying WZ, Nasrin Z et al. Free light chains injure proximal tubule cells through the STAT1/HMGB1/TLR axis. *JCI Insight* 2020;5(14):e137191. doi: 10.1172/jci.insight.137191
47. Lai KN, Lai FM, Lo ST, Lam CW. Light chain composition of IgA in IgA nephropathy. *Am J Kidney Dis* 1988;11(5):425-429. doi: 10.1016/s0272-6386(88)80056-8
48. Lai KN, Chui SH, Lai FM, Lam CW. Predominant synthesis of IgA with lambda light chain in IgA nephropathy. *Kidney Int* 1988;33(2):584-589. doi: 10.1038/ki.1988.37
49. Sørensen I, Susnik N, Inhester T et al. Fibrinogen, acting as a mitogen for tubulointerstitial fibroblasts, promotes renal fibrosis. *Kidney Int* 2011;80(10):1035-1044. doi: 10.1038/ki.2011.214
50. Wang F, Huang L, Tang H et al. Significance of glomerular fibrinogen deposition in children with Henoch-Schönlein purpura nephritis. *Ital J Pediatr* 2018;44(1):97. doi: 10.1186/s13052-018-0538-1
51. Bábíčková J, Klinkhammer BM, Buhl EM et al. Regardless of etiology, progressive renal disease causes ultrastructural and functional alterations of peritubular capillaries. *Kidney Int* 2017 Jan;91(1):70-85. doi: 10.1016/j.kint.2016.07.038
52. Maixnerova D, Reily C, Bian Q et al. Markers for the progression of IgA nephropathy. *J Nephrol* 2016;29(4):535-541. doi: 10.1007/s40620-016-0299-0
53. Selvaskandan H, Shi S, Twaij S et al. Monitoring Immune Responses in IgA Nephropathy: Biomarkers to Guide Management. *Front Immunol* 2020;11:572754. doi: 10.3389/fimmu.2020.572754
54. Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Palumbo A et al. International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma. *Lancet Oncol* 2014;15(12):e538-548. doi: 10.1016/S1470-2045(14)70442-5
55. Tate JR. The Paraprotein – an Enduring Biomarker. *Clin Biochem Rev* 2019;40(1):5-22
56. Fleming CKA, Swarttouw T, de Kat Angelino CM et al.

Method comparison of four clinically available assays for serum free light chain analysis. *Clin Chem Lab Med* 2019;58(1):85-94. doi: 10.1515/ccim-2019-0533

**Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Authors declare no conflicts of interest.**

Сведения об авторах:

Асс. Чурко Анна Аркадьевна
197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Л. Толстого, д. 17, корп. 54. Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, кафедра пропедевтики внутренних болезней. Тел.: (812) 338-69-01

Доц. Храброва Мария Сергеевна, канд. мед. наук
197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Л. Толстого, д. 17, корп. 54. Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, кафедра пропедевтики внутренних болезней. Тел.: (812) 338-69-01. E-mail: hrabrovamc@gmail.com ORCID: 0000-0002-8141-4488

Проф. Смирнов Алексей Владимирович, д-р мед. наук
Заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней, директор НИИ нефрологии. Тел.: +7(812)338-69-01. E-mail: smirnov@nephrolog.ru ORCID: 0000-0001-7863-9080

About the authors:

Assistant professor Anna A. Churko, MD
Affiliations: 197022, Russia, Saint-Petersburg, Str. Leo Tolstoy, 17 build 54. Pavlov University, Department of Propedeutics of Internal Diseases. Phone: +78123386901, E-mail: churko.anna@gmail.com

Associate professor Maria S. Khrabrova, MD, PhD
Affiliations: 197022, Russia, Saint-Petersburg, Str. Leo Tolstoy, 17 build 54. Pavlov University, Department of Propedeutics of Internal Diseases. Phone: +78123386901, E-mail: hrabrovamc@gmail.com

Prof. Alexey V. Smirnov MD, PhD, DMedSci.
Affiliations: 197022, Russia, St-Petersburg, L. Tolstoy st., 17, build. 54, Pavlov University, Research Institute of Nephrology, director. Phone: (812) 338-69- 01; E-mail: smirnov@nephrolog.ru

Поступила в редакцию: 30.10.2020

Принята в печать: 25.01.2021

Article received: 30.10.2020

Accepted for publication: 25.01.2021