

© А.А. Чурко, М.С. Храброва, А.В. Смирнов, А.Ш. Румянцев, 2021
УДК 616.61-02 : 612.017.1

doi: 10.36485/1561-6274-2021-25-6-27-38

А.А. Чурко^{1}, М.С. Храброва¹, А.В. Смирнов², А.Ш. Румянцев^{1,3}*

РОЛЬ СВОБОДНЫХ ЛЕГКИХ ЦЕПЕЙ ИММУНОГЛОБУЛИНОВ В РАЗВИТИИ И ПРОГРЕССИРОВАНИИ ЗАБОЛЕВАНИЙ ПОЧЕК

¹Кафедра пропедевтики внутренних болезней с клиникой, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия; ²Научно-исследовательский институт нефрологии, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия; ³кафедра факультетской терапии Санкт-Петербургского государственного университета, Санкт-Петербург, Россия

РЕФЕРАТ

Свободные легкие цепи (СЛЦ) иммуноглобулинов с момента их открытия в конце XIX начале XX веков представляют интерес для исследователей в различных отраслях медицины. Помимо гематологии, где активно изучается роль моноклональных СЛЦ (мСЛЦ), продуцируемых клоном В-клеточной линии, не стали исключением и другие специальности. Так, в современных неврологии и ревматологии активно исследуются поликлональные СЛЦ (пСЛЦ), вырабатываемые В-лимфоцитами при их избыточной иммунной/аутоиммунной стимуляции. В патогенезе заболеваний почек могут участвовать как мСЛЦ, так и пСЛЦ. Значение мСЛЦ для нефрологии связано, во-первых, с различными вариантами поражения почек при моноклональных гаммапатиях – цилиндровой нефропатией, AL-амилоидозом и проч., а во-вторых, с инициацией эпителиально-мезенхимального перехода и прогрессированием склеротических изменений ренального тубулоинтерстиция. В отношении пСЛЦ их повышенный уровень при патологии почек различного генеза ассоциирован с неблагоприятным прогнозом не только в отношении прогрессирования хронической болезни почек, но и жизни. Это позволяет обоснованно предполагать участие пСЛЦ в инициации профибротических процессов в почке. На настоящий момент считается, что механизм эпителиально-мезенхимального перехода, лежащий в основе формирования фиброза почечной паренхимы, может быть опосредован не только мСЛЦ, но и пСЛЦ, что продемонстрировано в ограниченном числе исследований при некоторых гломерулопатиях. В обзоре изложены современные представления о СЛЦ, а также роли мСЛЦ и пСЛЦ при патологии почек.

Ключевые слова: моноклональные свободные легкие цепи, поликлональные свободные легкие цепи, моноклональная гаммапатия ренального значения, хроническая болезнь почек, тубулоинтерстициальный фиброз, первичные гломерулопатии, эпителиально-мезенхимальный переход

A.A. Churko^{1}, M.S. Khrabrova¹, A.V. Smirnov², A.Sh. Rumyantsev^{1,3}*

IMMUNOGLOBULIN FREE LIGHT CHAINS IN DEVELOPING AND PROGRESSION OF KIDNEY DISEASES

¹Department of Propaedeutics of Internal Diseases, Pavlov University, Saint-Petersburg, Russia; ²Research Institute of Nephrology, Pavlov University, Saint-Petersburg, Russia; ³Department of faculty therapy, Saint-Petersburg state University, Saint-Petersburg, Russia

ABSTRACT

Free light chains (FLC) of immunoglobulins have been of interest to researchers in various branches of medicine since their discovery in the late 19th and early 20th centuries. In addition to hematology, where the role of monoclonal FLC (mFLC) produced by the clone of the B-cell line is being actively studied, other specialties are no exception. Thus, in modern neurology and rheumatology, polyclonal FLC (pFLC), produced by B-lymphocytes during their excessive immune/autoimmune stimulation, are being actively studied. In the pathogenesis of kidney disease, both mFLC and pFLC can be involved. The importance of mFLC for nephrology is associated, firstly, with various variants of kidney damage in monoclonal gammopathies - cylinder nephropathy, AL-amyloidosis, etc., and secondly, with the initiation of the epithelial-mesenchymal transition and the progression of sclerotic changes in the renal tubulointerstitium. With regard to pFLC, their increased level in kidney pathology of various origins is associated with an unfavorable prognosis not only in relation to the progression of chronic kidney disease but also in life. This allows us to reasonably assume the participation of pSLC in the initiation of profibrotic processes in the kidney. Currently, it is believed that the mechanism of epithelial-mesenchymal transition, which underlies the formation of fibrosis of the renal parenchyma, can be mediated not only by mFLC, but also by pFLC, which has been demonstrated in a limited number of studies in some glomerulopathies. The review outlines the current understanding of FLC, as well as the role of mFLC and pFLC in renal pathology.

Keywords: monoclonal free light chains, polyclonal free light chains, monoclonal renal gammopathy, chronic kidney disease, tubulointerstitial fibrosis, primary glomerulopathies, epithelial-mesenchymal transition

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, 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. ORCID: 0000-0003-0917-0375

Для цитирования: Чурко А.А., Храброва М.С., Смирнов А.В., Румянцев А.Ш. Роль свободных легких цепей иммуноглобулинов в развитии и прогрессировании заболеваний почек. *Нефрология* 2021;25(6):27-38. doi: 10.36485/1561-6274-2021-25-6-27-38

For citation: Churko A.A., Khrabrova M.S., Smirnov A.V., Rumyantsev A.Sh. Immunoglobulin free light chains in developing and progression of kidney diseases. *Nephrology (Saint-Petersburg)* 2021;25(6):27-38. (In Russ.) doi: 10.36485/1561-6274-2021-25-6-27-38

ВВЕДЕНИЕ

Строение и функции свободных легких цепей (СЛЦ) иммуноглобулинов в формировании иммунного ответа в норме и при различных патологических состояниях всегда представляли большой интерес. История исследований, посвященных СЛЦ, началась химиком Генри Бенс-Джонсом в середине XIX века с исследований биохимических свойств мочи у больного с множественной миеломой [1] и продолжилась многочисленными работами в данном направлении [2–4]. Век спустя L. Komgold и R. Lippat описали два варианта белка Бенс-Джонса, названные каппа (κ) и лямбда (λ), а чуть позже Гарольд Портер и Геральд Эдельман изучили химическое строение как тяжелых, так и легких цепей иммуноглобулинов [5, 6]. В это же время начинается разработка методик для определения СЛЦ в сыворотке крови и других биологических жидкостях [7–9]. Тогда же появляются термины «моноклональные» и «поликлональные» СЛЦ (рис. 1).

Под моноклональными СЛЦ (мСЛЦ) подразумевают легкую цепь одного типа (или κ , или λ), которая продуцируется в избыточном количестве

клоном В-клеточной линии при плазмоклеточных дисक्रазиях, лимфоплазматоме и других онкогематологических состояниях. Помимо исследований мСЛЦ в онкогематологии, начинается активное изучение биологической функции и роли поликлональных СЛЦ (пСЛЦ). Под пСЛЦ понимают легкие цепи κ и λ , в некотором избытке продуцируемые различными популяциями В-лимфоцитов при состояниях, связанных с активацией гуморального звена иммунной системы. Так, активно изучается роль пСЛЦ при аутоиммунных патологиях – системной красной волчанке (СКВ), рассеянном склерозе (РС), ревматоидном артрите (РА), онкологических и инфекционных процессах [10–14]. До начала XXI века предложенные методы позволяли выявлять в исследуемой среде СЛЦ вместе с теми легкими цепями, которые связаны с тяжелыми цепями в единую молекулу иммуноглобулина, что являлось существенным ограничением этих методов. В 2001 году был разработан высокоспецифичный метод Freelite, основанный на иммунном взаимодействии высокоселективных антител с тем участком легкой цепи, который доступен

для связывания, только если молекула легкой цепи не соединена с тяжелой цепью, т.е. находится в свободном состоянии [15]. В дальнейшие годы были предложены другие лабораторные иммунологические подходы в определении СЛЦ в биологических жидкостях, например, N Latex FLC assay [16] и Sebia FLC assay [17] и другие [18]. В последние две декады возможность определения именно свободных молекул легких цепей иммуноглобулинов ознаменовала появление большого количества исследований в различных областях медицины. Изучение роли СЛЦ при патологических процессах коснулось не только онкогематологии, где на настоящий момент метод Freelite является единственным валидным для диагностики и контроля лечения моноклональных гаммапатий [19]. Также значение пСЛЦ исследуют при аутоиммунных, ал-

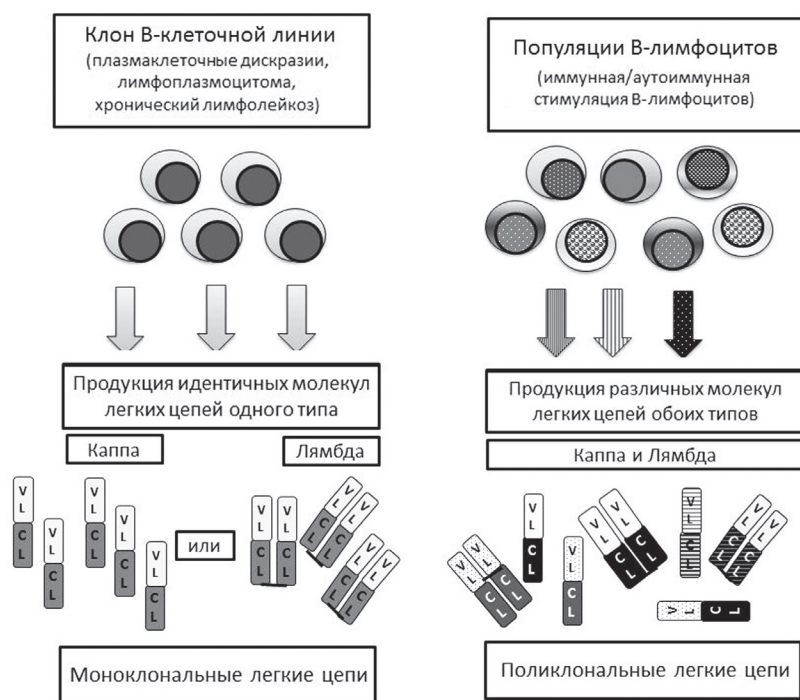


Рисунок 1. Схема образования моноклональных и поликлональных свободных легких цепей.

VL – вариабельный домен легкой цепи; CL – константный домен легкой цепи.

Figure 1. Scheme of the formation of monoclonal and polyclonal free light chains.

VL – variable domain of the light chain; CL – constant domain of the light chain.

аллергических, инфекционных, онкологических заболеваний [20–26]. Несмотря на то, что многие заболевания почек являются иммуноопосредованными и ассоциированы с активацией гуморального звена иммунного ответа, а значит, продукцией пСЛЦ В-лимфоцитами, исследования, направленные на определение роли пСЛЦ при различных нефропатиях, на текущий момент ограничены. В данном обзорном сообщении будут кратко суммированы текущие представления о функции СЛЦ в норме и их роли при различных патологиях, включая заболевания почек.

1. Строение поликлональных свободных легких цепей иммуноглобулинов в норме

СЛЦ иммуноглобулинов синтезируются В-лимфоцитами/плазматическими клетками в виде двух изотипов (κ и λ) и представляют собой белки с небольшой молекулярной массой 22 кДа (мономер κ) и 45 кДа (димер λ) [7, 8, 27]. СЛЦ являются структурными компонентами молекулы иммуноглобулинов, содержат в своем составе переменный и постоянный фрагменты и состоят из приблизительно 214–220 аминокислот. Переменный фрагмент СЛЦ включает область для связывания с антигенами, а содержание различных аминокислот (например, тирозина и триптофана) может увеличивать как эффективность связывания с антигенами, так и определять физико-химические свойства молекулы [28].

2. Метаболизм поликлональных свободных легких цепей иммуноглобулинов в норме

В физиологических условиях СЛЦ вырабатываются в некотором избытке по сравнению с тяжелыми цепями иммуноглобулинов [29, 30]. Суточная продукция СЛЦ составляет 500 мг/сут [31, 32]. Количество СЛЦ в организме определяется балансом между их продукцией В-клетками и выведением с помощью почечного клиренса. СЛЦ в норме свободно фильтруются через гломерулярную базальную мембрану (ГБМ) клубочка [33, 34], с помощью мегалин-кубилинового транспорта [35, 36] попадают внутрь клетки проксимального канальца, где происходит катаболизм подавляющего количества СЛЦ, и с мочой выделяются следовые количества этих молекул в количестве около 10–30 мг/сут [31, 37]. При снижении функциональной способности клеток проксимального канальца катаболизм СЛЦ происходит преимущественно в ретикулоэндотелиальной системе в значительно более медленном темпе [38], что приводит к повышению концентрации СЛЦ в сыворотке. В то же время концентрация СЛЦ повышается при увеличении синтеза на фоне активации В-клеток [39].

3. Функции поликлональных свободных легких цепей иммуноглобулинов в норме

Несколько избыточный синтез СЛЦ может объясняться их самостоятельной биологической ролью, изучение которой активно проводится с 1970-х годов, когда появились количественные методики определения уровня СЛЦ в различных биологических жидкостях [7–14]. Помимо структурной функции в составе молекулы иммуноглобулина и роли в иммунном ответе, СЛЦ обладают некоторыми самостоятельными свойствами как в физиологических условиях, так и при патологических состояниях. Так, СЛЦ являются медиатором реакции гиперчувствительности при аллергическом воспалении [40, 41]. Например, пСЛЦ связываются с комплексом тучная клетка–антиген, что приводит к продукции провоспалительных цитокинов и развитию сенситизации [41–43]. Для пСЛЦ описана самостоятельная ферментативная, в том числе, протеолитическая активность. Так, пСЛЦ способны разрушать вазоактивный интестинальный пептид [44, 45], участвовать в антиангиогенезе [46]. Димерная молекула СЛЦ- λ может активировать альтернативный путь системы комплемента [47]. Описана способность пСЛЦ модулировать апоптоз нейтрофилов [48]. Данные функции пСЛЦ, безусловно, являются универсальными и могут быть реализованы во всех тканях организма, включая и почечную паренхиму, однако, исследования, посвященные этому аспекту физиологии почки, нам в литературе не встретились.

4. Роль свободных легких цепей иммуноглобулинов при патологии

Поскольку природа патологических процессов, приводящих к избыточному синтезу СЛЦ, может быть разной, говоря о патологической роли этих молекул, следует разграничивать понятия моноклональности и поликлональности (см. рис. 1). В данном разделе будет подробно рассмотрено происхождение мСЛЦ и их участие в повреждении почек, так как патофизиологические пути воздействия СЛЦ на почечную ткань, в целом, хорошо изучены на примере мСЛЦ.

4.1. Понятие о моноклональных свободных легких цепях и моноклональных гаммапатиях

Как уже говорилось выше, моноклональными называют легкие цепи иммуноглобулинов, которые вырабатываются одним типом клетки – аберрантным клоном В-клеточной линии дифференцировки. Клон – продукт деления генетически измененной опухолевой клетки, которая продуцирует дефектные, но идентичные, с точки зрения структуры и физико-химических свойств, иммуноглобулины и/или их фрагменты, в том числе легкие

цепи [49]. При этом один клон вырабатывает в избыточном количестве одинаковые по своему аминокислотному составу и свойствам, в том числе патологическим, легкие цепи иммуноглобулинов, которые и называют моноклональными. Патологии, характеризующиеся наличием аберрантного клона В-клетки и образованием им моноклонального иммуноглобулина, включая мСЛЦ, относятся к моноклональным гаммапатиям (МГ) и являются сферой интересов онкогематологии. В зависимости от типа клетки, обладающей аберрантным фенотипом, выделяют состояния, обусловленные пролиферацией клеток плазматического ряда – симптоматическая множественная миелома, а также моноклональная гампатия неопределенного значения (МГНЗ) и тлеющая (индолентная) множественная миелома. Помимо особенностей клинического течения данных состояний, ключевым различием между ними являются выраженность пролиферативной активности патологического клона клеток и значительно больший процент прогрессии в симптоматический вариант заболевания тлеющего варианта множественной миеломы по сравнению с МГНЗ. По аналогии с плазматическим клоном клетки лимфо-плазматического ряда также способны вызывать МГ в вариантах симптоматической и тлеющей макроглобулинемии Вальденстрема, а также IgM-моноклональной гампатии неопределенного значения. Клон В-лимфоцита способен определять развитие МГ при В-клеточном лимфоцитозе, хроническом лимфолейкозе и других формах В-клеточных лимфопролиферативных заболеваний [50].

4.2. Роль моноклональных свободных легких цепей в развитии поражения почек

При МГ мСЛЦ как в силу своей избыточной продукции клоном, так и в силу измененных свойств обладают патологическим воздействием, которое может быть реализовано на уровне всех тканей и клеток организма [51]. Не являются исключением и структуры почки. Показано, что поражение почек, обусловленное мСЛЦ, ассоциировано с крайне неблагоприятным прогнозом в отношении как функции почек, так и жизни [52–58]. Это касается и таких состояний, объединенных термином моноклональная гампатия ренального значения (МГРЗ), когда клон не требует лечения с точки зрения онкогематологического процесса, но продуцирует нефротоксичный моноклональный иммуноглобулин, в том числе мСЛЦ [59, 60].

4.3 Механизмы воздействия моноклональных свободных легких цепей на почечную паренхиму

Спектр поражения почек, обусловленных моноклональным иммуноглобулином, крайне разнообра-

зен, что объясняется разными вариантами реализации патологических свойств молекулами мСЛЦ [51, 61–63]. Помимо депозиции в структурах почечной паренхимы, мСЛЦ [64–70] могут обладать антигеной активностью по отношению к антигенам резидентных клеток почки или другим внутренним факторам, активировать систему комплемента [71, 72] или клетки иммунной системы, например макрофаги. На рис. 2 приведены основные механизмы воздействия мСЛЦ на почечную паренхиму и соответствующие варианты поражения почек.

На некоторых механизмах воздействия мСЛЦ на почечную паренхиму, которые к настоящему времени достаточно изучены, мы остановимся более подробно. Так, к одному часто встречающемуся варианту патологического действия мСЛЦ относится цилиндрическая нефропатия, которая является проявлением множественной миеломы. При большой опухолевой массе аберрантный клон продуцирует мСЛЦ в крайне большом количестве, что приводит к внутриканальцевой перегрузке с дальнейшим накоплением мСЛЦ в просвете дистальных канальцев в виде цилиндров. Формирование цилиндров обусловлено взаимодействием мСЛЦ и белка Тамма–Хорсфалла, которое становится возможным в условиях превышения реабсорбирующей способности клеток проксимального канальца к утилизации мСЛЦ через мегалин-кубилиновую транспортную систему. Возникающая в результате образования цилиндров закупорка дистального канальца приводит к формированию повреждения и атрофии тубулярного эпителия [63, 73–76]. Помимо формирования цилиндров, мСЛЦ также оказывают прямое токсическое и профибротическое действие на клетки тубулярного эпителия. С точки зрения молекулярных механизмов процессы воздействия мСЛЦ на проксимальные и дистальные клетки канальцев достаточно детально изучены [77–80]. Здесь мы приводим подробное описание этих механизмов, поскольку представляется, что они являются универсальными как для мСЛЦ, так и пСЛЦ в отношении индукции эпителиально-мезенхимального перехода как основного этапа формирования фиброза тубулоинтерстиция почек.

При избыточной продукции патологическим клоном плазматических клеток мСЛЦ свободно фильтруются через ГБМ, попадают в тубулярное пространство, а затем посредством мегалин-кубилинового эндоцитоза проникают внутрь клетки проксимального канальца, вызывая подавление экспрессии Na-K-АТФазы и снижение клеточной активности с последующим развитием апоптоза. Показано, что константный участок мСЛЦ спо-

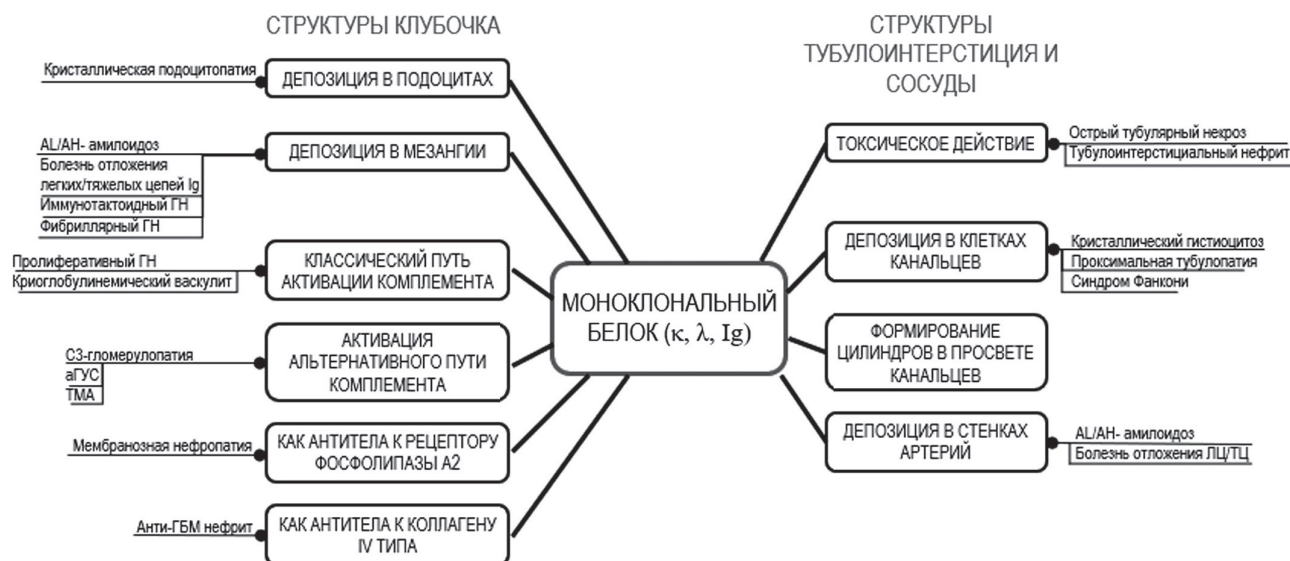


Рисунок 2. Основные механизмы воздействия мСЛЦ на почечную паренхиму и соответствующие варианты поражения почек. AL/AH-амилоидоз – амилоидоз, обусловленный накоплением легких/тяжелых цепей; ГН – гломерулонефрит; аГУС – атипичный гемолитико-уремический синдром; ТМА – тромботическая микроангиопатия; анти-ГБМ-нефрит – нефрит, обусловленный выработкой антител к гломерулярной базальной мембране; болезнь отложения ЛЦ/ТЦ – болезнь отложения легких цепей/тяжелых цепей; Ig – иммуноглобулин.

Figure 2. Main mechanisms of renal parenchyma injury due to mFLC and corresponding variants of kidney damage.

AL/AH-amyloidosis – amyloid light chain amyloidosis/amyloid heavy chain amyloidosis; GN – glomerulonephritis; aHUS – atypical hemolytic uremic syndrome; TMA – thrombotic microangiopathy; anti-GBM-nephritis – glomerulonephritis, associated with autoantibodies directed against glomerular basement membrane; LCDD/HCCD – light chain deposit disease/heavy chain deposit disease; Ig – immunoglobulin.

способен к окислению воды до пероксида водорода, который, в свою очередь, являясь внутриклеточным мессенджером, увеличивает активность NF-κB (nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells) и вызывает синтез провоспалительных цитокинов – интерлейкина-6, интерлейкина-8 и MCP-1 (Monocyte Chemoattractant Protein-1) [81]. Также к увеличению продукции пероксида водорода приводит активация c-Src – не рецепторной, восстановительно-окислительной тирозинкиназы [82, 83]. Помимо NF-κB, в активации сигнальных путей, приводящих к увеличению синтеза провоспалительных цитокинов, известно участие митоген-активирующих протеинкиназ (MAPK) [84, 85]. Одним из недавно описанных механизмов воздействия мСЛЦ является активация STAT-1-зависимого высвобождения HMGB1 (high-mobility group protein B1-группа белков, отвечающая за клеточный цикл путем изменения хроматина) [86]. При этом мСЛЦ выступают в качестве лиганда для Toll-подобных рецепторов 2-го и 4-го типов, влияющих на выработку цитокинов и хемокинов. Итогом всех указанных механизмов взаимодействия мСЛЦ с клетками проксимальных канальцев является инициация эпителиально-мезенхимального перехода и развитие фибропластических изменений почечной паренхимы.

Кроме повреждения клеток тубулярного эпителия, описаны механизмы взаимодействия мСЛЦ с

мезангиоцитами, которые также не являются одноклеточными [87–90]. Взаимодействие мезангиальной клетки с мСЛЦ может приводить к разным вариантам фенотипической перестройки – мезангиоцит приобретает свойства миофибробласта или макрофага и оказывается способен утилизировать мСЛЦ в виде аморфных депозитов и формировании болезни отложения легких цепей или фибриллярных амилоидных структур (AL-амилоидоз) соответственно [88]. Несмотря на то, что фенотипическая перестройка мезангиоцита при воздействии мСЛЦ описана более 10 лет назад [89], на настоящий момент не до конца понятным остается ее первичный пусковой фактор [90], и только в недавнем прошлом удалось показать роль SORL1 (sortilin-related receptor), трансмембранного рецептора, участвующего во взаимодействии мСЛЦ и мезангиоцита. Также в эксперименте на культуре мезангиальных клеток было показано защитное действие эпигаллокатехин-3-галлата – данная молекула, антиоксидантные свойства которой изучаются в различных областях медицины, способна напрямую блокировать передачу сигнала из цитоплазмы к ядру после взаимодействия мезангиальной клетки и мСЛЦ, что приводит к уменьшению образования амилоида [91].

5. Роль поликлональных свободных легких цепей иммуноглобулинов при патологии

Данные, почерпнутые при изучении патологических механизмов действия мСЛЦ при МГ, в по-

следние годы привели к возрастанию интереса к роли пСЛЦ в развитии различных аутоиммунных и инфекционных патологических процессов и исследованиям в этой области, краткий обзор которых мы приводим здесь.

5.1. Поликлональные свободные легкие цепи иммуноглобулинов при аутоиммунных заболеваниях

При патологических процессах, сопровождающихся стимуляцией иммунной системы (аутоиммунных, аутовоспалительных процессах и др.) повышение пСЛЦ связано с избыточной продукцией *de novo* В-клетками. В связи с этим пСЛЦ подвергаются активному изучению не только как маркер активности аутоиммунных и хронических воспалительных заболеваний [92, 93], но и как возможный прогностический фактор, определяющий потенциальную эффективность терапии и общую выживаемость. Исследование различных биологических жидкостей у здоровых людей и пациентов с аутоиммунной патологией выявляет связь между активностью заболевания и уровнем пСЛЦ. Так, например, при СКВ-заболевании, при котором активация В-клеток и продукция ими аутоантител играет краеугольную роль, отмечается значительное увеличение концентрации пСЛЦ [94–96]. Роль пСЛЦ активно изучается у пациентов с ревматоидным артритом (РА). Показано, что высокий уровень пСЛЦ появляется за несколько лет до дебюта заболевания и является предиктором более высокой смертности у этой группы пациентов [97, 98]. Корреляция уровня пСЛЦ с уровнем С-реактивного белка в сыворотке крови, скоростью оседания эритроцитов, шкалой активности РА DAS28 делает возможным их использование в качестве маркера активности заболевания наряду с общепринятыми [99]. Участие пСЛЦ обсуждается в патогенезе системной склеродермии – заболевании, характеризующимся развитием эндотелиальной дисфункции и накоплением коллагена в коже и внутренних органах. Была показана связь между лабораторными маркерами активности заболевания, кожным счетом Роднана и тяжестью поражения легких [100, 101].

пСЛЦ, в большей степени, нашли применение в качестве диагностического критерия при оценке активности рассеянного склероза [102]. Помимо определения уровня олигоклональных иммуноглобулинов в ликворе, определение уровня пСЛЦ также является диагностическим критерием данной патологии [103, 104].

5.2. Прогностическое значение поликлональных свободных легких цепей иммуноглобулинов в отношении сердечно-сосудистых заболеваний и жизни

В последнее время стали появляться данные

о том, что повышенный уровень пСЛЦ ассоциирован с риском смерти при сердечно-сосудистых заболеваниях [105–108]. В работе A. Dispenzieri et al. при изучении когорты 158 тысяч пациентов без моноклональной гаммапатии было показано, что повышенный уровень пСЛЦ является независимым предиктором смерти в результате любых причин [109]. Другие исследования также подтверждают связь повышенного в результате развития системного воспаления уровня пСЛЦ и общей выживаемости в различных группах пациентов, в том числе с ХБП [110–112]. При этом высокий уровень пСЛЦ является результатом активации системного воспалительного ответа при кардиальной патологии, а учитывая то, что метаболизм этих молекул осуществляется преимущественно почками, факт взаимосвязи пСЛЦ и прогрессирования ССЗ может быть рассмотрен в рамках кардиоренального континуума.

6. Поликлональные свободные легкие цепи иммуноглобулинов при заболеваниях почек

Интерес исследователей к изучению возможных механизмов повреждения пСЛЦ возник на фоне выявления токсичности мСЛЦ при множественной миеломе. С учетом структурной схожести моноклональных и поликлональных легких цепей подобные механизмы развития почечного повреждения можно предположить для иммунных гломерулопатий и ренальной патологии неиммунного генеза, развитие которых может сопровождаться избыточным синтезом и/или накоплением пСЛЦ вследствие снижения почечного клиренса.

6.1. Механизмы прогрессирования тубулоинтерстициального фиброза, опосредованные пСЛЦ

Основным фактором, определяющим почечный прогноз при заболеваниях почек, в том числе при первичных и вторичных гломерулопатиях, является формирование и прогрессирование фибропластических изменений тубулоинтерстиция [113–116]. В настоящее время большой объем научных исследований в нефрологии направлен на изучение механизмов инициации ренального фиброза [71, 117]. Известно, что ведущим фактором в развитии склеротических изменений является эпителиально-мезенхимальный переход, возникающий под действием различных факторов – TGFβ-1 (трансформирующий фактор роста бета-1), интерлейкина-1, ангиотензина-2 и других [69, 70, 118–125]. Эти факторы продуцируются резидентными клетками почечной паренхимы и воспалительными клетками в рамках таких патологических процессов, альтерирующих структуры клубочка и тубулоинтерстиция,

как ишемия, воспаление, гипергликемия, а также протеинурия [126–133]. Среди белков, которые могут проникать через поврежденный фильтрационный барьер в мочу и вызывать повреждение проксимального канальцевого эпителия и последующий эпителиально-мезенхимальный переход, присутствуют и свободные легкие цепи иммуноглобулинов [134]. Механизм эпителиально-мезенхимального перехода достаточно полно описан на примере мСЛЦ выше [69].

Попытка подтверждения данных механизмов для пСЛЦ подробно описана в работе Basnayake и соавт., 2011, где проводилось исследование как на клеточной линии PTEC (Proximal tubule epithelial cells), так и морфологическое исследование почечной ткани [135]. Были исследованы морфологические препараты 102 пациентов с ишемической и гипертензивной нефропатией. Исследователям удалось показать взаимодействие, аналогичное с моноклональными, пСЛЦ с уромодулином и их участие в образовании цилиндров.

В другой работе проводилась сравнительная оценка выраженности отложений пСЛЦ в канальцах, тубулоинтерстициального фиброза и прогрессии ХБП [137]. Авторы пришли к заключению, что избыточная депозиция пСЛЦ в проксимальных канальцах у пациентов с ХБП и протеинурией ассоциирована с острым повреждением канальцев, как и у пациентов с депозицией мСЛЦ.

6.2. Роль поликлональных свободных легких цепей при первичных и вторичных гломерулопатиях

Несмотря на активное изучение роли пСЛЦ в развитии аутоиммунных заболеваний, исследования их патогенетической роли при иммуноопосредованных заболеваниях почек на настоящий момент представлены лишь несколькими работами.

Попытка изучить связь пСЛЦ с выраженностью морфологических изменений в группе пациентов с иммуноглобулин А-нефропатией (IgAN) проведена только в одном исследовании [136]. При масс-спектрометрическом анализе мочи у пациентов с IgAN удалось выявить снижение уровня СЛЦ-к. При анализе клинической и морфологической активности заболевания авторам удалось показать, что уровень СЛЦ-к в моче прямо коррелировал с рСКФ, а обратно – с суточной протеинурией. При анализе морфологической картины более низкий уровень пСЛЦ-к в моче выявлялся в случаях тяжелых морфологических изменений – выраженной мезангиальной и эндокапиллярной гиперклеточностью, сегментарным гломерулосклерозом и фиброзом и атрофией тубулоинтерстиция. Более того, низкий уровень пСЛЦ-к был

предиктором более плохого прогноза в независимости от проводимой терапии.

Показано, что уровень пСЛЦ коррелирует с морфологической активностью волчаночного нефрита (ВН) [138]. При исследовании клинических и морфологических показателей 43 пациентов с ВН удалось выявить достоверно более высокие уровни пСЛЦ-к в крови и обеих пСЛЦ в моче у пациентов с пролиферативными формами (III/IV класс по классификации ISN/RPS) по сравнению с непролиферативными формами (I, II, V класс). При оценке морфологической картины иммуногистохимическим методом исследователями была выявлена корреляция между более высоким уровнем пСЛЦ в моче и плазмоцитарной инфильтрацией интерстиция почки. Таким образом, уровень пСЛЦ справедливо расценивается авторами как неинвазивный метод оценки активности поражения почек при СКВ.

Активно изучается возможный потенциал пСЛЦ при диабетической нефропатии. В нескольких исследованиях показано, что пСЛЦ в моче являются более ранним предиктором поражения проксимального канальца в рамках диабетической нефропатии, чем соотношение альбумин/креатинин мочи и альбуминурия, что делает пСЛЦ перспективным ранним маркером начальных стадий поражения почек при СД [139–143]. Предиктивную способность пСЛЦ удалось доказать в аспекте воспалительной природы пСЛЦ как одного из маркеров активации NF-κB. Авторам также удалось показать, что соотношение пСЛЦ в сыворотке крови имеет большую чувствительность и специфичность для верификации диагноза СД, чем уровень гликозилированного гемоглобина [143].

С учетом очевидной иммунной природы посттрансплантационных осложнений проводились попытки изучения роли пСЛЦ после трансплантации почки. Однако было показано, что уровень пСЛЦ у трансплантированных пациентов не отличался от уровня у других больных с ХБП различной этиологии и достоверно коррелировал с уровнем креатинина сыворотки, цистатином С сыворотки и СКФ в зависимости от стадии ХБП [144, 145]. Интересная попытка выявления клинико-морфологических корреляций между уровнем пСЛЦ в моче и морфологическими признаками острого отторжения трансплантата (ООТ) и острого канальцевого некроза (ОКН) была проведена Zhang и соавт. [146]. При оценке уровня пСЛЦ в моче при сравнении с другими «мочевыми» маркерами острого повреждения (KIM-1, kidney injury molecule-1), NGAL (neutrophil gelatinase-associated lipocalin), цистатин С и др. были показаны более высокие концентрации пСЛЦ-к и λ

в моче у пациентов с ООТ и ОКН при отсутствии достоверного повышения уровня других изучавшихся биомаркеров. Кроме того, авторам удалось продемонстрировать наибольшую чувствительность и специфичность пСЛЦ как маркера развития ООТ и ОКН у данной категории больных.

6.3. Поликлональные свободные легкие цепи иммуноглобулинов как маркер дисфункции почек и предиктор почечного прогноза

Принимая во внимание особенности метаболизма СЛЦ, данные о повышении их уровня при снижении функциональной способности почек не вызывают удивления. В работе Hutchison и др. (2008) при исследовании 688 пациентов с ХБП различной этиологии, включая недиабетические гломерулопатии, диабетическую нефропатию, ишемическую/реноваскулярную нефропатию и др., была показана закономерная связь между высокими уровнями пСЛЦ в сыворотке крови и моче и повышением уровня креатинина, цистатина С и снижением скорости клубочковой фильтрации [147]. Подобное исследование, оценивавшее диагностическую значимость уровня пСЛЦ в моче в отношении прогрессии ХБП, показало, что только уровень пСЛЦ, превышающий 75 перцентиль, имеет независимую связь с развитием терминальной стадии ХБП [148]. Эти данные были подтверждены результатами метаанализа, включившего данные 5 проспективных исследований [149]. Кроме того, в данном метаанализе и еще ряде работ было показано, что пСЛЦ являются независимым предиктором смерти у пациентов с начальными стадиями ХБП [150, 151].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Накопленные к настоящему моменту данные в отношении СЛЦ позволяют однозначно говорить об их значении при патологии почек и в прогрессировании ХБП. Несколько более изученными являются механизмы взаимодействия мСЛЦ и почечной ткани. В то же время, имеющиеся данные надежно подтверждают то, что существуют патологические механизмы взаимодействия пСЛЦ и структурами ренальной паренхимы, опосредующие развитие склеротических процессов в почечной ткани и требующие дальнейшего изучения в связи с возможной перспективой терапевтического воздействия на пСЛЦ с целью замедления темпов прогрессирования ХБП.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК REFERENCES

1. Henry BJ. On a new substance occurring in the urine of a patient with mollities ossium. *Philos Trans R Soc Lond* 1848; 138:55–62

2. Bayne Jones S, Wilson DW. Immunological reactions of Bence-Jones proteins. II. Differences between Bence-Jones proteins from various sources. *Bull John Hopkins Hosp* 1922;33:119–125

3. Longworth LG, Shedlovsky T, Macinnes DA. Electrophoretic patterns of normal and pathological human blood serum and plasma. *J Exp Med* 1939;70(4):399–413. doi:10.1084/jem.70.4.399

4. Grabar P, Williams CA. Méthode permettant l'étude conjuguée des propriétés électrophorétiques et immunochimiques d'un mélange de protéines; application au sérum sanguin [Method permitting the combined study of the electrophoretic and the immunochemical properties of protein mixtures; application to blood serum]. *Biochim Biophys Acta* 1953;10(1):193–194. doi:10.1016/0006-3002(53)90233-9

5. Edelman GM, Poulik MD. Studies on structural units of the gamma-globulins. *J Exp Med* 1961;113(5):861–884. doi:10.1084/jem.113.5.861

6. Edelman GM, Gally JA. The nature of Bence-Jones proteins. Chemical similarities to polypeptide chains of myeloma globulins and normal gamma-globulins. *J Exp Med* 1962;116(2):207–227. doi:10.1084/jem.116.2.207

7. Brouwer J, Otting-van de Ruit M, Busking-van der Lely H. Estimation of free light chains of immunoglobulins by enzyme immunoassay. *Clin Chim Acta* 1985;150(3):267–274. doi:10.1016/0009-8981(85)90254-2

8. Söling K. Free light chains of immunoglobulins in normal serum and urine determined by radioimmunoassay. *Scand J Clin Lab Invest* 1975;35(5):407–412

9. Tillyer CR, Iqbal J, Raymond J, Gore M, McIlwain TJ. Immunoturbidimetric assay for estimating free light chains of immunoglobulins in urine and serum. *J Clin Pathol* 1991;44(6):466–471. doi:10.1136/jcp.44.6.466

10. Söling J, Söling K. Free light chains of immunoglobulins in amyloidosis. *Acta Med Scand* 1979;206(4):283–287. doi:10.1111/j.0954-6820.1979.tb13511.x

11. Söling K, Söling J, Rømer FK. Free light chains of immunoglobulins in serum from patients with rheumatoid arthritis, sarcoidosis, chronic infections and pulmonary cancer. *Acta Med Scand* 1981;209(6):473–477. doi:10.1111/j.0954-6820.1981.tb11632.x

12. Cooper A, Bluestone R. Free immunoglobulin light chains in connective tissue diseases. *Ann Rheum Dis* 1968;27(6):537–543. doi:10.1136/ard.27.6.537

13. Eickhoff K, Heipertz R, Wikström J. Determination of k/l immunoglobulin light chain ratios in CSF from patients with multiple sclerosis and other neurological diseases. *Acta Neurol Scand* 1978;57(5):385–395. doi:10.1111/j.1600-0404.1978.tb02842.x

14. Epstein WV, Tan M. Increase of L-chain proteins in the sera of patients with systemic lupus erythematosus and the synovial fluids of patients with peripheral rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1966;9(5):713–719. doi:10.1002/art.1780090508

15. Bradwell AR, Carr-Smith HD, Mead GP et al. Highly sensitive, automated immunoassay for immunoglobulin free light chains in serum and urine. *Clin Chem* 2001;47(4):673–680

16. te Velthuis H, Knop I, Stam P et al. N Latex FLC – new monoclonal high-performance assays for the determination of free light chain kappa and lambda. *Clin Chem Lab Med* 2011;49(8):1323–1332. doi:10.1515/CCLM.2011.624

17. Lutteri L, Aldenhoff MC, Cavalier E. Evaluation of the new Sebia free light chain assay using the AP22 ELITE instrument. *Clin Chim Acta* 2018;487:161–167. doi:10.1016/j.cca.2018.09.030

18. Smith A, Wu AHB. Analytical and clinical concordance of free light chain assay. *Pract Lab Med* 2018;13:e00112. Published 2018 Dec 5. doi:10.1016/j.plabm.2018.e00112

19. Dispenzieri A, Kyle R, Merlini G et al. International Myeloma Working Group guidelines for serum-free light chain analysis in multiple myeloma and related disorders. *Leukemia* 2009;23(2):215–224. doi:10.1038/leu.2008.307

20. Bibas M, Trotta MP, Cozzi-Lepri A et al. Role of serum free light chains in predicting HIV-associated non-Hodgkin lymphoma and Hodgkin's lymphoma and its correlation with antiretroviral therapy. *Am J Hematol* 2012;87(8):749–753. doi:10.1002/ajh.23236

21. Freedman MS, Thompson EJ, Deisenhammer F et al. Recommended standard of cerebrospinal fluid analysis in the di-

- agnosis of multiple sclerosis: a consensus statement. *Arch Neurol* 2005;62(6):865–870. doi:10.1001/archneur.62.6.865
22. Gottenberg JE, Aucouturier F, Goetz J et al. Serum immunoglobulin free light chain assessment in rheumatoid arthritis and primary Sjogren's syndrome. *Ann Rheum Dis* 2007;66(1):23–27. doi:10.1136/ard.2006.052159
23. Jolly M, Francis S, Aggarwal R et al. Serum free light chains, interferon-alpha, and interleukins in systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2014;23(9):881–888. doi:10.1177/0961203314530793
24. Kraneveld AD, Kool M, van Houwelingen AH et al. Elicitation of allergic asthma by immunoglobulin free light chains. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2005;102(5):1578–1583. doi:10.1073/pnas.0406808102
25. Teng M, Pirrie S, Ward DG et al. Diagnostic and mechanistic implications of serum free light chains, albumin and alpha-fetoprotein in hepatocellular carcinoma. *Br J Cancer* 2014;110(9):2277–2282. doi:10.1038/bjc.2014.121
26. Zemlin AE, Ipp H, Rensburg MA et al. Serum free light chains in patients with HIV infection: their association with markers of disease severity and antiretroviral use. *J Clin Pathol* 2015;68(2):148–153. doi:10.1136/jclinpath-2014-202733
27. Day ED. The light chains of immunoglobulins. Advanced Immunochimistry, 1st ed. Wiley, USA (N.Y.), 1996; 3–51
28. Mian IS, Bradwell AR, Olson AJ. Structure, function and properties of antibody binding sites. *J Mol Biol* 1991;217(1):133–151. doi:10.1016/0022-2836(91)90617-f
29. Bradwell AR. Serum Free Light Chain Analysis, 6th ed. The Binding Site Ltd., USA (Birmingham), 2010; 350
30. Nakano T, Matsui M, Inoue I, Awata T, Katayama S, Murakoshi T. Free immunoglobulin light chain: its biology and implications in diseases. *Clin Chim Acta* 2011;412(11–12):843–849. doi:10.1016/j.cca.2011.03.007
31. Waldmann TA, Strober W, Mogielnicki RP. The renal handling of low molecular weight proteins. II. Disorders of serum protein catabolism in patients with tubular proteinuria, the nephrotic syndrome, or uremia. *J Clin Invest* 1972;51(8):2162–2174. doi:10.1172/JCI107023
32. Solomon A. Light chains of human immunoglobulins. *Methods Enzymol* 1985;116:101–121. doi:10.1016/s0076-6879(85)16008-8
33. Pesce AJ, Clyne DH, Pollak VE, Kant SK, Foulkes EC, Selenke WM. Renal tubular interactions of proteins. *Clin Biochem* 1980;13(5):209–215. doi:10.1016/s0009-9120(80)80025-7
34. Sanders PW, Herrera GA, Galla JH. Human Bence Jones protein toxicity in rat proximal tubule epithelium in vivo. *Kidney Int* 1987;32(6):851–861. doi:10.1038/ki.1987.286
35. Batuman V, Dreisbach AW, Cyran J. Light-chain binding sites on renal brush-border membranes. *Am J Physiol* 1990;258(5 Pt 2):F1259–F1265. doi:10.1152/ajprenal.1990.258.5.F1259
36. Klassen RB, Allen PL, Batuman V, Crenshaw K, Hammond TG. Light chains are a ligand for megalin. *J Appl Physiol* (1985) 2005;98(1):257–263. doi:10.1152/jappphysiol.01090.2003
37. Wochner RD, Strober W, Waldmann TA. The role of the kidney in the catabolism of Bence Jones proteins and immunoglobulin fragments. *J Exp Med* 1967;126(2):207–221. doi:10.1084/jem.126.2.207
38. Miettinen TA, Kekki M. Effect of impaired hepatic and renal function on Bence Jones protein catabolism in human subjects. *Clin Chim Acta* 1967;18:395–407. doi:10.1016/0009-8981(67)90036-8
39. Napodano C, Pocino K, Rigante D et al. Free light chains and autoimmunity. *Autoimmun Rev* 2019;18(5):484–492. doi:10.1016/j.autrev.2019.03.003
40. Redegeld FA, van der Heijden MW, Kool M et al. Immunoglobulin-free light chains elicit immediate hypersensitivity-like responses. *Nat Med* 2002;8(7):694–701. doi:10.1038/nm722
41. Groot Kormelink T, Thio M, Blokhuis BR, Nijkamp FP, Redegeld FA. Atopic and non-atopic allergic disorders: current insights into the possible involvement of free immunoglobulin light chains. *Clin Exp Allergy* 2009;39(1):33–42. doi:10.1111/j.1365-2222.2008.03135.x
42. van den Beucken T, van Neer N, Sablon E et al. Building novel binding ligands to B7.1 and B7.2 based on human antibody single variable light chain domains. *J Mol Biol* 2001;310(3):591–601. doi:10.1006/jmbi.2001.4703
43. van der Heijden M, Kraneveld A, Redegeld F. Free immunoglobulin light chains as target in the treatment of chronic inflammatory diseases. *Eur J Pharmacol* 2006;533(1–3):319–326. doi:10.1016/j.ejphar.2005.12.065
44. Sun M, Gao QS, Li L, Paul S. Proteolytic activity of an antibody light chain. *J Immunol* 1994;153(11):5121–5126
45. Paul S, Li L, Kalaga R, Wilkins-Stevens P, Stevens FJ, Solomon A. Natural catalytic antibodies: peptide-hydrolyzing activities of Bence Jones proteins and VL fragment. *J Biol Chem* 1995;270(25):15257–15261. doi:10.1074/jbc.270.25.15257
46. Boivin D, Provençal M, Gendron S et al. Purification and characterization of a stimulator of plasmin generation from the antiangiogenic agent Neovastat: identification as immunoglobulin kappa light chain. *Arch Biochem Biophys* 2004;431(2):197–206. doi:10.1016/j.abb.2004.08.022
47. Jokiranta TS, Solomon A, Pangburn MK et al. Nephritogenic lambda light chain dimer: a unique human miniautoantibody against complement factor H. *J Immunol* 1999;163(8):4590–4596
48. Cohen G, Rudnicki M, Deicher R, Hörnl WH. Immunoglobulin light chains modulate polymorphonuclear leucocyte apoptosis. *Eur J Clin Invest* 2003;33(8):669–676. doi:10.1046/j.1365-2362.2003.01191.x
49. Смирнов АВ, Афанасьев БВ, Поддубная ИВ и др. Моноклональная гаммапатия ренального значения: консенсус гематологов и нефрологов России по введению нозологии, диагностике и обоснованности клон-ориентированной терапии. *Нефрология* 2019;23(6):9–28
- Smirnov AV, Afanasyev BV, Poddubnaya IV et al. Monoclonal gammopathy of renal significance: Consensus of hematologists and nephrologists of Russia on the establishment of nosology, diagnostic approach and rationale for clone specific treatment. *Nephrology (Saint-Petersburg)* 2019;23(6):9–28. (In Russ.) <https://doi.org/10.36485/1561-6274-2019-236-9-28>
50. Leung N, Bridoux F, Batuman V et al. The evaluation of monoclonal gammopathy of renal significance: a consensus report of the International Kidney and Monoclonal Gammopathy Research Group [published correction appears in Nat Rev Nephrol. 2019 Feb;15(2):121]. *Nat Rev Nephrol* 2019;15(1):45–59. doi:10.1038/s41581-018-0077-4
51. Fermand JP, Bridoux F, Dispenzieri A et al. Monoclonal gammopathy of clinical significance: a novel concept with therapeutic implications. *Blood* 2018;132(14):1478–1485. doi:10.1182/blood-2018-04-839480
52. Храброва МС, Добронравов ВА, Смирнов АВ. Поражения почек, ассоциированные с моноклональными гаммапатиями: одноцентровое исследование. *Нефрология* 2018;22(6):38–46
- Khrabrova MS, Dobronravov VA, Smirnov AV. Kidney disease associated with monoclonal gammopathies: single-center study. *Nephrology (Saint-Petersburg)* 2018;22(6):38–46. (In Russ.) doi:10.24884/1561-6274-2018-22-6-38-46
53. Zand L, Nasr SH, Gertz MA et al. Clinical and prognostic differences among patients with light chain deposition disease, myeloma cast nephropathy and both. *Leuk Lymphoma* 2015;56(12):3357–3364. doi:10.3109/10428194.2015.1040011
54. Jain A, Haynes R, Kothari J, Khera A, Soares M, Ramasamy K. Pathophysiology and management of monoclonal gammopathy of renal significance. *Blood Adv* 2019;3(15):2409–2423. doi:10.1182/bloodadvances.2019031914
55. Zuo C, Zhu Y, Xu G. An update to the pathogenesis for monoclonal gammopathy of renal significance. *Crit Rev Oncol Hematol* 2020;149:102926. doi:10.1016/j.critrevonc.2020.102926
56. Khera A, Panitsas F, Djebbari F et al. Long term outcomes in monoclonal gammopathy of renal significance. *Br J Haematol* 2019;186(5):706–716. doi:10.1111/bjh.15987
57. Steiner N, Göbel G, Suchecki P, Prokop W, Neuwirt H, Gunsilius E. Monoclonal gammopathy of renal significance (MGRS) increases the risk for progression to multiple myeloma: an observational study of 2935 MGUS patients. *Oncotarget* 2017;9(2):2344–2356. Published 2017 Dec 18. doi:10.18632/oncotarget.23412

58. Смирнов АВ, Добронравов ВА, Храброва МС. Клинико-морфологическая характеристика и отдаленный прогноз при моноклональной гаммапатии ренального значения: опыт одного центра. *Нефрология* 2020;24(6):19–27
- Smirnov AV, Dobronravov VA, Khrabrova MS. Clinical and morphological spectrum and long-term outcome in monoclonal gammopathy of renal significance: one center study. *Nephrology (Saint-Petersburg)* 2020;24(6):19–27. (In Russ.) <https://doi.org/10.36485/1561-6274-2020-24-6-19-27>
59. Leung N, Bridoux F, Hutchison CA et al. Monoclonal gammopathy of renal significance: when MGUS is no longer undetermined or insignificant. *Blood* 2012;120(22):4292–4295. doi:10.1182/blood-2012-07-445304
60. Leung N, Bridoux F, Batuman V et al. The evaluation of monoclonal gammopathy of renal significance: a consensus report of the International Kidney and Monoclonal Gammopathy Research Group [published correction appears in Nat Rev Nephrol. 2019 Feb;15(2):121]. *Nat Rev Nephrol* 2019;15(1):45–59. doi:10.1038/s41581-018-0077-4
61. Sethi S, Rajkumar SV. Monoclonal gammopathy-associated proliferative glomerulonephritis. *Mayo Clin Proc* 2013; 88 (11): 1284–1293. doi:10.1016/j.mayocp.2013.08.002
62. Bridoux F, Leung N, Hutchison CA et al. Diagnosis of monoclonal gammopathy of renal significance. *Kidney Int* 2015;87(4):698–711. doi:10.1038/ki.2014.408
63. Smolens P, Venkatachalam M, Stein JH. Myeloma kidney cast nephropathy in a rat model of multiple myeloma. *Kidney Int* 1983; 24(2):192–204. doi:10.1038/ki.1983.144
64. Nasr SH, Preddie DC, Markowitz GS, Appel GB, D'Agati VD. Multiple myeloma, nephrotic syndrome and crystalloid inclusions in podocytes. *Kidney Int* 2006;69(3):616–620. doi:10.1038/sj.ki.5000144
65. Lee EJ, Lee SY, Park SY et al. Crystalline podocytopathy and tubulopathy without overt glomerular proteinuria in a patient with multiple myeloma. *Kidney Res Clin Pract* 2016;35(4):259–262. doi:10.1016/j.krcp.2016.06.001
66. Yu XJ, Zhou XJ, Wang SX, Zhou FD, Zhao MH. Monoclonal light chain crystalline podocytopathy and tubulopathy associated with monoclonal gammopathy of renal significance: a case report and literature review. *BMC Nephrol* 2018;19(1):322. Published 2018 Nov 12. doi:10.1186/s12882-018-1108-x
67. Gupta V, El Ters M, Kashani K, Leung N, Nasr SH. Crystal-globulin-induced nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2015;26(3):525–529. doi:10.1681/ASN.2014050509
68. Herrera GA. Proximal tubulopathies associated with monoclonal light chains: the spectrum of clinicopathologic manifestations and molecular pathogenesis. *Arch Pathol Lab Med* 2014;138(10):1365–1380. doi:10.5858/arpa.2013-0493-OA
69. Kapur U, Barton K, Fresco R, Leehey DJ, Picken MM. Expanding the pathologic spectrum of immunoglobulin light chain proximal tubulopathy. *Arch Pathol Lab Med* 2007;131(9):1368–1372. doi:10.5858/2007-131-1368-ETPSOI
70. Nasr SH, Valeri AM, Cornell LD et al. Renal monoclonal immunoglobulin deposition disease: a report of 64 patients from a single institution. *Clin J Am Soc Nephrol* 2012;7(2):231–239. doi:10.2215/CJN.08640811
71. Lloyd IE, Gallan A, Huston HK et al. C3 glomerulopathy in adults: a distinct patient subset showing frequent association with monoclonal gammopathy and poor renal outcome. *Clin Kidney J* 2016;9(6):794–799. doi:10.1093/ckj/sfw090
72. Ravindran A, Go RS, Fervenza FC, Sethi S. Thrombotic microangiopathy associated with monoclonal gammopathy. *Kidney Int* 2017;91(3):691–698. doi:10.1016/j.kint.2016.09.045
73. Solomon A, Weiss DT, Kattine AA. Nephrotoxic potential of Bence Jones proteins. *N Engl J Med* 1991;324(26):1845–1851. doi:10.1056/NEJM199106273242603
74. Sanders PW, Booker BB. Pathobiology of cast nephropathy from human Bence Jones proteins. *J Clin Invest* 1992;89(2): 630–639. doi:10.1172/JCI115629
75. Huang ZQ, Kirk KA, Connelly KG, Sanders PW. Bence Jones proteins bind to a common peptide segment of Tamm-Horsfall glycoprotein to promote heterotypic aggregation. *J Clin Invest* 1993;92(6):2975–2983. doi:10.1172/JCI116920
76. Huang ZQ, Sanders PW. Biochemical interaction between Tamm-Horsfall glycoprotein and Ig light chains in the pathogenesis of cast nephropathy. *Lab Invest* 1995;73(6):810–817
77. 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;284(6):F1245–F1254. doi:10.1152/ajprenal.00350.2002
78. 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
79. Liu Y. New insights into epithelial-mesenchymal transition in kidney fibrosis. *J Am Soc Nephrol* 2010;21(2):212–222. doi:10.1681/ASN.2008121226
80. Sanders PW. Mechanisms of light chain injury along the tubular nephron. *J Am Soc Nephrol* 2012;23(11):1777–1781. doi:10.1681/ASN.2012040388
81. Sengul S, Zwizinski C, Simon EE, Kapasi A, Singhal PC, Batuman V. 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
82. Wang PX, Sanders PW. Immunoglobulin light chains generate hydrogen peroxide. *J Am Soc Nephrol* 2007;18(4):1239–1245. doi:10.1681/ASN.2006111299
83. 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
84. 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;284(6):F1245–F1254. doi:10.1152/ajprenal.00350.2002
85. He JC, Husain M, Sunamoto M et al. Nef stimulates proliferation of glomerular podocytes through activation of Src-dependent Stat3 and MAPK1,2 pathways. *J Clin Invest* 2004;114(5): 643–651. doi:10.1172/JCI21004
86. 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. Published 2020 Jul 23. doi:10.1172/jci.insight.137191
87. Herrera GA, Russell WJ, Isaac J et al. Glomerulopathic light chain-mesangial cell interactions modulate in vitro extracellular matrix remodeling and reproduce mesangiopathic findings documented in vivo. *Ultrastruct Pathol* 1999;23(2):107–126
88. Keeling J, Teng J, Herrera GA. AL-amyloidosis and light-chain deposition disease light chains induce divergent phenotypic transformations of human mesangial cells. *Lab Invest* 2004;84(10):1322–1338. doi:10.1038/labinvest.3700161
89. Keeling J, Herrera GA. Matrix metalloproteinases and mesangial remodeling in light chain-related glomerular damage. *Kidney Int* 2005;68(4):1590–1603. doi:10.1111/j.1523-1755.2005.00571.x
90. Herrera GA, Teng J, Turbat-Herrera EA, Zeng C, Del Pozo-Yauner L. Understanding mesangial pathobiology in AL-Amyloidosis and monoclonal Ig light chain deposition disease. *Kidney Int Rep* 2020;5(11):1870–1893. Published 2020 Jul 21. doi:10.1016/j.ekir.2020.07.013
91. Herrera GA, Del Pozo-Yauner L, Teng J et al. Glomerulopathic Light Chain-Mesangial Cell Interactions: Sortilin-Related Receptor (SORL1) and Signaling. *Kidney Int Rep* 2021;6(5):1379–1396. Published 2021 Mar 13. doi:10.1016/j.ekir.2021.02.014
92. Burmeister A, Assi LK, Ferro CJ et al. The relationship between high-sensitivity CRP and polyclonal free light chains as markers of inflammation in chronic disease. *Int J Lab Hematol* 2014;36(4):415–424. doi:10.1111/jilh.12159
93. Rigante D. A systematic approach to autoinflammatory syndromes: a spelling booklet for the beginner. *Expert Rev Clin Immunol* 2017;13(6):571–597. doi:10.1080/17446666.2017.1280396

94. Draborg AH, Lydolph MC, Westergaard M et al. Correction: Elevated Concentrations of Serum Immunoglobulin Free Light Chains in Systemic Lupus Erythematosus Patients in Relation to Disease Activity, Inflammatory Status, B Cell Activity and Epstein-Barr Virus Antibodies. *PLoS One* 2016;11(1):e0148151. Published 2016 Jan 25. doi:10.1371/journal.pone.0148151
95. Aggarwal R, Sequeira W, Kokebie R et al. Serum free light chains as biomarkers for systemic lupus erythematosus disease activity. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2011;63(6):891–898. doi:10.1002/acr.20446
96. Cambrón ABR, Jiménez JJ, Cañamero MÁB et al. Determination of serum free light chains as a marker of systemic lupus flare. *Clin Rheumatol* 2020;39(2):449–454. doi:10.1007/s10067-019-04827-4
97. Deng X, Crowson CS, Rajkumar SV et al. Elevation of serum immunoglobulin free light chains during the preclinical period of rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2015;42(2):181–187. doi:10.3899/jrheum.140543
98. Gulli F, Napodano C, Marino M et al. Serum immunoglobulin free light chain levels in systemic autoimmune rheumatic diseases. *Clin Exp Immunol* 2020;199(2):163–171. doi:10.1111/cei.13385
99. Gottenberg JE, Aucouturier F, Goetz J et al. Serum immunoglobulin free light chain assessment in rheumatoid arthritis and primary Sjogren's syndrome. *Ann Rheum Dis* 2007;66(1):23–27. doi:10.1136/ard.2006.052159
100. Lanteri A, Sobanski V, Langlois C et al. Serum free light chains of immunoglobulins as biomarkers for systemic sclerosis characteristics, activity and severity. *Autoimmun Rev* 2014;13(9):974–980. doi:10.1016/j.autrev.2014.07.003
101. Bosello S, Basile U, De Lorenzis E et al. Free light chains of immunoglobulins in patients with systemic sclerosis: correlations with lung involvement and inflammatory milieu. *J Clin Pathol* 2018;71(7):620–625. doi:10.1136/jclinpath-2017-204656
102. Hassan-Smith G, Durant L, Tsentemeidou A et al. High sensitivity and specificity of elevated cerebrospinal fluid kappa free light chains in suspected multiple sclerosis. *J Neuroimmunol* 2014;276(1–2):175–179. doi:10.1016/j.jneuroim.2014.08.003
103. Freedman MS, Thompson EJ, Deisenhammer F et al. Recommended standard of cerebrospinal fluid analysis in the diagnosis of multiple sclerosis: a consensus statement. *Arch Neurol* 2005;62(6):865–870. doi:10.1001/archneur.62.6.865
104. Rathbone E, Durant L, Kinsella J et al. Cerebrospinal fluid immunoglobulin light chain ratios predict disease progression in multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2018;89(10):1044–1049. doi:10.1136/jnnp-2018-317947
105. Basile U, La Rosa G, Napodano C et al. Free light chains a novel biomarker of cardiovascular disease. A pilot study. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2019;23(6):2563–2569. doi:10.26355/eur-rev_201903_17405
106. Jackson CE, Haig C, Welsh P et al. Combined Free Light Chains Are Novel Predictors of Prognosis in Heart Failure. *JACC Heart Fail* 2015;3(8):618–625. doi:10.1016/j.jchf.2015.03.014
107. Matsumori A, Shimada T, Shimada M, Otani H, Drayson MT, Mason JW. Immunoglobulin Free Light Chains as Inflammatory Biomarkers of Atrial Fibrillation. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2020;13(11):e009017. doi:10.1161/CIRCEP.120.009017
108. Bellary S, Faint JM, Assi LK et al. Elevated serum free light chains predict cardiovascular events in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2014;37(7):2028–2030. doi:10.2337/dc13-2227
109. Dispenzieri A, Katzmann JA, Kyle RA et al. Use of nonclonal serum immunoglobulin free light chains to predict overall survival in the general population. *Mayo Clin Proc* 2012;87(6):517–523. doi:10.1016/j.mayocp.2012.03.009
110. Anandram S, Assi LK, Lovatt T et al. Elevated, combined serum free light chain levels and increased mortality: a 5-year follow-up, UK study. *J Clin Pathol* 2012;65(11):1036–1042. doi:10.1136/jclinpath-2012-200910
111. 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
112. Assi LK, McIntyre N, Fraser S et al. The Association between Polyclonal Combined Serum Free Light Chain Concentration and Mortality in Individuals with Early Chronic Kidney Disease [published correction appears in *PLoS One*. 2015;10(10):e0141404]. *PLoS One* 2015;10(7):e0129980. Published 2015 Jul 1. doi:10.1371/journal.pone.0129980
113. Bohle A, Grund KE, Mackensen S, Tolon M. Correlations between renal interstitium and level of serum creatinine. Morphometric investigations of biopsies in perimembranous glomerulonephritis. *Virchows Arch A Pathol Anat Histol* 1977;373(1):15–22. doi:10.1007/BF00432465
114. Ma LJ, Yang H, Gaspert A et al. Transforming growth factor-beta-dependent and-independent pathways of induction of tubulointerstitial fibrosis in beta6(-/-) mice. *Am J Pathol* 2003;163(4):1261–1273. doi:10.1016/s0002-9440(10)63486-4
115. Rodríguez-Iturbe B, Johnson RJ, Herrera-Acosta J. Tubulointerstitial damage and progression of renal failure. *Kidney Int Suppl* 2005;(99):S82–S86. doi:10.1111/j.1523-1755.2005.09915.x
116. Neilson EG. Mechanisms of disease: Fibroblasts—a new look at an old problem. *Nat Clin Pract Nephrol* 2006;2(2):101–108. doi:10.1038/ncpneph0093
117. Hewitson TD, Holt SG, Smith ER. Progression of Tubulointerstitial Fibrosis and the Chronic Kidney Disease Phenotype – Role of Risk Factors and Epigenetics. *Front Pharmacol* 2017;8:520. Published 2017 Aug 8. doi:10.3389/fphar.2017.00520
118. Taylor EB, Ryan MJ. Freedom isn't always free: immunoglobulin free light chains promote renal fibrosis. *J Clin Invest* 2019;129(7):2660–2662. Published 2019 Jun 17. doi:10.1172/JCI129704
119. Yang J, Liu Y. Dissection of key events in tubular epithelial to myofibroblast transition and its implications in renal interstitial fibrosis. *Am J Pathol* 2001;159(4):1465–1475. doi:10.1016/S0002-9440(10)62533-3
120. Rastaldi MP, Ferrario F, Giardino L et al. Epithelial-mesenchymal transition of tubular epithelial cells in human renal biopsies. *Kidney Int* 2002;62(1):137–146. doi:10.1046/j.1523-1755.2002.00430.x
121. Liu Y. Epithelial to mesenchymal transition in renal fibrogenesis: pathologic significance, molecular mechanism, and therapeutic intervention. *J Am Soc Nephrol* 2004;15(1):1–12. doi:10.1097/01.asn.0000106015.29070.e7
122. Forino M, Torregrossa R, Ceol M et al. TGFbeta1 induces epithelial-mesenchymal transition, but not myofibroblast trans-differentiation of human kidney tubular epithelial cells in primary culture. *Int J Exp Pathol* 2006;87(3):197–208. doi:10.1111/j.1365-2613.2006.00479.x
123. Mucci I, Rosivall L. Epithelial-mesenchymal transition in renal tubular cells in the pathogenesis of progressive tubulointerstitial fibrosis. *Acta Physiol Hung* 2007;94(1–2):117–131. doi:10.1556/APhysiol.94.2007.1-2.11
124. Burns WC, Kantharidis P, Thomas MC. The role of tubular epithelial-mesenchymal transition in progressive kidney disease. *Cells Tissues Organs* 2007;185(1–3):222–231. doi:10.1159/000101323
125. Fine LG, Ong AC, Norman JT. Mechanisms of tubulointerstitial injury in progressive renal diseases. *Eur J Clin Invest* 1993;23(5):259–265. doi:10.1111/j.1365-2362.1993.tb00771.x
126. Nankaku M. Chronic hypoxia and tubulointerstitial injury: a final common pathway to end-stage renal failure. *J Am Soc Nephrol* 2006;17(1):17–25. doi:10.1681/ASN.2005070757
127. Hodgkins KS, Schnaper HW. Tubulointerstitial injury and the progression of chronic kidney disease. *Pediatr Nephrol* 2012;27(6):901–909. doi:10.1007/s00467-011-1992-9
128. Zheng G, Wang Y, Mahajan D et al. The role of tubulointerstitial inflammation. *Kidney Int Suppl* 2005;(94):S96–S100. doi:10.1111/j.1523-1755.2005.09423.x
129. Gorris JL, Martinez-Castelao A. Proteinuria: detection and role in native renal disease progression. *Transplant Rev (Orlando)* 2012;26(1):3–13. doi:10.1016/j.trre.2011.10.002
130. Erkan E. Proteinuria and progression of glomerular diseases. *Pediatr Nephrol* 2013;28(7):1049–1058. doi:10.1007/s00467-012-2335-1
131. Gilbert RE, Cooper ME. The tubulointerstitium in progressive diabetic kidney disease: more than an aftermath of glomerular

injury? *Kidney Int* 1999;56(5):1627–1637. doi:10.1046/j.1523-1755.1999.00721.x

132. Tonolo G, Cherchi S. Tubulointerstitial disease in diabetic nephropathy. *Int J Nephrol Renovasc Dis* 2014;7:107–115. Published 2014 Mar 21. doi:10.2147/IJNRD.S37883

133. Vallon V, Komers R. Pathophysiology of the diabetic kidney. *Compr Physiol* 2011;1(3):1175–1232. doi:10.1002/cphy.c100049

134. Batuman V. The pathogenesis of acute kidney impairment in patients with multiple myeloma. *Adv Chronic Kidney Dis* 2012;19(5):282–286. doi:10.1053/j.ackd.2012.04.009

135. Basnayake K, Stringer SJ, Hutchison CA, Cockwell P. The biology of immunoglobulin free light chains and kidney injury. *Kidney Int* 2011;79(12):1289–1301. doi:10.1038/ki.2011.94

136. 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

137. 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

138. Hanaoka M, Gono T, Kawaguchi Y et al. Urinary free light chain is a potential biomarker for ISN/RPS class III/IV lupus nephritis. *Rheumatology (Oxford)* 2013;52(12):2149–2157. doi:10.1093/rheumatology/ket108

139. Groop L, Mäkiperna A, Stenman S, DeFronzo RA, Teppo AM. Urinary excretion of kappa light chains in patients with diabetes mellitus. *Kidney Int* 1990;37(4):1120–1125. doi:10.1038/ki.1990.94

140. Hutchison CA, Cockwell P, Harding S, Mead GP, Bradwell AR, Barnett AH. Quantitative assessment of serum and urinary polyclonal free light chains in patients with type II diabetes: an early marker of diabetic kidney disease? *Expert Opin Ther Targets* 2008;12(6):667–676. doi:10.1517/14728222.12.6.667

141. Matheson A, Willcox MD, Flanagan J, Walsh BJ. Urinary biomarkers involved in type 2 diabetes: a review. *Diabetes Metab Res Rev* 2010;26(3):150–171. doi:10.1002/dmrr.1068

142. Hassan SB, Hanna MO. Urinary κ and λ immunoglobulin light chains in normoalbuminuric type 2 diabetes mellitus patients. *J Clin Lab Anal* 2011;25(4):229–232. doi:10.1002/jcla.20463

143. Matsumori A, Shimada T, Shimada M, Drayson MT. Immunoglobulin free light chains: an inflammatory biomarker of diabetes. *Inflamm Res* 2020;69(8):715–718. doi:10.1007/s00011-020-01357-7

144. Sánchez-Castañón M, Gago M, Fernandez-Fresnedo G et al. Quantitative assessment of serum free light chains in renal transplantation. *Transplant Proc* 2010;42(8):2861–2863. doi:10.1016/j.transproceed.2010.08.018

145. Bargnoux AS, Simon N, Garrigue V et al. Glomerular filtration rate as a determinant of free light chains in renal transplantation. *Clin Biochem* 2013;46(16–17):1764–1766. doi:10.1016/j.clinbiochem.2013.08.024

146. Zhang R, Li M, Chouhan KK, Simon EE, Hamm LL, Batuman V. Urine free light chains as a novel biomarker of acute kidney allograft injury. *Clin Transplant* 2013;27(6):953–960. doi:10.1111/ctr.12271

147. 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

148. 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. Published 2018 May 9. doi:10.1371/journal.pone.0197043

149. Fraser SDS, Fenton A, Harris S et al. The Association of Serum Free Light Chains With Mortality and Progression to End-Stage Renal Disease in Chronic Kidney Disease: Systematic Review and Individual Patient Data Meta-analysis [published correction appears in Mayo Clin Proc. 2017 Dec;92(12):1866. Kalra, Phil [corrected to Kalra, Phil A]]. *Mayo Clin Proc* 2017;92(11):1671–1681. doi:10.1016/j.mayocp.2017.08.021

150. Ritchie J, Assi LK, Burmeister A, Hoefield R, Cockwell P, Kalra PA. 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

151. Desjardins L, Liabeuf S, Lenglet A et al. Association between free light chain levels, and disease progression and mortality in chronic kidney disease. *Toxins (Basel)* 2013;5(11):2058–2073. Published 2013 Nov 8. doi:10.3390/toxins5112058

**Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
The authors declare no conflict 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. ORCID: 0000-0003-0917-0375

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. 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.: +7(812)338-69-01. ORCID: 0000-0001-7863-9080

Проф. Румянцев Александр Шаликович, д-р мед. наук
199106, Россия, Санкт-Петербург, 21-я линия В.О., д. 8а. Санкт-Петербургский государственный университет, кафедра факультетской терапии. Тел.: +7 (812) 326-03-26. E-mail: rash.56@mail.ru. ORCID: 0000-0002-9455-1043

About the authors:

Assistant professor Anna A. Churko
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. ORCID: 0000-0003-0917-0375

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. ORCID: 0000-0002-8141-4488

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. ORCID: 0000-0001-7863-9080

Prof. Alexandr Sh. Rumyantsev, MD, PhD, DMedSci
Affiliations: 199106, Russia, St. Petersburg, 21st line V.O., 8a., St. Petersburg State University. Tel.: +7 (812) 326-03-26. E-mail: rash.56@mail.ru. ORCID: 0000-0002-9455-1043

Поступила в редакцию: 10.06.2021

Принято в печать: 03.11.2021

Article received: 10.06.2021

Accepted for publication: 03.11.2021