

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ  
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ  
«ПЕРВЫЙ САНКТ-ПЕТЕРБУРГСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ  
МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ АКАДЕМИКА И.П. ПАВЛОВА»  
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

*На правах рукописи*

Чурко Анна Аркадьевна

ЗНАЧЕНИЕ СВОБОДНЫХ ЛЕГКИХ ЦЕПЕЙ ИММУНОГЛОБУЛИНОВ  
СЫВОРОТКИ КРОВИ В КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКОЙ ОЦЕНКЕ ТЕЧЕНИЯ  
ГЛОМЕРУЛОПАТИЙ

3.1.18. – Внутренние болезни

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание степени

кандидата медицинских наук

Научный руководитель  
Доктор медицинских наук  
А.Ш. Румянцев

Санкт-Петербург – 2024

## Оглавление

|  |    |
|--|----|
| Введение.....  | 4  |
| Актуальность проблемы.....   | 4  |
| Цель работы .....  | 7  |
| Задачи исследования.....   | 7  |
| Научная новизна.....   | 7  |
| Практическая значимость работы .....   | 8  |
| Основные положения, выносимые на защиту.....   | 8  |
| Внедрение результатов исследования.....  | 9  |
| Апробация работы и публикации.....   | 9  |
| Личный вклад автора в проведенное исследование .....   | 10 |
| Структура и объем диссертации.....   | 11 |
| Глава 1. Обзор литературы.....   | 12 |
| 1.1 Происхождение свободных легких цепей .....   | 12 |
| 1.2 Строение и метаболизм поликлональных свободных легких цепей<br>иммуноглобулинов в физиологических условиях ..... | 14 |
| 1.3 Физиологические функции свободных легких цепей .....   | 16 |
| 1.4 Роль свободных легких цепей иммуноглобулинов при патологии .....   | 17 |
| 1.4.1 Участие моноклональных свободных легких цепей в развитии<br>моноклональных гаммапатий .....                    | 18 |
| 1.4.2 Роль моноклональных свободных легких цепей в развитии поражения<br>органов при моноклональных гаммапатиях..... | 18 |
| 1.5 Роль поликлональных свободных легких цепей иммуноглобулинов при<br>патологии .....                               | 23 |
| 1.5.1 Поликлональные свободные легкие цепи иммуноглобулинов при<br>аутоиммунных заболеваниях .....                   | 23 |
| 1.5.2 Поликлональные свободные легкие цепи иммуноглобулинов при<br>заболеваниях почек .....                          | 25 |

|  |     |
|--|-----|
| 1.5.3 Поликлональные свободные легкие цепи иммуноглобулинов как предиктор прогноза при сердечно-сосудистых заболеваниях и прогноза жизни .....   | 28  |
| Глава 2. Материалы и методы.....   | 31  |
| 2.1 Дизайн исследования .....  | 31  |
| 2.2 Характеристика участников исследования и методы клинико-лабораторного и инструментального обследования.....                                  | 33  |
| 2.3 Методы статистического анализа данных.....   | 41  |
| Глава 3. Результаты собственных исследований .....   | 44  |
| 3.1 Легкие цепи иммуноглобулинов каппа и лямбда в сыворотке крови при различных типах гломерулопатий.....  | 44  |
| 3.2 Особенности морфологической картины и депозиция легких цепей иммуноглобулинов в компартментах почки при различных типах гломерулопатий ..... | 53  |
| 3.3.Участие легких цепей иммуноглобулинов в ренокардиальных взаимоотношениях у пациентов при различных типах гломерулопатий.....                 | 81  |
| 3.4 Значимость свободных легких цепей иммуноглобулинов в клинико-морфологической оценке течения гломерулопатий .....                             | 98  |
| Глава 4. Обсуждение .....  | 108 |
| Выводы .....   | 128 |
| Практические рекомендации .....  | 129 |
| Список сокращений .....  | 130 |
| Список литературы .....  | 132 |
| Благодарности.....   | 159 |

## Введение

### Актуальность проблемы

Свободные легкие цепи (СЛЦ) синтезируются в результате активации В-лимфоцитов и/или плазматических клеток. Далее они могут включаться в структуру иммуноглобулинов, либо продолжать циркулировать в свободном состоянии. Известны два типа СЛЦ: мономер каппа (молекулярная масса 22кДа) и димер лямбда (молекулярная масса 45 кДа). Синтез СЛЦ в физиологических условиях составляет около 500 мг/сутки и на 10-40% превышает синтез тяжелых цепей иммуноглобулинов [1]. Невысокая молекулярная масса позволяет СЛЦ проникать через гломерулярный барьер, после чего они практически полностью метаболизируются клетками проксимальных канальцев. В норме экскреция СЛЦ с мочой составляет 10-30 мг/сутки [2]. СЛЦ являются важным структурным элементом иммуноглобулинов, так как именно они обладают способностью связывать антигены. Кроме того, известно об их самостоятельной биологической роли – ферментативной и протеолитической активности, способности к активации классического и альтернативного пути системы комплемента [3]. Также известно о клеточных взаимодействиях СЛЦ с капиллярами клубочка, мезангиоцитами, эпителием канальцев и интерстицием, что подтверждает их участие в формировании нефросклероза. [4–7].

В настоящее время СЛЦ иммуноглобулинов предложены как маркер активности воспалительных, а том числе аутоиммунных заболеваний, таких, как ревматоидный артрит [8], системная красная волчанка [9] и рассеянный склероз [10]. Большинство первичных и вторичных гломерулопатий относятся также к иммуноопосредованным процессам, которые могут сопровождаться избыточным синтезом свободных легких цепей. Однако, неизвестно, какой именно уровень СЛЦ в сыворотке крови характерен для пролиферативных и непролиферативных гломерулопатий.

На примере плазматочных дискразий, сопровождающихся повышенным синтезом и многократным увеличением продукции моноклональных легких цепей каппа или лямбда в сыворотке крови достаточно полно изучены механизмы их повреждающего действия на различные компартменты паренхимы почек. Моноклональные СЛЦ способствуют инициации эпителиально-мезенхимального перехода и формированию тубулоинтерстициального воспаления и фиброза. Известен факт прямого повреждающего действия моноклональных СЛЦ на мезангиальные клетки, подоциты, структуры гломерулярной базальной мембраны, клетки проксимальных канальцев [11–15]. Все это позволило выделить новую нозологическую единицу – моноклональную гаммапатию ренального значения [16,17]. Описано несколько молекулярных путей повреждения паренхимы почек при высоком уровне моноклональных СЛЦ:

1) повышение продукции пероксида водорода на стадии эндоцитоза моноклональных СЛЦ с последующей активацией тирозинпротеинкиназы *c-Src* и транскрипционного фактора NF- $\kappa$ B (nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells) и синтезом провоспалительных цитокинов – интерлейкина-6 (ИЛ), ИЛ-8, MCP-1 (Monocyte Chemoattractant Protein 1) [18,19];

2) активация сигнального пути митоген-активируемой протеинкиназы MAPK (mitogen-activated protein kinase), итогом которой является синтез профибротических факторов – TGF- $\beta$  (Transforming growth factor beta), фибробласт-специфичного протеина 1 и других [20,21];

3) активация сигнального пути STAT1 (Signal transducer and activator of transcription 1), в результате которой также синтезируются профибротические цитокины – ИЛ-1 $\beta$ , TGF- $\beta$  (Transforming growth factor beta) [22].

Описываемые механизмы универсальны. Можно предположить, что если влияние одного типа СЛЦ (каппа или лямбда) приводит к таким последствиям, то одновременное увеличение продукции сразу обоих типов СЛЦ не менее значимо. Поскольку СЛЦ обладают различными механизмами

воздействия на почечную паренхиму, включая их депозицию в структурах клубочка и реабсорбцию клетками канальцев, представляется логичной оценка связи уровня поликлональных СЛЦ (пСЛЦ) со степенью морфологических изменений компарментов почек с целью уточнения характера повреждения при различных гломерулопатиях. Однако исследования, направленные на решение этой задачи, единичны и ограничены только одним вариантом первичной гломерулопатии – иммуноглобулин А-нефропатии [23].

Известно, что по мере снижения выделительной функции почек, отмечается ретенция многих веществ, скорость продукции которых либо не снижается, либо увеличивается в силу разнообразных причин. В этой связи пСЛЦ изучены в качестве маркера дисфункции почек, которую, однако, оценивали лишь по расчетной скорости клубочковой фильтрации без учета результатов нефробиопсии [24]. В связи с этим, ряд исследователей относит пСЛЦ к группе уремических токсинов [25,26]. Независимо от того, обусловлено повышение концентрации пСЛЦ активацией иммунного воспаления или нарушением экскреции, данная группа веществ может оказывать неблагоприятное влияние не только на почки, но и на другие системы и органы. На настоящий момент исследования пСЛЦ как самостоятельного, не только локального, но и системного повреждающего фактора единичны, а роль пСЛЦ в прогрессировании ХБП и клиническом течении гломерулопатий четко не определена. В связи с этим, представляется важным изучение значения СЛЦ не только при различных патогенетических вариантах гломерулопатий, но и их участия в различных рено-органных взаимосвязях.

## **Цель работы**

Оценка значения поликлональных свободных легких цепей иммуноглобулинов в формировании клинико-морфологических особенностей гломерулопатий и кардиоренальных взаимоотношений.

## **Задачи исследования**

1. Определить уровень поликлональных свободных легких цепей каппа и лямбда в сыворотке крови у пациентов с пролиферативными и непролиферативными гломерулопатиями;
2. Изучить взаимосвязь поликлональных свободных легких цепей иммуноглобулинов с клинико-морфологическими особенностями гломерулопатий;
3. Исследовать возможные ассоциации между уровнем поликлональных свободных легких цепей и клиническим течением гломерулопатий;
4. Оценить участие свободных легких цепей иммуноглобулинов в ренокардиальных взаимоотношениях у пациентов с гломерулопатиями.

## **Научная новизна**

Впервые показано, что более высокий уровень свободных легких цепей иммуноглобулинов характерен для пролиферативных вариантов гломерулопатий.

Обосновано использование уровня поликлональных свободных легких цепей иммуноглобулинов в сыворотке крови в качестве маркера активности гломерулопатий.

Установлены взаимосвязи уровня поликлональных свободных легких цепей иммуноглобулинов в сыворотке крови с клиническими и морфологическими показателями при различных видах гломерулопатий.

Выявлено влияние уровня свободных легких цепей иммуноглобулинов в сыворотке крови у пациентов с различными видами гломерулопатий на степень снижения протеинурии при проведении патогенетической терапии.

Впервые определена роль поликлональных свободных легких цепей иммуноглобулинов в кардиоренальных взаимоотношениях.

### **Практическая значимость работы**

Разработана практическая основа для использования уровня СЛЦ сыворотки крови в качестве дополнительного маркера повреждения тубулярного и гломерулярного компартментов почек при пролиферативных и непролиферативных гломерулопатиях. Дополнение рутинной диагностики определением сывороточного уровня СЛЦ позволяет более точно оценивать степень как воспалительных, так и фибропластических изменений почечной ткани.

Увеличение концентрации поликлональных СЛЦ в сыворотке крови у пациентов с гломерулопатиями может рассматриваться как независимый фактор риска развития диастолической дисфункции миокарда вне зависимости от выраженности гипертрофии левого желудочка.

### **Основные положения, выносимые на защиту**

1. Прролиферативные гломерулопатии характеризуются более высокими уровнями поликлональных свободных легких цепей каппа и лямбда в сыворотке крови по сравнению с непролиферативными;
2. Поликлональные свободные легкие цепи могут быть рассмотрены как дополнительный маркер иммунологической активности



гломерулопатий, воспалительных и фибропластических изменений почечной паренхимы, а увеличение концентрации поликлональных свободных легких цепей в сыворотке крови является независимым фактором, отягощающим течение гломерулопатий;

3. Превышение референтных значений поликлональных свободных легких цепей в сыворотке крови может рассматриваться в качестве показателя трансформации локального ренального воспаления в системное с развитием поражения миокарда левого желудочка.

### **Внедрение результатов исследования**

Результаты исследования внедрены в практическую и научно-исследовательскую работу кафедры пропедевтики внутренних болезней ФГБОУ ВО «Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения РФ и в научно-педагогическую работу кафедры факультетской терапии ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургского Государственного Университета».

### **Апробация работы и публикации**

Апробация диссертационной работы проведена на заседании кафедры пропедевтики внутренних болезней ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И.П.Павлова». Основные результаты исследования были представлены в виде устных докладов на нефрологической секции Санкт-Петербургского общества терапевтов им. С.П.Боткина (2022 год), на XXI Конгрессе терапевтов и врачей общей практики Санкт-Петербурга и Северо-Западного федерального округа РФ (2022год). Полученные результаты также были представлены в виде постерных докладов на 57 международном конгрессе

европейской ассоциации нефрологов, трансплантологов и врачей диализа ERA-EDTA (European Renal Association- European Dialysis and Transplantation Association), (виртуальный конгресс, 2020 год), и на 58 международном конгрессе европейской ассоциации нефрологов, трансплантологов и врачей диализа ERA-EDTA, (виртуальный конгресс, 2021 год), на XVI Общероссийской научно-практической конференции РДО (2021 год), на конгрессе ISN (International Society of Nephrology) World Congress of Nephrology (Монреаль, Канада, 2021 год), на конгрессе ISN World International Congress of Nephrology (Банкок, Тайланд, 2023 год), на Всероссийской конференции с международным участием «Кардиоваскулярная фармакотерапия» (Москва, РФ, 2023 год).

По теме диссертации опубликовано 10 печатных работ, в том числе 4 статьи в рецензируемых научных журналах, включённых в Перечень Высшей аттестационной комиссии при Министерстве образования и науки РФ для опубликования результатов диссертационных работ на соискание ученой степени кандидата наук.

### **Личный вклад автора в проведенное исследование**

На первом этапе выполнения научной работы личный вклад автора заключался в формулировании научной гипотезы исследования, составления плана его выполнения и написания аналитического обзора литературы по изучаемой теме. На втором этапе исследования – в формировании группы пациентов с учетом критериев включения и исключения, их обследовании и динамическом наблюдении. На третьем этапе – проведение статистического анализа клинико-лабораторных, инструментальных и морфологических данных, а также подготовка публикаций.

## **Структура и объем диссертации**

Диссертация состоит из введения, трех глав (обзора литературы, описания пациентов и методов, результатов собственных исследований, обсуждения), выводов и практических рекомендаций. Диссертация изложена на 159 страницах машинописного текста и содержит 35 рисунков и 42 таблицы. Библиографический список состоит из 228 литературных источников, из которых 19 на русском и 209 на английском языках.

## Глава 1. Обзор литературы

### 1.1 Происхождение свободных легких цепей

Изучение свободных легких цепей (СЛЦ) иммуноглобулинов началось с середины XIX века - врачом и химиком Генри Бенс-Джонсом в 1845 году при изучении химических свойств мочи пациента с *mollities ossium* впервые была описана новая субстанция, выпадающая в осадок при добавлении азотной кислоты - «гидратированный деутоксид белка» [27,28]. Однако, только век спустя, с появлением более чувствительных иммуноэлектрофоретических методов, удалось определить точную химическую структуру белка Бенс-Джонса - Леонард Коргнольд и Розе Липари описали два варианта протеина, названные каппа ( $\kappa$ ) и лямбда ( $\lambda$ ) [29], а чуть позже Родни Портер [30] и Джеральд Эдельман [31] изучили химическое строение как тяжелых, так и легких цепей иммуноглобулинов, за что, в последствии, были удостоены Нобелевской премии [32]. С 1980-х годов начинается разработка методик для количественного определения СЛЦ в сыворотке крови и других биологических жидкостях [33–35]. Тогда же появляется разделение СЛЦ на «моноклональные» и «поликлональные» (рисунок 1). Под моноклональными СЛЦ (мСЛЦ) подразумевают легкую цепь одного типа (или каппа ( $\kappa$ ), или лямбда ( $\lambda$ )), которая продуцируется в значительно большем количестве патологическим клоном В-клеточной линии при плазмоклеточных дискразиях, лимфоплазматоме и других онкогематологических состояниях [36]. Помимо исследований мСЛЦ в аспекте злокачественных заболеваний крови, начинается активное изучение биологических и физиологических свойств поликлональных СЛЦ (пСЛЦ). СЛЦ называют поликлональными, когда оба типа цепей – и каппа, и лямбда продуцируются в некотором избытке различными популяциями В-лимфоцитов с сохранным, неаберрантным иммунофенотипом.

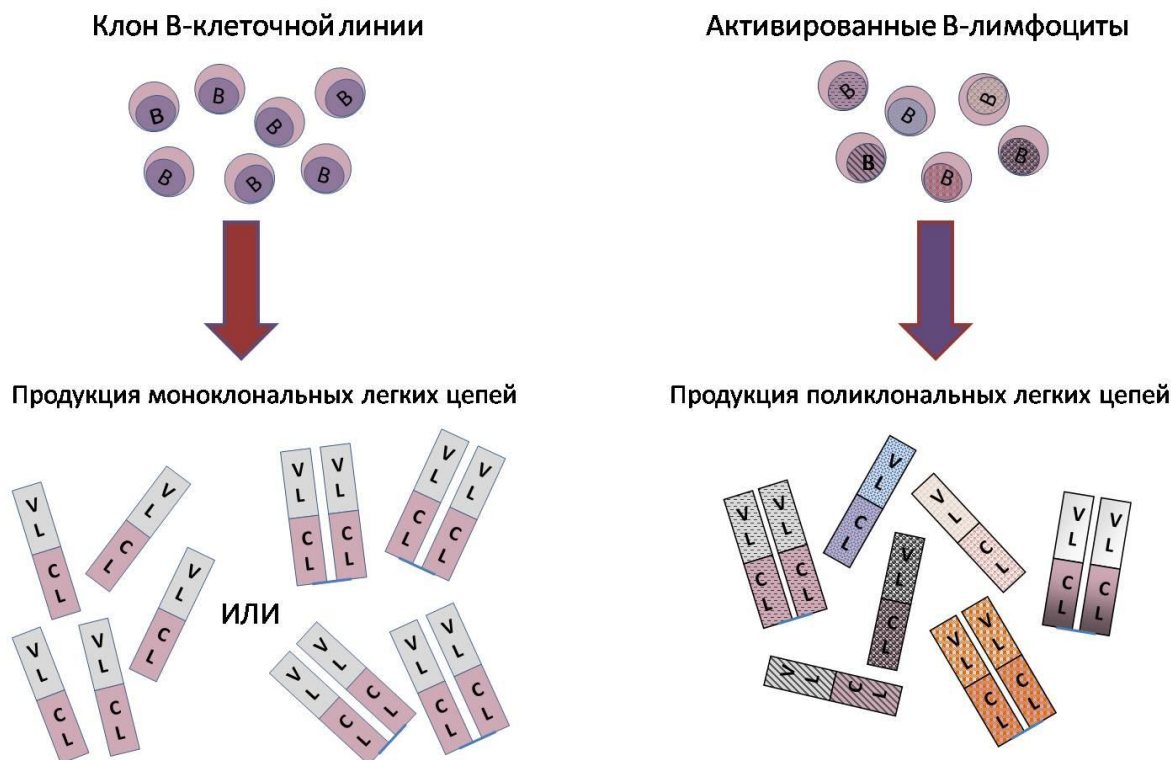


Рисунок 1 - Схема образования моноклональных и поликлональных свободных легких цепей

Примечание - VL – переменный домен легкой цепи; CL – константный домен легкой цепи

Синтез пСЛЦ может быть обусловлен физиологическим ответом иммунной системы на стимуляцию, например, при инфекции, при хроническом воспалении инфекционной и неинфекционной природы, нарушении метаболизма пСЛЦ [37]. Проводится изучение роли пСЛЦ при ряде аутоиммунных, инфекционных, злокачественных заболеваниях [38–41], однако, точность определения невысоких концентраций пСЛЦ остается низкой, так как используемые для определения концентрации легких цепей методики способны определять все легкие цепи, в том числе связанные с тяжелыми цепями, то есть входящие в состав молекулы иммуноглобулина (ИГ). Более точная диагностика становится возможной благодаря появлению методов выявления СЛЦ, таких как Freelite, основанных на иммунном взаимодействии высокоселективных антител со скрытым эпитопом -

участком легкой цепи, недоступном для связывания в целой молекуле ИГ [42]. Методика позволяет определять концентрацию СЛЦ не только в сыворотке, но и в моче, а также в спинномозговой жидкости, что способствует активному изучению роли пСЛЦ при различных заболеваниях – диффузных заболеваниях соединительной ткани, сердечно-сосудистой патологии, сахарном диабете, бронхиальной астме, рассеянном склерозе, онкологических и инфекционных процессах [43–50]. В недавнем прошлом были предложены другие лабораторные тесты для определения СЛЦ, например СЛЦ ELISA к и  $\lambda$ , Sebia (Франция), основанный на иммуноферментном методе [51,52], иммунотурбидиметрический анализ к и  $\lambda$  СЛЦ, Diazyme Laboratories (США) [53], N Latex FLC, Siemens BN (Германия) [54], Seralite, Sebia N, Abingdon Health (Франция) [55] и другие [56]. Каждый из них имеет особенности методики и проведения, что не дает возможности взаимозаменяемого использования [57,58]. В области онкогематологии, метод Freelite остается единственным валидированным для диагностики и контроля лечения моноклональных гаммапатий [59]. Большая доля заболеваний почек, как первичных, так и вторичных, имеют иммуноопосредованное происхождение, часто обусловлены активацией и дисрегуляцией иммунного ответа, однако, данные о роли пСЛЦ при этой группе нозологий ограничены единичными исследованиями. В данном обзоре представлены современные представления о физиологической роли СЛЦ, а также накопленные данные об их значении при заболеваниях крови, почек и других патологических состояниях, в том числе, об участии СЛЦ в формировании кардиоренального континуума.

## **1.2 Строение и метаболизм поликлональных свободных легких цепей иммуноглобулинов в физиологических условиях**

СЛЦ иммуноглобулинов являются самостоятельным продуктом зрелых представителей В-клеточной линии – В-лимфоцитов и плазматических

клеток, синтез легких и тяжелых цепей происходит по отдельности с последующим формированием полноценной молекулы ИГ в эндоплазматическом ретикулуме. Каждая В-клетка способна к синтезу либо СЛЦ каппа, либо СЛЦ лямбда, которые представляют собой белки с молекулярной массой 22 кДа и 45 кДа соответственно [33,34,60]. Стоит отметить, что аминокислотные последовательности СЛЦ не только кодируются в разных хромосомах (2 для СЛЦ каппа и 22 для СЛЦ лямбда), но их различия закодированы в генах эмбрионального типа [61]. Мономер СЛЦ состоит из переменного и константного фрагментов и состоит 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 СЛЦ [62,63]. Рееаранжировка гена СЛЦ каппа предшествует рееаранжировке СЛЦ лямбда, то есть если синтез гена СЛЦ каппа продуктивен, то перестройка локуса СЛЦ лямбда будет подавлена [64,65]. Около 60% синтезированных *de novo* СЛЦ участвуют в сборке полноценной молекулы ИГ, остальное же количество в свободной форме попадает в кровоток. Такое чрезмерное производство СЛЦ обеспечивает запас СЛЦ внутри клеток [66], контролирующий высвобождение относительно нерастворимых тяжелых цепей из рибосом и препятствующий образованию токсичных агрегатов тяжелых цепей [67,68].

Суточная продукция СЛЦ составляет 500-1000 мг в сутки [1,69]. Содержание СЛЦ в сыворотке крови определяется балансом между их синтезом В-клетками и выведением почками. В условиях нормальной продукции и сохранного почечного клиренса, СЛЦ с учетом их относительно небольшой молекулярной массы беспрепятственно фильтруются через гломерулярную базальную мембрану (ГБМ) клубочка [70,71], а затем подвергаются деградации до олигопептидов и аминокислот в лизосомах эпителия проксимальных канальцев. Активность этого транспорта

определяется возможностями мегалин-кубилиновой системы [72–74], способной к реабсорбции больших количеств СЛЦ (более 10-30 грамм/сутки) [69], поэтому в физиологических условиях в моче обнаруживают лишь небольшое количество СЛЦ – 10-30 мг/сутки [2,69]. При нарушении транспортной функции тубулоинтерстициальных клеток проксимального канальца происходит релокация основного катаболического пути СЛЦ из почек в ретикуло-эндотелиальную систему печени, не способную к такой высокой функциональной активности как мегалин-кубилиновый транспорт, что закономерно ведет к повышению концентрации СЛЦ в сыворотке [75]. Другой причиной повышения уровней СЛЦ является увеличение синтеза последних на фоне активации В-лимфоцитов [43,76].

### **1.3 Физиологические функции свободных легких цепей**

Избыточный синтез СЛЦ по отношению к тяжелым цепям иммуноглобулинов имеет свою биологическую функцию, упомянутую выше – предотвращение агрегации плохо растворимых, потенциально токсичных конгломератов из тяжелых цепей [67,68]. Помимо этого, а также очевидной роли структурного компонента полноценной молекулы иммуноглобулина, ряд классических экспериментальных работ продемонстрировали участие СЛЦ в иммунном ответе на разных этапах. Показано, что при аллергическом воспалении СЛЦ являются медиатором реакции гиперчувствительности [77,78]. На культуре тучных клеток мыши продемонстрирована их активация после взаимодействия мембранных белков с СЛЦ, что приводит к высвобождению ферментативных гранул и продукции лейкотриенов [79]. Также имеются экспериментальные доказательства того, что СЛЦ избирательно подавляют аутоиммунную агрессию, причем гены СЛЦ лямбда более эффективны как сайленсеры выработки аутореактивных В-клеточных антител, чем гены СЛЦ каппа – отчасти этим авторы объясняют большее количество генов, определяющих структуру СЛЦ лямбда у человека, чем у



других млекопитающих [80,81]. СЛЦ увеличивают выживаемость полиморфноядерных нейтрофилов за счет подавления активности каспазы-3, тем самым уменьшая их апоптотическое разрушение, что поддерживает нейтрофильный воспалительный ответ [82,83]. СЛЦ обладают самостоятельной ферментативной активностью - способны разрушать вазоактивный интестинальный пептид [84], принимать участие в анти-ангиогенезе [85]. Молекула СЛЦ лямбда, выделенная из сыворотки крови и мочи пациента с мембранопротролиферативным гломерулонефритом (ГН), в эксперименте *in vitro* оказывала воздействие на фактор H, приводя к изменению активности альтернативного пути системы комплемента [86].

Физиологические функции СЛЦ, в основном, касаются регуляции иммунологических процессов разных уровней. В дальнейшем, будут рассмотрены эффекты СЛЦ при патологических состояниях различной природы.

#### **1.4 Роль свободных легких цепей иммуноглобулинов при патологии**

Фактором, определяющим характер патологических эффектов СЛЦ, является их происхождение – являются ли они монотипическим продуктом патологического клона В-клеток с одинаковым аминокислотным составом и физико-химическими свойствами [87] или чрезмерная продукция СЛЦ обусловлена стимуляцией разнородных, неаберрантных по фенотипу В-клеток и/или снижением способности к выведению СЛЦ. В первом случае все СЛЦ абсолютно идентичны по составу и их называют «моноклональными», во втором – присутствуют оба изотипа СЛЦ и такие СЛЦ определяют как «поликлональные» (рисунок 1).

#### **1.4.1 Участие моноклональных свободных легких цепей в развитии моноклональных гаммапатий**

Патологический клон В-клеточной линии по своей сути является опухолевой клеткой и продуцирует дефектные иммуноглобулины и/или мСЛЦ. Именно такой патологический клон был причиной моноклонального белка, найденного Генри Бенс-Джонсом в моче пациента множественной миеломой (ММ). В настоящее время, в спектр моноклональных гаммапатий, помимо ММ, входит большое количество состояний, разнообразных по своим клиническим проявлениям - тлеющая миелома, моноклональная гаммапатия неопределенного значения (МГНЗ) и другие [88]. Клиническая картина моноклональной гаммапатии (МГ) зависит от количества продуцируемого патологического белка, а также его физико-химических свойств – к примеру, специфические проявления макроглобулинемии Вальденстрема (лимфоплазмочитарная лимфома) – синдром гипервязкости, развитие холодовой агглютинации и другие обусловлены характером М-белка – пентамера иммуноглобулина М [89], в то время как МГНЗ не имеет клинических проявлений и не требует назначения специфической терапии, а только лишь наблюдения [90].

#### **1.4.2 Роль моноклональных свободных легких цепей в развитии поражения органов при моноклональных гаммапатиях**

Избыточная продукция мСЛЦ и их измененные свойства определяют развитие патологического воздействия на уровне всех тканей организма [17]. В настоящее время группа заболеваний, обусловленная наличием небольшого по размеру, но все же обладающего патологическим фенотипом и способностью к продукции моноклонального протеина клона, объединена в понятие моноклональной гаммапатии клинического значения [91]. Патологическое воздействие моноклонального протеина описано в отношении сердца, периферической нервной системы, печени, кожи, однако наиболее изучено патологическое влияние мСЛЦ на структуры почки в рамках моноклональной гаммапатии ренального значения (МГРЗ), которая

ассоциирована не только с неблагоприятным почечным прогнозом, но и с худшей общей выживаемостью [92–97]. Данное состояние определяется продукцией нефротоксичного моноклонального белка (который может быть представлен только мСЛЦ), продуцируемого патологическим клоном В-лимфоцитов малого (с точки зрения онкогематологии) размера [98,99], оказывающего свое вредоносное воздействие на уровне всех структурных компартментов органа. По всей вероятности, механизмы повреждения мСЛЦ различных органов имеют общие черты, однако, наиболее изученным является воздействие мСЛЦ на почечную ткань, так как рутинная морфологическая диагностика с помощью прижизненных биопсий позволяет оценить роль мСЛЦ не только в экспериментальных исследованиях, но и в клинической практике.

#### **1.4.2.1 Механизмы воздействия моноклональных свободных легких цепей на почечную паренхиму**

В начале XXI века было предложено разделить мСЛЦ в зависимости от локализации поражения почечного компартмента – определяющие поражение тубулоинтерстиция («tubulopathic») и мСЛЦ токсичные в отношении структур клубочка («glomerulopathic») [4]. Поражение тубулоинтерстиция может быть реализовано на уровне как проксимального канальца, так и дистального. Последнее обусловлено взаимодействием мСЛЦ с белком Тамма-Хорсфалла с развитием цилиндровой нефропатии – классического проявления множественной миеломы [100–104]. Поражение проксимального канальца более разнообразно. С учетом основного пути катаболизма СЛЦ именно в этой области – высокоафинному связыванию СЛЦ мегалин-кубилиновым комплексом, мСЛЦ способны активировать различные сигнальные пути, в основном, ведущие к развитию воспалительной реакции и атрофии клеток ТИ, а также участвующие в эпителиально-мезенхимальном переходе [7]. Целесообразно более детально рассмотреть данные молекулярные механизмы, так как представляется

логичным, что они могут быть идентичными и для мСЛЦ, и для пСЛЦ в отношении индукции и прогрессии фиброза и атрофии почечных структур.

Большое количество мСЛЦ, синтезируемые патологическим клоном плазматических клеток, свободно фильтруются из капилляров клубочка через ГБМ, а затем в проксимальном канальце с помощью мегалин-кубилиновой транспортной системы попадают внутрь эпителиальной тубулярной клетки, вызывая подавление экспрессии Na-K-АТФазы и снижение клеточной активности с последующим развитием апоптоза. Показано, что константный участок мСЛЦ способен к окислению воды до пероксида водорода, который в свою очередь, являясь внутриклеточным мессенджером, увеличивает активность NF-κB и вызывает синтез провоспалительных цитокинов - интерлейкина-6, интерлейкина-8 и MCP-1 [19]. Также к увеличению продукции пероксида водорода приводит активация c-Src – не рецепторной, восстановительно-окислительной тирозинкиназы [18,105]. Помимо NF-κB, в активации сигнальных путей, приводящих к увеличению синтеза провоспалительных цитокинов, известно участие митоген-активируемых протеинкиназ (МАРК) [21,106]. мСЛЦ регулируют сигнальный путь STAT-1-зависимого высвобождения группы белков, отвечающих за клеточный цикл путем изменения хроматина HMGB1 (high-mobility group protein B1) [22]. При этом мСЛЦ выступают в качестве лиганда для Toll-подобных рецепторов 2 и 4 типов, влияющих на выработку цитокинов и хемокинов. В результате активации каскада провоспалительных механизмов, запускаемых воздействием мСЛЦ, в клетках проксимальных канальцев развивается эпителиально-мезенхимальный переход, ведущий к воспалительным, а затем и фибропластическим изменениям почечной паренхимы.

мСЛЦ, более токсичные в отношении структур клубочка, путем медиации различных провоспалительных путей, способны к повреждению практически всех резидентных клеток, однако, наиболее часто и хорошо изучены молекулярные механизмы взаимодействия мСЛЦ с мезангиальными клетками (МК) [6,107,108]. мСЛЦ, взаимодействующие с мезангиоцитами, в

зависимости от типа патологических изменений делят на амилоидогенные и мСЛЦ со склонностью к развитию болезни отложений легких цепей (БОЛЦ). Амилоидогенные мСЛЦ после попадания в МК, подвергаются катаболизму в лизосомах, тогда как мСЛЦ-предшественники БОЛЦ – в эндосомах. Амилоидогенные мСЛЦ активируют МК с изменением ее фенотипа на макрофагальный, другой тип мСЛЦ определяет приобретение МК свойств миофибробласта [107]. Несмотря на то, что фенотипическая перестройка мезангиоцита при воздействии мСЛЦ почти два десятилетия назад [108], ее пусковой фактор по-прежнему остается не до конца изученным [109]. Оба фенотипа мСЛЦ инициируют внутриклеточную передачу сигналов с миграцией белка c-fos и NF-κB в ядро, что приводит к транскрипции MCP-1 и фактора роста тромбоцитов PDGF-B (Platelet derived growth factor-B), который, делает поверхность МК гофрированной, таким образом увеличивая поверхность клеточной мембраны, и способствует ранней пролиферации МК, более выраженной при БОЛЦ. Также, в большей степени при БОЛЦ, увеличивается продукция TGF-β, что вызывает делецию МК на более поздних стадиях заболевания и увеличивает продукцию экстрацеллюлярного матрикса (ЭЦМ). Различия в развитии двух типов воздействия мСЛЦ также заключаются в противоположной регуляции экспрессии металломатриксной протеиназы-7 (MMP-7), которая расщепляет тенасцин – гликопротеин внеклеточного матрикса. В присутствии амилоидогенных мСЛЦ выработка TGF-β не увеличивается, в отличие от экспрессии MMP-7, что приводит к разрушению ЭЦМ, который в дальнейшем заменяется амилоидными фибриллами [109].

Продолжение исследований в этой сфере привело к недавнему обнаружению роли трансмембранного рецептора SORL1 (Sortilin-Related Receptor 1), участвующего во взаимодействии мСЛЦ и мезангиоцита [6]. В данной работе в эксперименте на культуре МК было показано антиоксидантное действие эпигаллокатехин-3-галлата. По мнению авторов, данная молекула предотвращает передачу сигнала из цитоплазмы к ядру

после взаимодействия МК и мСЛЦ, что приводит к уменьшению образования амилоидных структур.

Подоциты в некоторых случаях также подвергаются взаимодействию с мСЛЦ [14,110–112]. С учетом чрезвычайной редкости данного поражения, точные механизмы повреждения висцеральных эпителиоцитов остаются неизвестными, однако, не исключено, что столь редкое выявление мСЛЦ в этих клетках обусловлено несовершенством диагностических методик - формирование плотных кристаллических структур с труднодоступными для связывания эпитопами препятствует детекции мСЛЦ [113].

#### **1.4.2.2 Механизмы воздействия моноклональных свободных легких цепей на миокард**

Возможности крупномасштабных клинических исследований изучения механизмов воздействия мСЛЦ на миокард, основанных на морфологической диагностике, ограничены сложностью и периоперационными рисками эндомиокардиальной биопсии [114,115]. В актуальных клинических рекомендациях по диагностике AL-амилоидоза при системном поражении предпочтение морфологического исследования отдается другим вовлеченным органам [116]. Представлены данные о том, что при развитии AL-амилоидоза, миокардиальная ткань подвергается атрофии под воздействием сдавления увеличивающимся объемом амилоидных фибрилл, располагающихся в стенках сосудов, а затем – в интерстиции, приводя к потере нормально функционирующего миокарда [117]. Механизмы повреждения миокарда и прогрессирования кардиосклероза, в целом, аналогичны развитию фибропластическим процессам в почечной паренхиме. В эксперименте продемонстрировано увеличение количества продуктов перекисного окисления и активация чувствительной к окислительно-восстановительному потенциалу гемоксигеназы-1 под воздействием амилоидогенных СЛЦ, а также показано нарушение сократительной способности и релаксации кардиомиоцитов [118]. Амилоидогенные СЛЦ активируют сигнальный путь митоген-активируемой протеинкиназы (МАРК)

p38 $\alpha$ , участвующий в регуляции апоптоза клеток [119]. Одним из важных механизмов развития повреждения миокарда, ассоциированного с воздействием СЛЦ, является дисфункция лизосом и нарушение аутофагии [120]. В эксперименте было показано, что инфузия амилоидных мСЛЦ мышам приводила к изолированному развитию диастолической дисфункции [121]. В немногочисленных исследованиях, целью которых была морфологическая диагностика причин диастолической дисфункции, ведущими морфологическими паттернами являются миокардиальный фиброз, гипертрофия кардиомиоцитов, воспалительные изменения (более выраженные с увеличением возраста и при наличии почечной дисфункции) и инфильтрация миокарда амилоидными массами [122].

## **1.5 Роль поликлональных свободных легких цепей иммуноглобулинов при патологии**

пСЛЦ в настоящее время используются в диагностике и определении прогноза различных заболеваний - аутоиммунных и инфекционных патологических процессов, сердечно-сосудистой патологии и т.д. Наиболее широкое распространение пСЛЦ как биомаркер получили в области ревматологических заболеваний, так как в подавляющем большинстве заболеваний активация В-лимфоцитов является одним из основных звеньев аутоиммунного повреждения. Несмотря на значимый вклад аутоиммунной агрессии в развитие гломерулярных болезней, исследования в этой области единичны.

### **1.5.1 Поликлональные свободные легкие цепи иммуноглобулинов при аутоиммунных заболеваниях**

Как продемонстрировано в крупном исследовании PRECISESADS (Molecular Reclassification to Find Clinically Useful Biomarkers for Systemic Autoimmune Diseases), различные аутоиммунные заболевания сопровождаются увеличением активности В-лимфоцитов, что является

ведущим звеном патогенеза многих аутоиммунных заболеваний. Активация В-лимфоцитов, в свою очередь, приводит к увеличению поликлонального синтеза как полноценных молекул иммуноглобулинов, так и обеих легких цепей [123]. В течение последнего десятилетия определена роль пСЛЦ как маркера активности различных аутоиммунных и хронических воспалительных заболеваний [124–126], а также как прогностического фактора, определяющего потенциальную эффективность терапии и даже общую выживаемость. Повышение уровня пСЛЦ описано при системной красной волчанке (СКВ) и способно предвосхищать обострение заболевания, не уступая в этом отношении более традиционным маркерам, таким как С3-компонент комплемента [127]. Крупномасштабное исследование китайских исследователей продемонстрировало роль пСЛЦ не только как доклинического маркера активности ревматоидного артрита, но и как фактора, определяющего более высокую смертность [8]. При синдроме Шегрена пСЛЦ также взаимосвязаны с клинической активностью заболевания и могут быть маркером эффективности патогенетического лечения (по сравнению с полноценными молекулами иммуноглобулинов, что обусловлено более быстрым клиренсом белков с более низкой молекулярной массой) [128,129]. При системной склеродермии, в патогенезе которого активность В-клеточного звена иммунитета играет важную роль, повышение пСЛЦ, в большей степени СЛЦ каппа коррелирует с индексами активности заболевания [130,131], а также выраженностью висцерального повреждения – у пациентов с системной склеродермией и развитием рестриктивного поражения легочной ткани уровень СЛЦ каппа был значимо выше, чем у пациентов с изолированным поражением кожи [132]. Более высокие уровни пСЛЦ каппа выявляются у пациентов с активным течением иммуноглобулин G4-ассоциированной болезни с полиогранным поражением [133]. Полученные данные могли бы быть обусловлены более низкой рСКФ у пациентов с тяжелым поражением в том числе обусловленным ретроперитонеальным фиброзом, однако авторы исследования включили в



анализ только пациентов с  $\text{pСКФ} > 60$  мл/мин/1.73м<sup>2</sup>. Повышение уровня СЛЦ каппа более 33,42 мг/л и СЛЦ лямбда более 29,55 мг/л продемонстрировало надежную предиктивную способность в отношении вовлечения почек с площадью под кривой 0.78 и 0.72 соответственно.

Наряду с олигоклональными иммуноглобулинами, пСЛЦ, в большей степени пСЛЦ каппа, определяемые в спинномозговой жидкости, нашли применение в качестве диагностического критерия рассеянного склероза [134]. Показано, что уровень этих молекул может играть определяющую роль в диагностике клинически изолированного синдрома - первого эпизода неврологического дефицита, при котором уровень олигоклональных иммуноглобулинов не всегда имеет достаточную диагностическую пользу [46,135–137].

### **1.5.2 Поликлональные свободные легкие цепи иммуноглобулинов при заболеваниях почек**

Традиционно, повышение уровня пСЛЦ в сыворотке у пациентов с ХБП связывали снижением скорости их почечного клиренса, что было продемонстрировано во флагманском исследовании метаболизма пСЛЦ С. Hutchinson и соавторами в 2008 году, когда метод количественного определения СЛЦ Freelite получил свое признание [24]. В исследовании около 700 пациентов с ХБП различной степени выраженности, в том числе, получающих ЗПТ, было показано постепенное повышение уровня пСЛЦ по мере снижения  $\text{pСКФ}$ , определенной по методу Кокрофта-Гольта. Этиологическими факторами почечной дисфункции были различные по этиологии и патогенезу заболевания: недиабетические гломерулопатии, диабетическая нефропатия, ишемическая/реноваскулярная нефропатии, мочекаменная болезнь, хронический пиелонефрит, наследственные нефропатии, а также неverified гематурия и протеинурия, рак почки и др. Несмотря на разнородную этиологическую принадлежность ХБП, были получены статистически достоверные взаимосвязи со всеми маркерами почечной дисфункции. Более убедительные корреляции были

продемонстрированы также с цистатином С, что авторы объясняют более близкой молекулярной массой последнего (13,3 кДа) с пСЛЦ (22 для мономера и 45 кДа для димерной молекулы), чем с креатинином (0,11 кДа). Помимо повышения уровня обеих пСЛЦ, по мере снижения рСКФ отмечали нарастание соотношения СЛЦ каппа/СЛЦ лямбда, что привело к предложению других референсных интервалов для пациентов с дисфункцией почек (0,37-3,1 вместо 0,26-1,65). У пациентов с преддиализной стадией ХБП уровень пСЛЦ превышал референсные значения в 5 раз. В условиях развития гломерулярного и тубулоинтерстициального фиброза, значимо повышенные концентрации пСЛЦ воздействуют на оставшуюся массу функционирующей почечной ткани. В серии экспериментальных работ продемонстрировано участие пСЛЦ в регуляции функции нейтрофилов, что может быть предрасполагающим фактором развития бактериальных инфекций у данной группы пациентов и позволяет рассматривать их в качестве уремического токсина [82,83,138]. Исследователи из клиники Мейо провели мета-анализ, основанный на нескольких проспективных исследованиях, изучавших достижение неблагоприятных исходов – смерти от всех причин и прогрессирование ХБП до начала ЗПТ любым из методов [139]. Во всех использованных для мета-анализа исследованиях, уровень пСЛЦ сыворотки крови определяли методом Freelite, и изучали концентрации обеих пСЛЦ либо в сочетании, либо по отдельности [140–144]. После исключения пациентов с МГ и пациентов, получавших ЗПТ, удалось провести анализ общей и почечной выживаемости для 3815 пациентов. В регрессионном анализе Кокса, суммарный уровень пСЛЦ выше 43,3 мг/л был ассоциирован с увеличением частоты смерти от всех причин. В мультивариантном анализе превышение концентрации пСЛЦ выше указанного уровня, увеличивало риск смерти почти в 1,5 раза (hazard ratio 1,45 (95% CI, 1,14-1,85;  $p < 0,001$ ). Почечную выживаемость удалось оценить в группе из 2084 пациентов, мультивариантный анализ продемонстрировал увеличение риска развития

терминальной почечной недостаточности при уровне пСЛЦ более 43,3 мг/л более чем в 3 раза (hazard ratio 3,25 (95% CI, 1,32-7,99; p=0,01).

Основным сайтом метаболизма в почках пСЛЦ является тубулоинтерстициальный компартмент, повреждение которого и определяет выраженность почечной дисфункции и почечный прогноз вне зависимости от исходного этиологического фактора повреждения [145–148]. Ведущим механизмом формирования склероза почечной паренхимы является эпителиально-мезенхимальный переход, реализуемый под воздействием различных провоспалительных факторов - TGF $\beta$ -1 (трансформирующий фактор роста бета-1), интерлейкина-1, ангиотензина 2 и других [20,149–157]. При любом повреждающем факторе – воспалении или ишемии почечных структур, протеинурии, гипергликемии возникает увеличение синтеза этих провоспалительных молекул клетками как самой почечной паренхимы, как и рекрутированными воспалительными клетками [158–165]. На примере мСЛЦ показано, что воздействие этих молекул на проксимальный каналец, после свободной фильтрации в клубочке, может потенцировать развитие эпителиально-мезенхимального перехода [166]. Исследование аналогичного воздействия пСЛЦ подробно изучена в работе К. Vasnayaке и соавт. [7]. В данной работе свойства пСЛЦ были изучены на клеточной линии РТЕС (Proximal tubule epithelial cells) и на морфологическом материале нативных биоптатов почки пациентов с ишемической и гипертонической нефропатией. Прямого повреждающего воздействия пСЛЦ на структуры клубочков и РТЕС продемонстрировать в эксперименте не удалось, однако, была показана ко-локализация пСЛЦ и уромодулина в дистальных канальцах, что позволило сделать заключение о повреждающем потенциале пСЛЦ как участника формирования цилиндров. Исследование локализации депозитов пСЛЦ у пациентов с протеинурией различной этиологии продемонстрировало взаимосвязь между интенсивностью окрашивания при иммунофлюоресцентном и иммуногистохимическом исследованиях и выраженностью тубулоинтерстициального повреждения, как острого, так и

хронического [27]. В описанных работах авторы либо исключали из анализа пациентов с гломерулярными заболеваниями иммунного происхождения, либо исследовали совокупность болезней, титр пСЛЦ при которых может быть повышен не только за счет активности гломерулярной болезни. В исследовании М. Rocchetti и соавт. проводили попытку оценить взаимосвязь пСЛЦ с выраженностью морфологических изменений в группе пациентов с иммуноглобулин А нефропатией (IgAN) [23]. Методом масс-спектрометрии выявлена взаимосвязь более высоких уровней СЛЦ каппа в моче с более низкой рСКФ и более высокой суточной протеинурией. Что касается морфологических данных, более низкий уровень пСЛЦ каппа в моче определяли при более выраженных морфологических изменениях по Оксфордской классификации IgAN – более выраженной мезангиальной и эндокапиллярной гиперклеточностью, сегментарным гломерулосклерозом, фиброзом и атрофией тубулоинтерстиция. Более того, низкий уровень пСЛЦ каппа в моче продемонстрировал прогностическую ценность в отношении неблагоприятного почечного прогноза и ответа на терапию. Авторы отмечают, что при МПГН различной этиологии уровень пСЛЦ каппа в моче, напротив, был более высоким, что позволяет оценивать снижение концентрации этой молекулы в моче пациентов с IgAN как специфическое именно в отношении данной нозологии.

### **1.5.3 Поликлональные свободные легкие цепи иммуноглобулинов как предиктор прогноза при сердечно-сосудистых заболеваниях и прогноза жизни**

После получения данных о роли пСЛЦ в отношении почечного и общего прогноза выживаемости для пациентов с ХБП, появились данные о роли пСЛЦ как биомаркера при сердечно-сосудистой патологии [167–170]. Так, в проспективном исследовании С. Jackson и соавт. более 600 пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями в течение трех лет наблюдения наибольшее количество неблагоприятных исходов (смерти от всех причин, госпитализации по поводу декомпенсации сердечной недостаточности (СН))

произошло в подгруппе пациентов с наиболее высокими значениями суммы пСЛЦ. Также продемонстрировано однонаправленное действие пСЛЦ и других, более традиционных маркеров СН – мозгового натрийуретического пептида и высокоспецифичного С-реактивного белка (СРБ). Повышение пСЛЦ у пациентов с СН авторы трактуют как проявление низкоактивного воспалительного процесса, обусловленного общей активацией иммунной системы, в пользу чего свидетельствуют и другие комплементарно повышающиеся при СН воспалительные маркеры, к примеру, сывороточный растворимый супрессор туморогенеза-2 (ST2) [171]. Нельзя не отметить, что у пациентов с наиболее высокими уровнями пСЛЦ регистрировалась наименьшая рСКФ, что подтверждает наличие кардиоренальных взаимодействий при сердечно-сосудистых заболеваниях (ССЗ). Однако, даже при незначительном повышении пСЛЦ, смертность выше чем в группе пациентов с уровнем пСЛЦ, не превышающем референтные значения. Авторы предлагают использовать как однократное определение пСЛЦ - как маркера неблагоприятного прогноза течения СН с целью интенсификации терапии в данной когорте пациентов, так и многократную оценку уровня пСЛЦ для определения эффективности проводимого лечения. Итальянские исследователи изучили уровень пСЛЦ и их соотношения у пациентов с ишемической болезнью сердца и получили данные о различных исходах ремоделирования миокарда после перенесенного инфаркта миокарда (ИМ) без подъема сегмента ST [168]. У пациентов с соотношением пСЛЦ каппа/пСЛЦ лямбда  $>0,63$  процент восстановления фракции выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ) через 12 месяцев был достоверно выше ( $p=0,016$ ), т.о. относительный риск отсутствия положительной динамики ФВ при соотношении менее или равном  $0,63$  был в 10 раз выше [1,8-55,6]. Показано, что уровни пСЛЦ повышены при фибрилляции предсердий, вирусном миокардите и других сердечно-сосудистых заболеваниях [170,172].

Исследователи клиники Мейо провели крупномасштабное исследование взаимосвязи уровня пСЛЦ и смертности в общей популяции,

включавшее в себя обследование более 15 тысяч человек старше 50 лет, не имевших МГ [173]. Было показано, что у пациентов с суммарным уровнем пСЛЦ более или равным 47,2 мг/л (т.е. даже незначительно превышающим референсные значения) риск смерти увеличивается в 4,38 [4,08-4,70] раз. Риск смерти от ССЗ у пациентов с повышенным уровнем пСЛЦ превышал таковой у пациентов с низкими значениями пСЛЦ в два раза, что авторы трактуют как реализацию взаимосвязи между системным воспалением и атеросклерозом. Другой возможной причиной найденных взаимосвязей является то, что повышение пСЛЦ можно рассматривать как результат «старения» иммунной системы с последующей более высокой восприимчивостью к злокачественным новообразованиям, инфекциям и аутоиммунным реакциям [174].

Повышение уровня пСЛЦ описано и при остром коронарном синдроме [175]. Концентрация пСЛЦ при ИМ без подъема сегмента ST постепенно нарастает к 30 дню после перенесенного коронарного события, отличаясь от уровня высокочувствительного СРБ, который снижается после 7 дня. В многовариантном регрессионном анализе показано, что базальный уровень пСЛЦ не был предиктором смерти, повторной госпитализации с острым коронарным синдромом, возникновения СН или усугубления СН, потребовавшей госпитализации, однако, достоверно предсказывал потребность в повторном чрескожном коронарном вмешательстве. Исследователи из Китая продемонстрировали роль пСЛЦ как независимого предиктора смертности у пациентов после перенесенного кардиохирургического вмешательства, осложненного ОПП, причем повышение пСЛЦ  $\geq 43,3$  мг/л, независимо от других предикторов, увеличивало риск 90-дневной смертности в 5,95 раз [176].

## Глава 2. Материалы и методы

### 2.1 Дизайн исследования

Настоящее ретроспективное обсервационное исследование было выполнено на базе I, II и III нефрологических отделений клиники НИИ Нефрологии НКИЦ, лаборатории клинической иммунологии и морфологии, отделения лабораторной диагностики, отделения функциональной диагностики №3 ПСПБГМУ имени академика И.П.Павлова. Исследование было одобрено этическим комитетом ПСПБГМУ имени академика И.П.Павлова (Протокол 02/21 от 15.02.2021 года).

В исследование были включены 124 пациента, обследованные в клинике НИИ Нефрологии НКИЦ в период с 2015 по 2019 гг.

#### **Критерии включения:**

1. Добровольное информированное согласие на участие в исследовании;
2. Возраст старше 18 лет;
3. Морфологически подтвержденный диагноз гломерулопатии.

#### **Критерии исключения:**

1. Верифицированные злокачественные новообразования;
2. Текущее острое повреждение почек;
3. ХБП С5;
4. Сахарный диабет;
5. Острое заболевание воспалительного характера в течение последних трех месяцев;
6. Наличие вирусного гепатита В или С;
7. Наличие ВИЧ-инфекции;
8. Признаки цилиндровой нефропатии у пациентов в группе AL-амилоидоза по данным биопсии почки;
9. Системная красная волчанка;

10. Хроническая обструктивная болезнь легких;
11. Бронхиальная астма;
12. Сердечная недостаточность III-IV функционального класса по классификации NYHA (New York Heart Association);
13. Наличие тяжелых клапанных пороков сердца.

Для решения поставленных задач был сформирован следующий дизайн исследования, представленный на рисунке 2.



Рисунок 2 - Дизайн исследования

Примечание - СЛЦ - свободные легкие цепи, Ds - диагноз, ГП – гломерулопатия



## **2.2 Характеристика участников исследования и методы клинико-лабораторного и инструментального обследования**

Обследованы 124 пациента, из них 64 мужчины и 60 женщин. Медиана возраста составила 54 года (интерквартильный размах 38 – 61 лет). Период наблюдения составил 2 года.

У всех пациентов после подписания добровольного информированного согласия производили сбор жалоб, анамнеза заболевания и жизни, физикальное обследование, использовали методы лабораторной и инструментальной диагностики. В частности, выполняли биохимический (концентрация в сыворотке крови общего белка, альбумина, креатинина, мочевины, глюкозы, билирубина, аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспартатаминотрансферазы (АСТ), общего холестерина, основных электролитов, С-реактивного белка, ферритина, фибриногена) и клинический анализ крови с определением лейкоцитарной формулы и СОЭ, общий анализ мочи с биохимическим исследованием и микроскопией осадка, электролитного состава мочи, суточной протеинурии. Определяли в сыворотке крови уровень С3 и С4 компонентов комплемента. Проводили инструментальную диагностику состояния сердечно-сосудистой системы – измерение артериального давления, 12-канальную электрокардиографию, трансторакальную эхокардиографию.

Все лабораторные исследования проводились на базе лаборатории клинической диагностики (лаборатории клинической биохимии, лаборатории клинической экспресс - диагностики №2, лаборатории общеклинических исследований и лаборатории клинической иммунологии и молекулярной диагностики). Измерение артериального давления производили в соответствии с общепринятыми правилами, электрокардиографию в 12 отведениях и эхокардиографическое исследование проводили в условиях отделения функциональной диагностики №3.

Забор биоматериала для лабораторных исследований производился непосредственно в день исследования, натощак. Концентрации АЛТ и АСТ определяли методом кинетического анализа на анализаторе AU-680 («BeckmanCoulter», США), концентрацию общего белка крови определяли колориметрическим биуретовым методом наборами «Витал Диагностикс» (РФ), концентрацию альбумина сыворотки определяли колориметрическим фотометрическим методом с бромкрезоловым зеленым наборами «BeckmanCoulter», (США), концентрацию общего холестерина определяли колориметрическим ферментативным методом наборами «BeckmanCoulter», (США). Определение концентрации креатинина для расчета СКФ проводили модифицированным методом Яффе кинетическим методом с пикриновой кислотой (реактивы фирмы «BeckmanCoulter», США). Значения калибратора прослеживаются по методу IDMS (Isotope dilution mass spectrometry) с использованием стандартного референсного материала (SRM914a) 967NI национального института стандартов и технологий NIST (National Institute of Standards and Technology, США). Все биохимические показатели, за исключением АЛТ и АСТ оценивали на анализаторе «DxC 700 AU» («BeckmanCoulter», США). Уровень фибриногена определяли методом оптического обнаружения при изменении мутности реакционной смеси во время коагуляции на анализаторе «SYSMEX SA», Япония. Концентрацию белка в моче определяли методом с пирогаллоловым красным «Витал Диагностикс» (РФ) на анализаторе «DxC 700 AU» («BeckmanCoulter», США). Кислотность мочи оценивали рН-полосками (ООО «Биосенсор АН», РФ). Концентрацию основных электролитов сыворотки и мочи (натрий, калий, кальций, хлор, неорганический фосфат) определяли ионселективным методом на анализаторе «AU-680» («BeckmanCoulter», США), калибраторы, реактивы и контроли производства «BeckmanCoulter», США. Концентрацию мочевины сыворотки и мочи определяли ферментативным методом на анализаторе «AU-680» («BeckmanCoulter», США). Концентрации компонентов комплемента и ферритина определяли методом

иммунонефелометрии наборами «BeckmanCoulter», США, на анализаторе «IMMAGE® 800» («BeckmanCoulter», США). По полученным значениям креатинина в сыворотке крови рассчитывали скорость клубочковой фильтрации по формуле СКД-ЕРІ 2021[177].

Количественно концентрацию СЛЦ сыворотки крови определяли нефелометрическим методом Freelite на иммунохимическом анализаторе «IMMAGE® 800» («BeckmanCoulter», США). Принцип метода сводится к следующим манипуляциям. Частицы полистирольного латекса покрывают поликлональными анти-каппа и анти-лямбда СЛЦ-антителами (АТ), полученными от овец, иммунизированных поликлональным препаратом СЛЦ, выделенным из образцов мочи человека. Антисыворотки затем абсорбируют интактными иммуноглобулинами и подвергают аффинной очистке с усилением реакции добавлением полиэтиленгликоля. Специфические АТ реагента, связанные с частицами полистирола, при соединении с антигенами (АГ) образца пациента образуют нерастворимые соединения, представленные иммунными комплексами. Наличие нерастворимых комплексов АГ-АТ определяют по изменению цвета и интенсивности окраски раствора. Количество комплексов АГ-АТ определяли нефелометрическим методом путем сравнения с калибраторами известной концентрации.

Общепризнанными референсными значениями СЛЦ в сыворотке крови методом Freelite («BindingSite», Великобритания) являются 3,3–19,4 мг/л и 5,7–26,3 мг/л для СЛЦ каппа и СЛЦ лямбда соответственно [178].

Трансторакальную эхокардиографию проводили в стандартных эхокардиографических позициях на ультразвуковом аппарате «Vivid 7 pro» («General Electrics», США) в соответствии с клиническими рекомендациями в отделении функциональной диагностики №3 (заведующая отделением, к.м.н. Боровская Е.А.) Диастолическую дисфункцию (ДД) ЛЖ верифицировали в соответствии с положениями рекомендаций Американского

эхокардиографического общества и Европейской ассоциации по сердечно-сосудистой визуализации 2016 года [179–181].

Морфологическое исследование биоптата проводили в период клинической активности заболевания. На момент биопсии 76 пациентов (61%) – нефропротективную терапию препаратами из групп ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента (иАПФ) или блокаторов рецепторов ангиотензина II (БРА), 56 пациентов (47%) – гиполипидемическую терапию статинами, 37 пациентов (30%) – гастропротективную терапию H<sub>2</sub>-гистаминоблокаторами, 63 пациента (51%) – терапию петлевыми диуретиками.

На момент проведения биопсии почки ведущим клиническим синдромом были: нефротический – у 53,2% пациентов, хронический нефритический – у 26,6% пациентов, быстро прогрессирующий нефритический – у 10,5% пациентов. Изолированная протеинурия, требовавшая проведения морфологической верификации диагноза, выявлена у 9,7% пациентов.

Распределение пациентов в зависимости от нозологической формы гломерулярной патологии представлено на рисунке 3.

Проводили анализ следующих клинических данных:

- уровней систолического артериального давления (САД) и диастолического артериального давления (ДАД);

- числа эритроцитов, лейкоцитов и тромбоцитов, скорости оседания эритроцитов (СОЭ), концентрации в сыворотке крови гемоглобина (Hb), аланинаминотрансферазы, аспартатаминотрансферазы, общего билирубина, лактатдегидрогеназы (ЛДГ), общего белка, альбумина, общего холестерина, СРБ фибриногена, ферритина, С3 и С4 компонентов комплемента;

- основных показателей анализа мочи: удельного веса, рН, протеинурии, показателей микроскопии и биохимического анализа мочи;

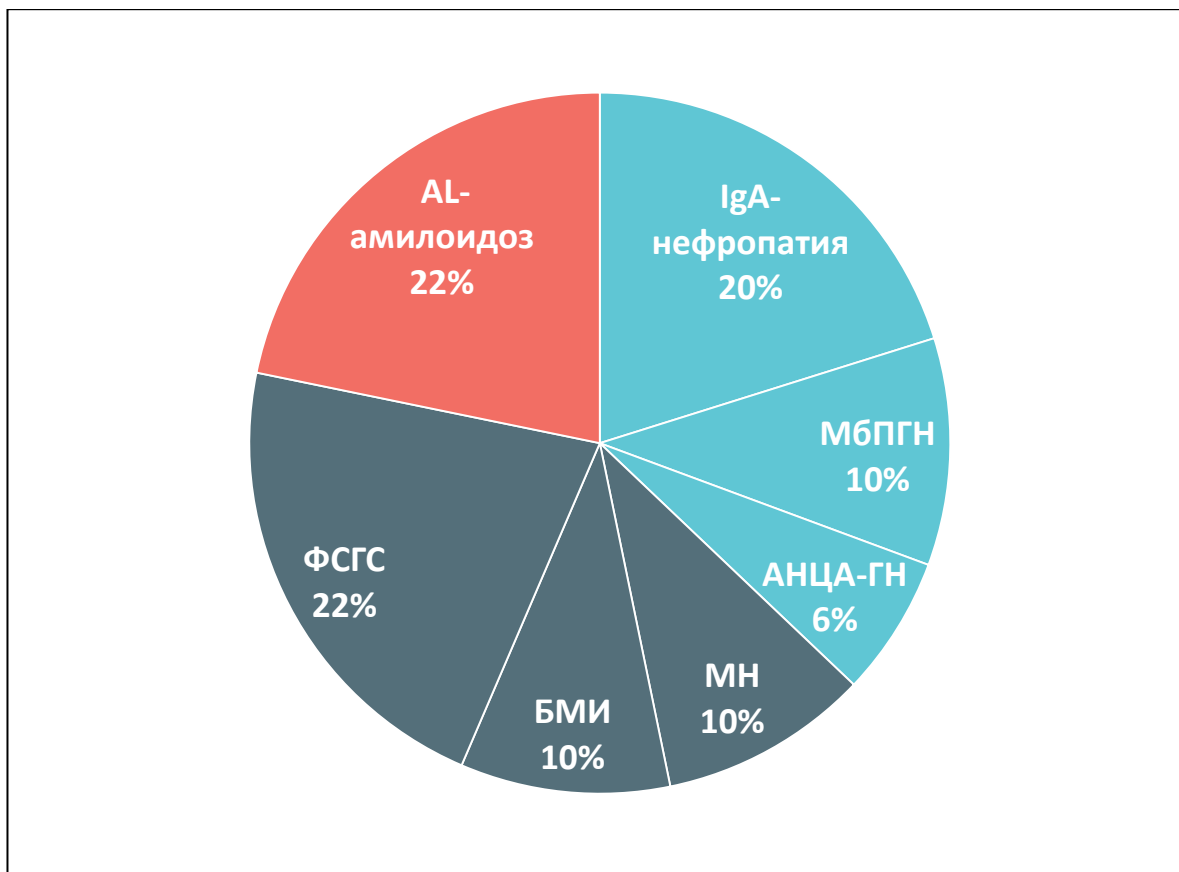


Рисунок 3 - Распределение пациентов по морфологической форме  
гломерулярной патологии

Примечание - IgA- нефропатия – Иммуноглобулин А- нефропатия, МБПГН – мембранопролиферативный гломерулонефрит, АНЦА-ГН – АНЦА-ассоциированный гломерулонефрит, МН - мембранозная нефропатия, БМИ – болезнь минимальных изменений, ФСГС – фокально- сегментарный гломерулосклероз

- основных показателей эхокардиографического исследования – толщины межжелудочковой перегородки (ТМЖП) и задней стенки левого желудочка (ТЗСЛЖ) в диастолу, индекса массы миокарда левого желудочка (ИММ ЛЖ) по формуле R. Devereux (1986) [182], объемов ЛЖ по биплановому методу дисков (модифицированный метод Simpson), объема левого предсердия (ЛП), индекса объема ЛП, пиковой скорости позднего диастолического наполнения левого желудочка (А), пиковой скорости раннего диастолического наполнения левого желудочка (Е), пиковой скорости раннего диастолического движения митрального кольца (e'), соотношения пиковых скоростей раннего и позднего диастолического

наполнений левого желудочка (E/A), соотношения пиковой скорости раннего диастолического наполнения левого желудочка к пиковой скорости раннего диастолического движения митрального кольца (E/e');

- характера и длительности иммуносупрессивной терапии (ИСТ);

Лечение пациентов проводили согласно актуальным клиническим рекомендациям Министерства здравоохранения РФ по лечению гломерулярных болезней [183].

Основные клиничко-демографические данные о пациентах в начале исследования представлены в таблице 1.

Группу составили в основном относительно молодые пациенты. Соотношение мужчин и женщин было эквивалентным. Доля курящих не превышала 30%, что сопоставимо с распространенностью курения в РФ [184]. У половины пациентов ведущим клиническим синдромом был нефротический, тяжесть которого можно оценить как умеренную. Уровень показателей системного воспаления был повышен незначительно.

Учитывая технические особенности выполнения биопсии почки, дополнительными критериями включения служили наличие адекватного объема и качества материала для морфологического исследования [185]. Оптимальным для этой цели считали минимум 10 клубочков в биоптате для светооптического исследования, а также 1 клубочек в материале для иммунофлюоресцентной микроскопии и 1 клубочек для электронной. В ряде случаев в группе пациентов с AL-амилоидозом, дополнительно проводили иммуногистохимическое исследование на парафиновых срезах, а также демаскицию антигенов с помощью проназы, что позволило надежно исключить пациентов с другими видами амилоидного поражения почек. У 5 пациентов из 27 в группе AL-амилоидоза на основании данных обследования костного мозга регистрировалось сочетание амилоидного поражения с множественной миеломой, однако миеломной нефропатии при морфологическом исследовании почки в этих случаях не определяли.

Таблица 1 - Клинико-демографическая характеристика пациентов в начале исследования

| Показатель   | Медиана [IQR]/ N(%)  |
|--|----------------------|
| Возраст, Ме [IQR]  | 54,5 [38,0; 61,5]    |
| Мужской пол, n (%)   | 64 (51,6)            |
| Курение, n (%)   | 36 (29,0)            |
| рСКФ, мл/мин/1.73м <sup>2</sup> , Ме [IQR]   | 71,0 [43,5; 94,5]    |
| Нефротический синдром, n (%)   | 91 (73,4)            |
| Артериальная гипертензия, n (%)  | 37 (80,4)            |
| САД, mmHg, Ме [IQR]  | 132,0 [120,0; 145,0] |
| ДАД, mmHg, Ме [IQR]  | 82,0 [80,0; 90,0]    |
| Гемоглобин, г/л, Ме [IQR]  | 135,0 [119,0; 147,0] |
| СОЭ, мм/час, Ме [IQR]  | 40,0 [28,0; 52,0]    |
| Общий белок, г/л, Ме [IQR]   | 55,0 [44,0; 65,0]    |
| Альбумин, г/л, Ме [IQR]  | 26,9 [16,5; 35,3]    |
| ОХ, ммоль/л, Ме [IQR]  | 6,5 [5,3; 9,4]       |
| СРБ, мг/л, Ме [IQR]  | 1,0 [0,3; 5,7]       |
| Ферритин, мкг/л, Ме [IQR]  | 106,8 [56,6; 201,3]  |
| Фибриноген, г/л Ме [IQR]   | 4,4 [3,4; 5,5]       |
| Протеинурия, г/сут Ме [IQR]  | 8,3 [3,2; 14,3]      |
| <p>Примечание - N – количество пациентов, рСКФ – расчетная скорость клубочковой фильтрации, Ме – медиана, IQR – интерквартильный размах, ГП – гломерулопатия, АГ - артериальная гипертензия, САД – систолическое артериальное давление, ДАД - диастолическое артериальное давление, СОЭ – скорость оседания эритроцитов, ОХ – общий холестерин, СРБ – С-реактивный белок</p> |                      |

При любой форме гломерулопатии исключали ее паранеопластическую природу: проводили весь спектр необходимых исследований для исключения солидных опухолей типичных локализаций, а также электрофорез белков сыворотки крови, иммунофиксацию белков крови и мочи с целью диагностики плазматочных дискразий. Морфологическое исследование

биоптатов почек проводили в лаборатории клинической иммуноморфологии научно-исследовательской лаборатории клинической иммунологии и морфологии НИИ Нефрологии ФГБОУ ВО ПСПбГМУ имени академика И.П.Павлова Минздрава России (заведующий лабораторией, к.м.н., Сиповский В.Г.) в соответствии со стандартными методиками. Обязательным для подтверждения морфологического диагноза являлось выполнение световой и иммунофлюоресцентной микроскопии. В ряде случаев проводили электронную микроскопию и иммуногистохимическое исследование.

Сразу после получения фрагментов почечной ткани для гистологического исследования, образцы подвергали фиксации в 4% параформальдегиде на фосфатном буфере, рН 7,4, в течение суток, при комнатной температуре. После обезвоживания и пропитки тканевых фрагментов, из парафиновых блоков производили серию срезов толщиной 4-5 мкм. Проводили окраску приготовленных препаратов в соответствии со стандартными методиками - гематоксилином и эозином, PAS- реакцию (periodic acid-Schiff), трихромальной окраской по Массону, серебрением по Джонсу, Конго красным. Патоморфологические изменения почечной ткани оценивали в светооптическом микроскопе «AxioImager Z2» («Carl Zeiss», Германия).

Оценку изменений в биоптатах проводили количественно (в процентах) или полуколичественно (в баллах, в зависимости от значимости выявленных изменений):

0 баллов — изменения не выявлены;

1 балл – изменения выявлены в 1-25% нефронов (незначительные изменения);

2 балла – изменения выявлены в 26-50% нефронов (умеренные изменения);

3 балла – изменения выявлены более, чем в 50% нефронов (выраженные изменения).



Иммунофлюоресцентное исследование методом прямой флюоресценции производили на криостатных срезах с использованием FITC (fluorescein isothiocyanate) меченых АТ («ДАКО», Дания). Стандартно для всех биоптатов оценивали депозицию иммуноглобулинов А, М, G, компонентов комплемента С3 и С1q, фибриногена, СЛЦ каппа и лямбда в структурах базальной мембраны, мезангиальном пространстве, эпителии канальцев, стенках сосудов. Локализация и интенсивность продукта реакции оценивались полуколичественно по интенсивности свечения флюорохрома в баллах от 0 до 3.

К ограничениям исследования можно отнести необходимость использования зарубежных реактивов для методики определения свободных легких цепей иммуноглобулинов FreeLite, относительно небольшое число пациентов в каждой группе гломерулопатий и небольшой период наблюдения в связи со сроками выполнения исследования.

### **2.3 Методы статистического анализа данных**

Статистический анализ полученных данных проводили с использованием общепринятых параметрических и непараметрических методов. Применяли стандартные методы описательной статистики. Для оценки нормальности распределения использовали критерий Шапиро-Уилка (при числе наблюдений менее 50) или критерий Колмогорова-Смирнова (при числе наблюдений более 50). Центральные тенденции описывали с помощью медианы (Me) и интреквартильного размаха (указывали нижний и верхний квартили, соответственно, Q1 – Q3). Категориальные данные описывали с указанием абсолютных значений и процентных долей. Сравнение процентных долей при анализе четырехпольных таблиц сопряженности выполняли с помощью критерия хи-квадрат Пирсона и поправками Йейтса. При числе наблюдений в любой из ячеек четырехпольной таблицы менее 5,

для оценки уровня значимости различий использовали точный критерий Фишера.

Направление и тесноту корреляционной взаимосвязи между двумя количественными показателями оценивали с помощью коэффициента ранговой корреляции Спирмена  $R_s$  (при распределении показателей, отличном от нормального), при выявлении ряда совпадающих значений рассчитывали коэффициент корреляции  $\gamma$  Гудмена Краскела. Значения коэффициентов корреляции интерпретировали в соответствии со шкалой Чеддока. Значимость межгрупповых различий по количественным показателям определяли с помощью однофакторного дисперсионного анализа ANOVA.

Сравнение трех и более групп по количественному показателю, распределение которого отличалось от нормального, выполняли с помощью критерия Краскела-Уоллиса, апостериорные сравнения – с помощью критерия Данна с поправкой Холма.

Для выявления скрытых факторов, которые оказывают влияние на наблюдаемые переменные, использовали факторный анализ. Учитывали только переменные с факторными нагрузками не менее 0,5.

Прогностическую модель, характеризующую зависимость количественной переменной от факторов, имеющих нормальное распределение, разрабатывали с помощью метода множественной пошаговой линейной регрессии.

Построение прогностической модели вероятности определенного исхода выполняли при помощи метода логистической регрессии. Мерой определенности, указывающей на ту часть дисперсии, которая может быть объяснена с помощью логистической регрессии, служил коэффициент  $R^2$  Найджелкерка.

Информативность количественных показателей оценивали при помощи ROC-анализа. В качестве количественной оценки качества классификатора использовали площадь под ROC-кривой (AUC ROC), для которой

рассчитывали 95% доверительный интервал (ДИ). В качестве оптимального порогового значения количественных признаков, обеспечивающих наилучшую дискриминационную способность, выбирали значение с максимальным индексом Юдена. Для этой точки рассчитывали чувствительность и специфичность, в качестве меры сопряженности – отношение шансов (odds ratio, OR). Для указанных оценок определяли 95% ДИ.

Статистический анализ проводился с использованием программ Statistica v.10.0 (Statsoft Inc., USA) и StatTech v. 4.1.4 (ООО "Статтех", Россия).

Критический уровень достоверности нулевой статистической гипотезы (отсутствие различий и влияний) принимали равным 0,05.

### Глава 3. Результаты собственных исследований

#### 3.1 Легкие цепи иммуноглобулинов каппа и лямбда в сыворотке крови при различных типах гломерулопатий

В зависимости от характера морфологических изменений пациенты были разделены на три группы: непролиферативные ГП (46 человек), пролиферативные ГП (51 человек) и пациенты с AL-амилоидозом (27 человек).

В таблице 2 и таблице 3 представлены основные клинико-демографические и лабораторные показатели пациентов трех групп соответственно.

Пациентов с AL-амилоидозом выделили в качестве контрольной группы, так как изменения, выявляемые у последней когорты взаимосвязаны не с поликлональными, а с моноклональными СЛЦ.

Группа пролиферативных ГП отличалась несколько большей долей мужчин (статистически незначимо), наименьшей величиной рСКФ (медиана соответствует ХБП С3а стадии), наиболее низким уровнем гемоглобина (в области нижней границы нормы). Доля пациентов с нефротическим синдромом, а также его тяжесть были наименьшими. Группа непролиферативных ГП характеризовалась наиболее молодым возрастом пациентов, начальным снижением рСКФ (медиана соответствует ХБП 2 стадии). Доля пациентов с нефротическим синдромом, а также его тяжесть были максимальными. Группа пациентов с AL-амилоидозом клинически занимала промежуточное положение, выделяясь наибольшим возрастом среди обследованных, что обусловлено развитием клинических проявлений данной патологии в более пожилом возрасте [186]. Доля пациентов с артериальной гипертензией колебалась от 66,7 до 80,4% и статистически не различалась между группами обследуемых. Выраженность артериальной гипертензии не превышала 1 степени. Средний уровень показателей

системного воспаления был относительно невысок и мало различался между группами.

Таблица 2 - Клинико-демографические показатели в трех группах

| Показатель  | 1<br>Пролиф. ГП<br>N=46 | 2<br>Непролиф.<br>ГП<br>N=51 | 3<br>AL-амилоидоз<br>N=27 | p                                     |
|---|-------------------------|------------------------------|---------------------------|---------------------------------------|
| Возраст, Ме<br>[IQR]  | 50,5<br>[36,0; 58,0]    | 45,0<br>[37,0; 60,0]         | 61,0<br>[57,0; 68,0]      | 1/2=0,942<br>1/3=0,0001<br>2/3=0,0001 |
| Мужской пол, n<br>(%)   | 29 (56,9%)              | 22 (47,8%)                   | 13 (48,1%)                | 1/2=0,370<br>1/3=0,458<br>2/3=0,980   |
| Курение, n (%)  | 12 (26,1%)              | 13 (25,5)                    | 11 (40,7)                 | 1/2=0,946<br>1/3=0,194<br>2/3=0,166   |
| Нефротический<br>синдром, n (%)   | 28<br>(60,9%)           | 41<br>(80,4%)                | 22<br>(81,5%)             | 1/2=0,0001<br>1/3=0,0001<br>2/3=0,324 |
| Наличие АГ, n<br>(%)  | 37 (72,5%)              | 37 (80,4%)                   | 18 (66,7%)                | 1/2=0,363<br>1/3=0,593<br>2/3=0,189   |
| САД, mmHg,<br>Ме [IQR]  | 136,5<br>[125,0; 150,0] | 137,5<br>[125,0; 147,5]      | 125,<br>[110,0; 138,0]    | 1/2=0,664<br>1/3=0,004<br>2/3=0,002   |
| ДАД, mmHg,<br>Ме [IQR]  | 85,0<br>[80,0; 90,0]    | 85,5<br>[80,0; 90,0]         | 80,0<br>[70,0; 90,0]      | 1/2=0,412<br>1/3=0,035<br>2/3=0,009   |
| Примечание - N – количество пациентов, Пролиф. ГП – пролиферативные гломерулопатии, Непролиф. ГП – непролиферативные гломерулопатии, Ме–медиана, IQR – интерквартильный размах, ГП – гломерулопатия, АГ - артериальная гипертензия, САД – систолическое артериальное давление, ДАД - диастолическое артериальное давление |                         |                              |                           |                                       |

На рисунке 4 представлено распределение пациентов в зависимости от рСКФ и типа гломерулопатии.

Таблица 3 - Лабораторные показатели в трех группах

| Показатель                                      | 1<br>Пролиф. ГП<br>N=46 | 2<br>Непролиф. ГП<br>N=51 | 3<br>АЛ-амилоидоз<br>N=27 | p                                     |
|---|-------------------------|---------------------------|---------------------------|---------------------------------------|
| рСКФ<br>мл/мин/1.73м <sup>2</sup> ,<br>Me [IQR] | 50,5<br>[41,5; 80,0]    | 80,0<br>[46,5; 103,0]     | 78,0<br>[54,0; 91,5]      | 1/2=0,0004<br>1/3=0,109<br>2/3=0,192  |
| Гемоглобин,<br>г/л, Me [IQR]                    | 118,5<br>[104,0; 139,0] | 134,0<br>[116,0; 148,0]   | 135,0<br>[116,0; 139,0]   | 1/2=0,004<br>1/3=0,022<br>2/3=0,949   |
| Общий белок,<br>г/л, Me [IQR]                   | 63,0<br>[55,0; 68,0]    | 48,0<br>[42,0; 65,0]      | 55,0<br>[45,0; 64,0]      | 1/2=0,0005<br>1/3=0,0125<br>2/3=0,318 |
| Альбумин, г/л,<br>Me [IQR]                      | 30,1<br>[24,3; 36,1]    | 21,3<br>[12,3; 36,6]      | 21,5<br>[17,2; 30,5]      | 1/2=0,009<br>1/3=0,004<br>2/3=0,643   |
| Общий<br>холестерин,<br>ммоль/л, Me<br>[IQR]    | 6,1<br>[4,5; 7,7]       | 7,7<br>[5,5; 10,1]        | 6,3<br>[5,7; 10,4]        | 1/2=0,013<br>1/3=0,131<br>2/3=0,842   |
| СОЭ, мм/час,<br>Me [IQR]                        | 41,5<br>[27,0; 55,0]    | 45,0<br>[30,0; 55,0]      | 42,5<br>[34,0; 58,0]      | 1/2=0,433<br>1/3=0,418<br>2/3=0,702   |
| СРБ, мг/л, Me<br>[IQR]                          | 2,8<br>[1,0; 18,9]      | 1,0<br>[0,3; 5,2]         | 1,4<br>[0,3; 16,8]        | 1/2=0,115<br>1/3=0,435<br>2/3=0,666   |
| Ферритин,<br>мкг/л, Me<br>[IQR]                 | 96,9<br>[51,1; 289,0]   | 81,1<br>[30,6; 148,7]     | 171,7<br>[81,3; 282,0]    | 1/2=0,300<br>1/3=0,318<br>2/3=0,055   |
| Фибриноген,<br>г/л, Me [IQR]                    | 3,8<br>[3,3; 4,8]       | 4,8<br>[3,4; 6,3]         | 4,5<br>[3,7; 5,0]         | 1/2=0,021<br>1/3=0,212<br>2/3=0,201   |
| С3 компонент<br>комплемента,<br>г/л, Me [IQR]   | 1,07<br>[0,89; 1,27]    | 1,17<br>[1,02; 1,35]      | 1,03<br>[0,95; 1,18]      | 1/2=0,071<br>1/3=0,699<br>2/3=0,042   |
| С4 компонент<br>комплемента,<br>г/л, Me [IQR]   | 0,23<br>[0,17; 0,27]    | 0,26<br>[0,21; 0,30]      | 0,25<br>[0,17; 0,29]      | 1/2=0,022<br>1/3=0,421<br>2/3=0,363   |
| Протеинурия,<br>г/сут, Me [IQR]                 | 4,4<br>[1,5; 9,7]       | 9,2<br>[3,3; 17,2]        | 9,0<br>[3,3; 14,7]        | 1/2=0,002<br>1/3=0,050<br>2/3=0,528   |

Примечание - N – количество пациентов, Пролиф. ГП – пролиферативные гломерулопатии, Непролиф. ГП – непролиферативные гломерулопатии, рСКФ – расчетная скорость клубочковой фильтрации по формуле СКД-ЕРІ, Me–медиана, IQR – интерквартильный размах, ГП – гломерулопатия, АГ - артериальная гипертензия, САД – систолическое артериальное давление, ДАД- диастолическое артериальное давление, СОЭ – скорость оседания эритроцитов, ОХ – общий холестерин, СРБ – С-реактивный белок

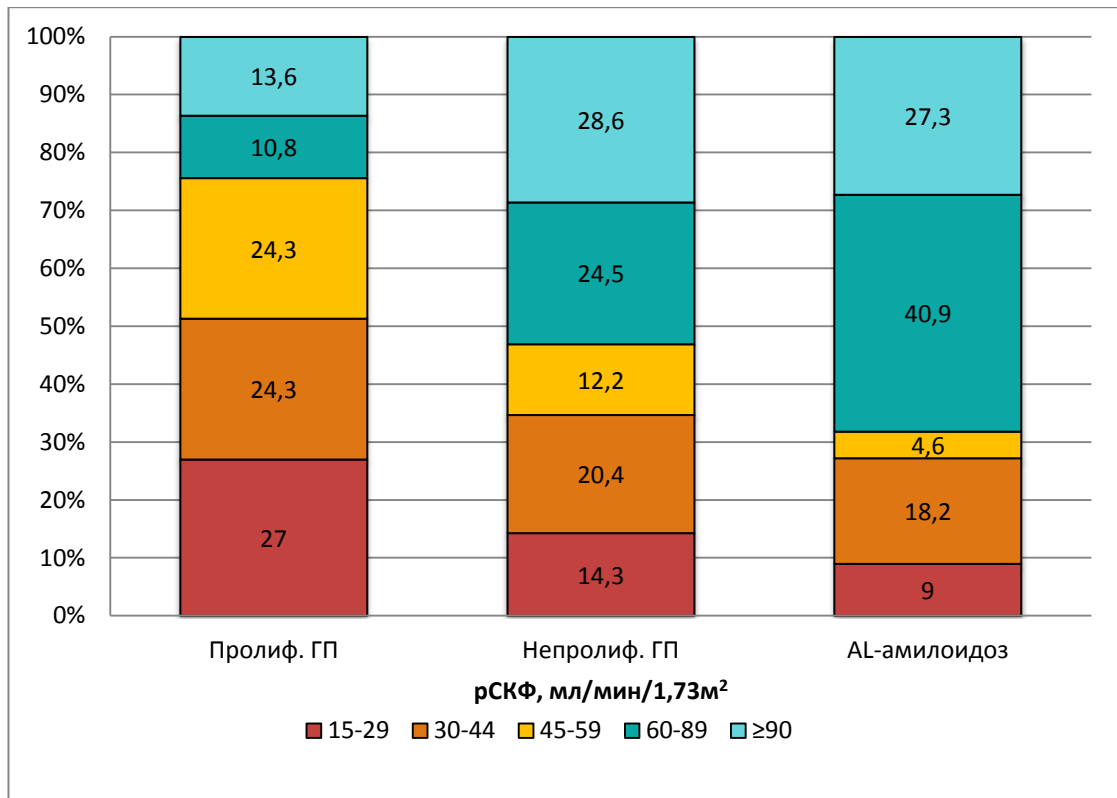


Рисунок 4 - Распределение пациентов в зависимости от pСКФ и типа гломерулопатии

Примечание - Пролиф. ГП – пролиферативные гломерулопатии, Непролиф. ГП – непролиферативные гломерулопатии,  $\chi^2=18,082$ ,  $p=0,020$

Среди пациентов с пролиферативными ГП существенный удельный вес соответствовал 3б и 4-ой стадиям ХБП (51,3%). В группе пациентов с непролиферативными ГП распределение по стадиям ХБП было довольно равномерным. Среди пациентов с AL-амилоидозом преобладали ХБП 1-ой и 2-ой стадий (68,2%). Следует учитывать, что распределение по стадиям ХБП в значительной мере было обусловлено активностью заболевания и ведущим клиническим синдромом. Пациенты с pСКФ менее 60 мл/мин/1,73м<sup>2</sup> были представлены острым нефритическим и быстро прогрессирующим нефритическим синдромами. Распределение пациентов в группах в зависимости от ведущего клинического синдрома представлено на рисунке 5.

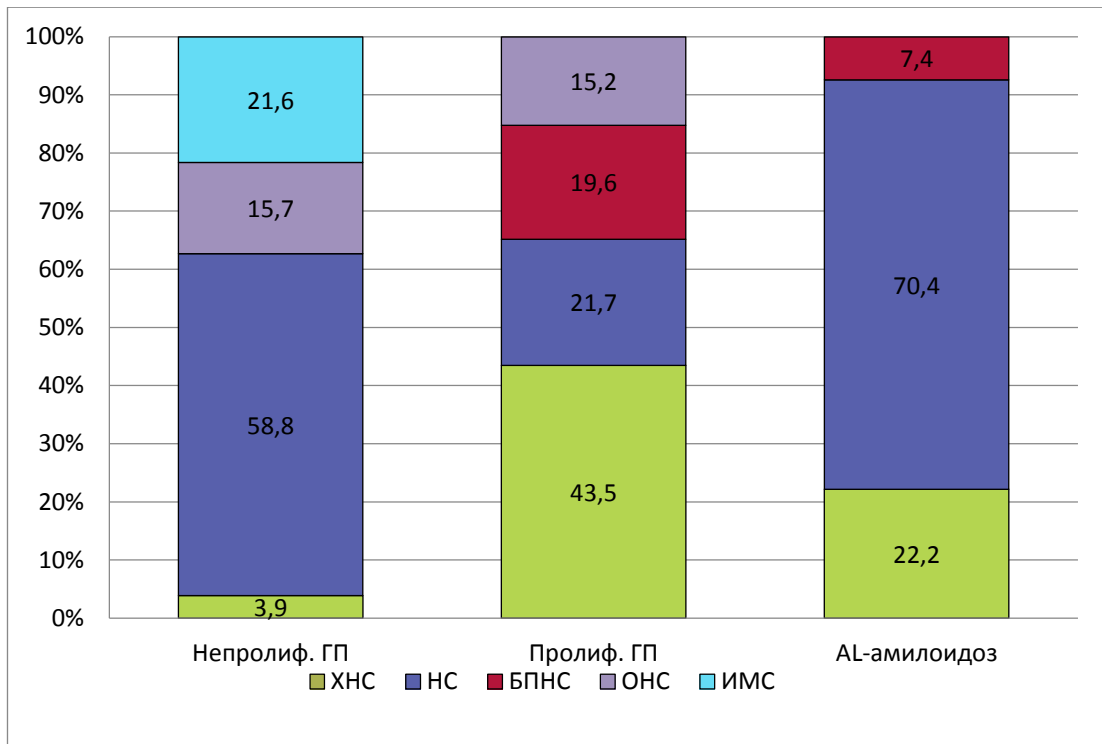


Рисунок 5 - Распределение пациентов в зависимости от типа гломерулопатии и ведущего клинического синдрома

Примечание - Пролиф. ГП – пролиферативные гломерулопатии, Непролиф. ГП – непролиферативные гломерулопатии, ХНС – хронический нефритический синдром, НС – нефротический синдром, БПНС – быстро прогрессирующий нефритический синдром, ОНС – острый нефритический синдром, ИМС – изолированный мочевого синдром,  $\chi^2=57,964$ ,  $p=0,0001$

В таблице 4 представлены концентрации СЛЦ в сыворотке крови в зависимости от варианта гломерулопатии.

У пациентов с пролиферативными ГП средний уровень пСЛЦ и каппа и лямбда был выше, чем у пациентов с непролиферативными ГП. Особенно ярко эти различия проявились при сравнении суммарных концентраций пСЛЦ. У пациентов с AL-амилоидозом основной мСЛЦ был тип лямбда. При сравнении суммарных концентраций в сыворотке крови СЛЦ каппа и лямбда наиболее высокие значения отмечены при AL-амилоидозе.



Таблица 4 - Концентрации СЛЦ в сыворотке крови в зависимости от варианта гломерулопатии, Медиана [интерквартильный размах]

| Показатель  | 1<br>Пролиф. ГП<br>N=46 | 2<br>Непролиф. ГП<br>N=51 | 3<br>AL-амилоидоз<br>N=27 | p                                    |
|---|-------------------------|---------------------------|---------------------------|--------------------------------------|
| СЛЦ-каппа,<br>мг/л  | 38,8<br>[18,7; 60,0]    | 20,9<br>[12,8; 36,4]      | 15,2<br>[8,0; 42,6]       | 1/2=0,003<br>1/3=0,016<br>2/3=0,293  |
| СЛЦ-лямбда,<br>мг/л   | 34,6<br>[23,2; 56,3]    | 28,1<br>[20,8; 48,6]      | 58<br>[21,6; 125,5]       | 1/2=0,005<br>1/3=0,060<br>2/3=0,002  |
| p   | 0,0009                  | 0,027                     | 0,0001                    |                                      |
| Сумма СЛЦ-каппа и СЛЦ-лямбда, мг/л  | 76,0<br>[42,7; 117,9]   | 47,4<br>[35,6; 67,2]      | 123,1<br>[64,4; 174,4]    | 1/2=0,003<br>1/3=0,026<br>2/3=0,0001 |
| Примечание - Пролиф. ГП – пролиферативные гломерулопатии, Непролиф. ГП – непролиферативные гломерулопатии, СЛЦ- свободные легкие цепи, N – количество пациентов |                         |                           |                           |                                      |

В таблице 5 представлено содержание в сыворотке крови пСЛЦ в зависимости от ведущего клинического синдрома.

Учитывая тот факт, что распределение пСЛЦ каппа, лямбда, а также суммы пСЛЦ каппа и лямбда в сыворотке крови отличалось от нормального, данные в таблице приведены в виде медианы и интерквартильного размаха. Соответственно, при оценке значимости статистических различий использовали критерий Манна-Уитни.

В целом, наиболее высокие значения показателей отмечались при быстро прогрессирующем нефритическом синдроме. Однако, статистической значимости они достигали лишь для пСЛЦ каппа в сравнении с нефротическим синдромом.

Таблица 5 - Содержание в сыворотке крови СЛЦ в зависимости от ведущего клинического синдрома, Медиана [интерквартильный размах]

| Ведущий клинический синдром                                       | СЛЦ каппа, мг/л  | СЛЦ лямбда, мг/л   | р     | Сумма СЛЦ, мг/л  |
|---|--|--|-------|--|
| <b>1</b><br>Хронический нефритический<br>N=33                     | 31,3<br>[16,8; 47,2]   | 29,3<br>[21,6; 50,1]   | 0,102 | 75,4<br>[38,9; 111,4]  |
| <b>2</b><br>Нефротический<br>N=66                                 | 20,8<br>[12,8; 41,7]   | 29,8<br>[20,8; 53,0]   | 0,102 | 63,1<br>[39,4; 110,9]  |
| <b>3</b><br>Быстропрогрессирующий нефритический<br>N=13           | 45,9<br>[15,2; 103,0]  | 44,1<br>[28,2; 85,2]   | 0,182 | 99,1<br>[48,5; 196,9]  |
| <b>4</b><br>Изолированный мочево<br>N=12                          | 28,2<br>[19,1; 46,9]   | 29,0<br>[23,3; 41,6]   | 0,179 | 61,7;<br>[43,2; 80,6]  |
| <b>р</b>  | 1/2=0,180<br>1/3=0,207<br>1/4=0,915<br>2/3=0,031<br>2/4=0,598<br>3/4=0,489 | 1/2=0,908<br>1/3=0,150<br>1/4=0,135<br>2/3=0,149<br>2/4=0,197<br>3/4=0,093 |       | 1/2=0,876<br>1/3=0,184<br>1/4=0,618<br>2/3=0,104<br>2/4=0,573<br>3/4=0,277 |
| Примечание - СЛЦ- свободные легкие цепи, N – количество пациентов |  |  |       |  |

Результаты непараметрического корреляционного анализа между концентрацией в сыворотке крови пСЛЦ каппа, лямбда и основными показателями, полученными при обследовании пациентов с пролиферативными и непролиферативными ГП, представлены в таблицах 6 и 7. При проведении непараметрического корреляционного анализа между концентрацией в сыворотке крови мСЛЦ каппа/лямбда и основными лабораторными показателями, полученными при обследовании пациентов с AL-амилоидозом, статистически значимых взаимосвязей выявлено не было.

пСЛЦ каппа и лямбда в группах пациентов с ГП в равной степени были негативно взаимосвязаны с показателями красной крови. Также отмечалась взаимосвязь, но позитивная, с показателями системного воспаления (С-

реактивный белок, СОЭ, ферритин, компоненты комплемента, лактатдегидрогеназы (ЛДГ)).

Уровень ЛДГ в сыворотке крови коррелировал с С-реактивным белком ( $R_s=0,437$ ;  $p=0,001$ ), С3 компонентом комплемента ( $R_s=-0,273$ ;  $p=0,035$ ) и гемоглобином ( $R_s=-0,326$ ;  $p=0,008$ ).

Таблица 6 - Результаты непараметрического корреляционного анализа между концентрацией в сыворотке крови пСЛЦ каппа и основными показателями сыворотки крови, полученными при обследовании пациентов с пролиферативными и непролиферативными ГП

| Показатель  | Показатель   |
|---|--|
| Эритроциты, $\cdot 10^{12}/л$<br>$R_s=-0,438$ ; $p=0,0001$  | Неорганический фосфат, ммоль/л<br>$R_s=0,295$ ; $p=0,003$    |
| Гемоглобин, г/л<br>$R_s=-0,458$ ; $p=0,0001$  | Ферритин, мкг/л<br>$R_s=0,623$ ; $p=0,0001$                  |
| Гематокрит, %<br>$R_s=-0,448$ ; $p=0,0001$  | ЛДГ, Е/л<br>$R_s=0,429$ ; $p=0,0001$                         |
| Лимфоциты, $\cdot 10^9/л$<br>$R_s=-0,240$ ; $p=0,017$   | С-реактивный белок, мг/л<br>$R_s=0,482$ ; $p=0,0001$         |
| СОЭ, мм/час<br>$R_s=0,253$ ; $p=0,012$  | С3 компонент комплемента, г/л<br>$R_s=-0,407$ ; $p=0,0001$   |
| IgG, г/л<br>$R_s=0,211$ ; $p=0,047$   | С4 компонент комплемента, г/л<br>$R_s=-0,228$ ; $p=0,035$    |
| Креатинин, ммоль/л<br>$R_s=0,616$ ; $p=0,0001$  | рСКФ, мл/мин/1,73м <sup>2</sup><br>$R_s=-0,550$ ; $p=0,0001$ |
| Мочевина, ммоль/л<br>$R_s=0,589$ ; $p=0,0001$   |  |
| Примечание - СОЭ – скорость оседания эритроцитов, IgG – иммуноглобулин G, ЛДГ – лактатдегидрогеназа, рСКФ – расчетная скорость клубочковой фильтрации |  |

Таблица 7 - Результаты непараметрического корреляционного анализа между концентрацией в сыворотке крови пСЛЦ лямбда и основными показателями сыворотки крови, полученными при обследовании пациентов с пролиферативными и непролиферативными ГП

| Показатель  | Показатель   |
|---|--|
| Эритроциты, *10 <sup>12</sup> /л<br>Rs=-0,375; p=0,0001   | Неорганический фосфат, моль/л<br>Rs=0,227; p=0,025     |
| Гемоглобин, г/л<br>Rs=-0,439; p=0,0001  | Ферритин, мкг/л<br>Rs=0,693; p=0,0001                  |
| Гематокрит, %<br>Rs=-0,504; p=0,0001  | ЛДГ, Е/л<br>Rs=0,482; p=0,0001                         |
| СОЭ, мм/час<br>Rs=0,222; p=0,028  | С-реактивный белок, мг/л<br>Rs=0,395; p=0,0001         |
| IgG, г/л<br>Rs=0,210; p=0,047   | С3 компонент комплемента, г/л<br>Rs=-0,385; p=0,0001   |
| Креатинин, ммоль/л<br>Rs=0,503; p=0,0001  | рСКФ, мл/мин/1,73м <sup>2</sup><br>Rs=-0,487; p=0,0001 |
| Мочевина, ммоль/л<br>Rs=0,476; p=0,0001   |  |
| Примечание - СОЭ – скорость оседания эритроцитов, IgG – иммуноглобулин G, ЛДГ – лактатдегидрогеназа, рСКФ – расчетная скорость клубочковой фильтрации |  |

Проведен корреляционный анализ пСЛЦ каппа и лямбда с концентрациями некоторых веществ в моче. Результаты анализа представлены в таблице 8. Величина коэффициентов корреляции была небольшой, однако, подтверждалась их статистическая значимость. Все коэффициенты были негативными. Значимость коэффициентов для пСЛЦ каппа и лямбда практически не различалась. Единственное исключение составлял натрий мочи, который не показал взаимосвязи с пСЛЦ каппа. Взаимосвязь пСЛЦ сыворотки крови с азотистыми показателями мочи, может быть обусловлена снижением экскреторной функции почек, а с электролитами мочи – канальцевыми нарушениями.

Таблица 8 - Результаты непараметрического корреляционного анализа между концентрацией в сыворотке крови пСЛЦ и основными показателями мочи, полученными при обследовании пациентов с пролиферативными и непролиферативными ГП

| Показатель  | пСЛЦ каппа, мг/л          | пСЛЦ лямбда, мг/л         |
|---|---------------------------|---------------------------|
| Креатинин мочи, ммоль/л                                 | $R_s=-0,229$<br>$p=0,024$ | $R_s=-0,221$<br>$p=0,029$ |
| Мочевина мочи, ммоль/л                                  | $R_s=-0,263$<br>$p=0,009$ | $R_s=-0,255$<br>$p=0,011$ |
| Калий мочи, ммоль/л                                     | $R_s=-0,229$<br>$p=0,024$ | $R_s=-0,213$<br>$p=0,035$ |
| Натрий мочи, ммоль/л                                    |                           | $R_s=-0,201$<br>$p=0,048$ |
| Кальций мочи, ммоль/л                                   | $R_s=-0,234$<br>$p=0,020$ | $R_s=-0,219$<br>$p=0,031$ |
| Неорганический фосфат мочи, ммоль/л                     | $R_s=-0,308$<br>$p=0,002$ | $R_s=-0,269$<br>$p=0,008$ |
| Примечание - пСЛЦ- поликлональные свободные легкие цепи |                           |                           |

При проведении непараметрического корреляционного анализа между концентрацией в сыворотке крови мСЛЦ каппа/лямбда и основными показателями мочи, полученными при обследовании пациентов с AL-амилоидозом, статистически значимых взаимосвязей выявлено не было.

### **3.2 Особенности морфологической картины и депозиция легких цепей иммуноглобулинов в компартаментах почки при различных типах гломерулопатий**

Основные изменения компартов почки при различных типах ГП представлены в таблицах 9 - 14.

Очевидно, что и глобальный и сегментарный гломерулосклероз, так же, как и их суммарная доля, наиболее представительно выглядят в группе пролиферативных ГП. Вероятно, это можно объяснить наиболее

агрессивными вариантами клинического течения заболеваний в данной группе. В частности, об этом свидетельствует тот факт, что полунуния присутствовали только в группе пролиферативных ГП. Следует отметить, что гломерулярные изменения у пациентов с непролиферативными ГП и AL-амилоидозом были сходными.

Сегментарное утолщение ГБМ, мезангиальная и эндокапиллярная пролиферация, а также расширение мезангиального матрикса чаще всего отсутствовали у пациентов с непролиферативными ГП. Как и показатели гломерулярного склероза, изменения коркового слоя у пациентов с непролиферативными ГП и AL-амилоидозом в основном были сходными.

Таблица 9 - Показатели гломерулярного склероза у пациентов с различными формами ГП, медиана [интерквартильный размах], тест Краскела-Уоллиса для множественных сравнений

| Показатель  | 1<br>Пролиф. ГП<br>N=46 | 2<br>Непролиф.<br>ГП<br>N=51 | 3<br>AL-<br>амилоидоз<br>N=27 | р                                    |
|---|-------------------------|------------------------------|-------------------------------|--------------------------------------|
| Глобальный<br>гломерулосклероз, %                       | 23,6<br>[11,1;47,2]     | 6,7<br>[0;17,6]              | 7,8<br>[0;40,0]               | 1/2=0,0003<br>1/3=0,941<br>2/3=0,078 |
| Сегментарный<br>гломерулосклероз, %                     | 9,5<br>[0;15,4]         | 0<br>[0;8,3]                 | 0<br>[0; 4,0]                 | 1/2=0,012<br>1/3=0,999<br>2/3=0,003  |
| Клубочки с глобальным и<br>сегментарным склерозом,<br>% | 41,2<br>[15,0;60,8]     | 12,5<br>[0;25,0]             | 13,0<br>[4,2;43,7]            | 1/2=0,0001<br>1/3=0,999<br>2/3=0,015 |

Примечание - Пролиф. ГП – пролиферативные гломерулопатии, Непролиф. ГП – непролиферативные гломерулопатии, N – количество пациентов

Таблица 10 - Полуколичественная оценка изменений коркового слоя при светооптическом исследовании, тест Краскела-Уоллиса для множественных сравнений. Данные представлены числом пациентов и процентом (в скобках)

| Показатели  | Категории | 1<br>Прол. ГП<br>N=46 | 2<br>Непрол.<br>ГП<br>N=51 | 3<br>AL-<br>амилоидоз<br>N=27 | p                                   |
|---|-----------|-----------------------|----------------------------|-------------------------------|-------------------------------------|
| <b>Сегментарное утолщение ГБМ</b>   | 0 баллов  | 5 (10,9)              | 26 (51,0)                  | 9 (34,6)                      | 1/2=0,002<br>1/3=0,724<br>2/3=0,285 |
|   | 1 балл    | 9 (19,6)              | 9 (17,6)                   | 2 (7,7)                       |                                     |
|   | 2 балла   | 30 (65,2)             | 16 (31,4)                  | 10 (38,5)                     |                                     |
|   | 3 балла   | 2 (4,3)               | 0 (0,0)                    | 5 (19,2)                      |                                     |
| <b>Мезангиальная пролиферация</b>   | 0 баллов  | 9 (19,6)              | 41 (80,4)                  | 24 (92,3)                     | 1/2=0,0001                          |
|   | 1 балл    | 16 (34,8)             | 10 (19,6)                  | 2 (7,7)                       | 1/3=0,0001                          |
|   | 2 балла   | 21 (45,7)             | 0 (0,0)                    | 0 (0,0)                       | 2/3=0,394                           |
| <b>Эндокапиллярная пролиферация</b>   | 0 баллов  | 22 (47,8)             | 46 (90,2)                  | 22 (88,0)                     | 1/2=0,0008                          |
|   | 1 балл    | 22 (47,8)             | 5 (9,8)                    | 3 (12,0)                      | 1/3=0,0006                          |
|   | 2 балла   | 2 (4,3)               | 0 (0,0)                    | 0 (0,0)                       | 2/3=0,773                           |
| <b>Расширение мезангиального матрикса</b>   | 0 баллов  | 6 (13,0)              | 12 (24,0)                  | 3 (11,1)                      | 1/2=0,0002                          |
|   | 1 балл    | 15 (32,6)             | 31 (62,0)                  | 6 (22,2)                      | 1/3=0,0001                          |
|   | 2 балла   | 24 (52,2)             | 6 (12,0)                   | 6 (22,2)                      | 2/3=0,0001                          |
|   | 3 балла   | 1 (2,2)               | 1 (2,0)                    | 12 (44,4)                     |                                     |
| Примечание - Прол. ГП – пролиферативные гломерулопатии, Непрол. ГП – непролиферативные гломерулопатии, N – количество пациентов, ГБМ – гломерулярная базальная мембрана |           |                       |                            |                               |                                     |

Тубулярная атрофия, интерстициальный фиброз, отек интерстиция, перитубулярный капиллярит, клеточная инфильтрация ТИ также чаще отсутствовали у пациентов с непролиферативными ГП. По аналогии с гломерулярными изменениями, характер и выраженность поражения

канальцев у пациентов с непролиферативными ГП и AL-амилоидозом были сходными.

Таблица 11 - Полуколичественная оценка изменений тубулоинтерстиция при светооптическом исследовании, тест Краскела-Уоллиса для множественных сравнений. Данные представлены числом пациентов и процентом (в скобках)

| Показатели  | Категории | 1<br>Прол. ГП<br>N=46 | 2<br>Непрол.<br>ГП<br>N=51 | 3<br>AL-<br>амилоидоз<br>N=27 | p                                     |
|---|-----------|-----------------------|----------------------------|-------------------------------|---------------------------------------|
| <b>Тубулярная атрофия</b>   | 0 баллов  | 7 (15,2)              | 23 (45,1)                  | 8 (29,6)                      | 1/2=0,002<br>1/3=0,310<br>2/3=0,718   |
|   | 1 балл    | 9 (19,6)              | 11 (21,6)                  | 6 (22,2)                      |                                       |
|   | 2 балла   | 22 (47,8)             | 14 (27,5)                  | 8 (29,6)                      |                                       |
|   | 3 балла   | 8 (17,4)              | 3 (5,9)                    | 5 (18,5)                      |                                       |
| <b>Интерстициальный фиброз</b>  | 0 баллов  | 6 (13,0)              | 23 (45,1)                  | 8 (29,6)                      | 1/2=0,001<br>1/3=0,441<br>2/3=0,347   |
|   | 1 балл    | 10 (21,7)             | 12 (23,5)                  | 7 (25,9)                      |                                       |
|   | 2 балла   | 22 (47,8)             | 13 (25,5)                  | 8 (29,6)                      |                                       |
|   | 3 балла   | 8 (17,4)              | 3 (5,9)                    | 4 (14,8)                      |                                       |
| <b>Отек интерстиция</b>   | 0 баллов  | 15 (32,6)             | 35 (68,6)                  | 23 (85,2)                     | 1/2=0,006<br>1/3=0,0001<br>2/3=0,111  |
|   | 1 балл    | 30 (65,2)             | 13 (25,5)                  | 4 (14,8)                      |                                       |
|   | 2 балла   | 1 (2,2)               | 3 (5,9)                    | 0 (0,0)                       |                                       |
| <b>Перитубулярный капиллярит</b>  | 0 баллов  | 13 (28,9)             | 36 (70,6)                  | 22 (81,5)                     | 1/2=0,0001<br>1/3=0,0001<br>2/3=0,577 |
|   | 1 балл    | 20 (44,4)             | 15 (29,4)                  | 5 (18,5)                      |                                       |
|   | 2 балла   | 12 (26,7)             | 0 (0,0)                    | 0 (0,0)                       |                                       |
| <b>Клеточная инфильтрация ТИ</b>  | 0 баллов  | 8 (17,4)              | 27 (52,9)                  | 11 (40,7)                     | 1/2=0,0002<br>1/3=0,031<br>2/3=0,561  |
|   | 1 балл    | 20 (43,5)             | 19 (37,3)                  | 12 (44,4)                     |                                       |
|   | 2 балла   | 17 (37,0)             | 5 (9,8)                    | 4 (14,8)                      |                                       |
|   | 3 балла   | 1 (2,2)               | 0 (0,0)                    | 0 (0,0)                       |                                       |
| Примечание - Прол. ГП – пролиферативные гломерулопатии, Непрол. ГП – непролиферативные гломерулопатии, N – количество пациентов, ТИ – тубулоинтерстиций |           |                       |                            |                               |                                       |



Таблица 12 - Полуколичественная оценка сосудистых изменений при светооптическом исследовании, тест Краскела-Уоллиса для множественных сравнений. Данные представлены числом пациентов и процентом (в скобках)

| Показатели  | Категории | 1<br>Прол.<br>ГП<br>N=46 | 2<br>Непрол. ГП<br>N=51 | 3<br>AL-<br>амилоидоз<br>N=27 | p                                   |
|---|-----------|--------------------------|-------------------------|-------------------------------|-------------------------------------|
| <b>Эластофиброз<br/>сосудов</b>   | 0 баллов  | 10 (21,7)                | 14 (28,0)               | 6 (22,2)                      | 1/2=0,533<br>1/3=0,976<br>2/3=0,512 |
|   | 1 балл    | 19 (41,3)                | 11 (22,0)               | 13 (48,1)                     |                                     |
|   | 2 балла   | 13 (28,3)                | 19 (38,0)               | 7 (25,9)                      |                                     |
|   | 3 балла   | 4 (8,7)                  | 6 (12,0)                | 1 (3,7)                       |                                     |
| <b>Периваскулярный<br/>склероз</b>  | 0 баллов  | 11 (23,9)                | 13 (26,0)               | 6 (22,2)                      | 1/2=0,340<br>1/3=0,024<br>2/3=0,311 |
|   | 1 балл    | 20 (43,5)                | 21 (42,0)               | 13 (48,1)                     |                                     |
|   | 2 балла   | 10 (21,7)                | 14 (28,0)               | 8 (29,6)                      |                                     |
|   | 3 балла   | 5 (10,9)                 | 2 (4,0)                 | 0 (0,0)                       |                                     |
| Примечание - Прол. ГП – пролиферативные гломерулопатии, Непрол. ГП – непролиферативные гломерулопатии, N – количество пациентов |           |                          |                         |                               |                                     |

Статистически значимые различия сосудистого компартмента почки (эластофиброза сосудов и периваскулярного склероза) в группах практически не определялись.

При выполнении иммунофлюоресцентного анализа, депозиция иммуноглобулинов, компонентов комплемента, СЛЦ и фибриногена оценивалась во всех структурах почечной паренхимы, однако, в таблицах 13 и 14 продемонстрирована наиболее важная локализация отложений – в структурах ГБМ и мезангиальном пространстве.

Таблица 13 - Полуколичественная оценка изменений нефробиоптатов при иммунофлюоресцентном исследовании гломерулярной базальной мембраны, тест Краскела-Уоллиса для множественных сравнений. Данные представлены числом пациентов и процентом (в скобках)

| Показатели  | Категории | 1<br>Прол.<br>ГП<br>N=46 | 2<br>Непрол. ГП<br>N=51 | 3<br>AL-<br>амилоидоз<br>N=27 | p         |
|---|-----------|--------------------------|-------------------------|-------------------------------|-----------|
| <b>Отложения С3 по ГБМ</b>  | 0 баллов  | 32 (69,6)                | 38 (80,9)               | 25 (100,0)                    | 1/2=0,999 |
|   | 1 балл    | 13 (28,3)                | 5 (10,6)                | 0 (0,0)                       | 1/3=0,490 |
|   | 3 балла   | 1 (2,2)                  | 4 (8,5)                 | 0 (0,0)                       | 2/3=0,120 |
| <b>Отложения С1q по ГБМ</b>   | 0 баллов  | 40 (87,0)                | 44 (93,6)               | 25 (100,0)                    | 1/2=0,999 |
|   | 1 балл    | 2 (4,3)                  | 2 (4,3)                 | 0 (0,0)                       | 1/3=0,999 |
|   | 2 балла   | 3 (6,5)                  | 1 (2,1)                 | 0 (0,0)                       | 2/3=0,999 |
|   | 3 балла   | 1 (2,2)                  | 0 (0,0)                 | 0 (0,0)                       |           |
| <b>Отложения СЛЦ каппа по ГБМ</b>   | 0 баллов  | 31 (72,1)                | 38 (80,9)               | 24 (88,9)                     | 1/2=0,999 |
|   | 1 балл    | 0 (0,0)                  | 0 (0,0)                 | 1 (3,7)                       | 1/3=0,999 |
|   | 2 балла   | 10 (23,3)                | 5 (10,6)                | 2 (7,4)                       | 2/3=0,999 |
|   | 3 балла   | 2 (4,7)                  | 4 (8,5)                 | 0 (0,0)                       |           |
| <b>Отложения СЛЦ лямбда по ГБМ</b>  | 0 баллов  | 39 (86,7)                | 42 (89,4)               | 26 (96,3)                     | 1/2=0,999 |
|   | 1 балл    | 2 (4,4)                  | 2 (4,3)                 | 0 (0,0)                       | 1/3=0,999 |
|   | 2 балла   | 4 (8,9)                  | 3 (6,4)                 | 1 (3,7)                       | 2/3=0,652 |
| <b>Отложения фибриногена по ГБМ</b>   | 0 баллов  | 36 (80,0)                | 39 (84,8)               | 25 (100,0)                    | 1/2=0,999 |
|   | 1 балл    | 0 (0,0)                  | 1 (2,2)                 | 0 (0,0)                       | 1/3=0,899 |
|   | 2 балла   | 8 (17,8)                 | 6 (13,0)                | 0 (0,0)                       | 2/3=0,482 |
|   | 3 балла   | 1 (2,2)                  | 0 (0,0)                 | 0 (0,0)                       |           |
| Примечание - Прол. ГП – пролиферативные гломерулопатии, Непрол. ГП – непролиферативные гломерулопатии, N – количество пациентов, С3- С3 компонент комплемента, С1q- С1q компонент комплемента, СЛЦ- свободные легкие цепи, ГБМ – гломерулярная базальная мембрана |           |                          |                         |                               |           |

Таблица 14 - Полуколичественная оценка изменений нефробиоптатов при иммунофлюоресцентном исследовании мезангиального пространства, тест Краскела-Уоллиса для множественных сравнений. Данные представлены числом пациентов и процентом (в скобках)

| Показатели  | Категории | 1<br>Прол. ГП<br>N=46 | 2<br>Непрол.<br>ГП<br>N=51 | 3<br>AL-<br>амилоидоз<br>N=27 | p                                     |
|---|-----------|-----------------------|----------------------------|-------------------------------|---------------------------------------|
| <b>Отложения C3 в мезангии</b>  | 0 баллов  | 10 (22,2)             | 39 (83,0)                  | 25 (100,0)                    | 1/2=0,0001<br>1/3=0,772<br>2/3=0,0001 |
|   | 1 балл    | 3 (6,7)               | 1 (2,1)                    | 0 (0,0)                       |                                       |
|   | 2 балла   | 23 (51,1)             | 6 (12,8)                   | 0 (0,0)                       |                                       |
|   | 3 балла   | 9 (20,0)              | 1 (2,1)                    | 0 (0,0)                       |                                       |
| <b>Отложения C1q в мезангии</b>   | 0 баллов  | 42 (93,3)             | 46 (97,9)                  | 25 (100,0)                    | 1/2=0,999                             |
|   | 1 балл    | 2 (4,4)               | 1 (2,1)                    | 0 (0,0)                       | 1/3=0,999                             |
|   | 3 балла   | 1 (2,2)               | 0 (0,0)                    | 0 (0,0)                       | 2/3=0,999                             |
| <b>Отложения СЛЦ<br/>лямбда в мезангии</b>  | 0 баллов  | 17 (40,5)             | 35 (74,5)                  | 20 (74,1)                     | 1/2=0,007<br>1/3=0,999<br>2/3=0,033   |
|   | 1 балл    | 4 (9,5)               | 3 (6,4)                    | 2 (7,4)                       |                                       |
|   | 2 балла   | 16 (38,1)             | 9 (19,1)                   | 4 (14,8)                      |                                       |
|   | 3 балла   | 5 (11,9)              | 0 (0,0)                    | 1 (3,7)                       |                                       |
| <b>Отложения СЛЦ<br/>каппа в мезангии</b>   | 0 баллов  | 40 (90,9)             | 46 (97,9)                  | 24 (88,9)                     | 1/2=0,999                             |
|   | 1 балл    | 1 (2,3)               | 1 (2,1)                    | 0 (0,0)                       | 1/3=0,999                             |
|   | 2 балла   | 3 (6,8)               | 0 (0,0)                    | 3 (11,1)                      | 2/3=0,999                             |
| <b>Отложения<br/>фибриногена в<br/>мезангии</b>   | 0 баллов  | 36 (81,8)             | 41 (89,1)                  | 23 (92,0)                     | 1/2=0,999                             |
|   | 1 балл    | 1 (2,3)               | 2 (4,3)                    | 0 (0,0)                       | 1/3=0,999                             |
|   | 2 балла   | 7 (15,9)              | 3 (6,5)                    | 2 (8,0)                       | 2/3=0,999                             |
| Примечание - Прол. ГП – пролиферативные гломерулопатии, Непрол. ГП – непролиферативные гломерулопатии, N – количество пациентов, C3- C3 компонент комплемента, C1q- C1q компонент комплемента, СЛЦ- свободная легкая цепь |           |                       |                            |                               |                                       |

Выраженность отложений по ГБМ C3 и C1q компонентов комплемента, СЛЦ и фибриногена были сходными во всех трех группах. Выраженность отложений в мезангии C3 компонента комплемента (но не C1q компонента комплемента) была наиболее значительной у пациентов с пролиферативными

ГП. Отложения СЛЦ лямбда (но не СЛЦ каппа) в мезангии чаще наблюдали у пациентов с пролиферативными ГП. Выраженность отложений в мезангии С1q компонента комплемента, СЛЦ каппа и фибриногена была сходной во всех трех группах.

Если принять изменения, характеризующие депозицию СЛЦ в структурах нефрона у пациентов с ГП и AL за сумму баллов, полученную при иммунофлюоресцентном исследовании, можно представить общую картину, представленную на рисунке 6.

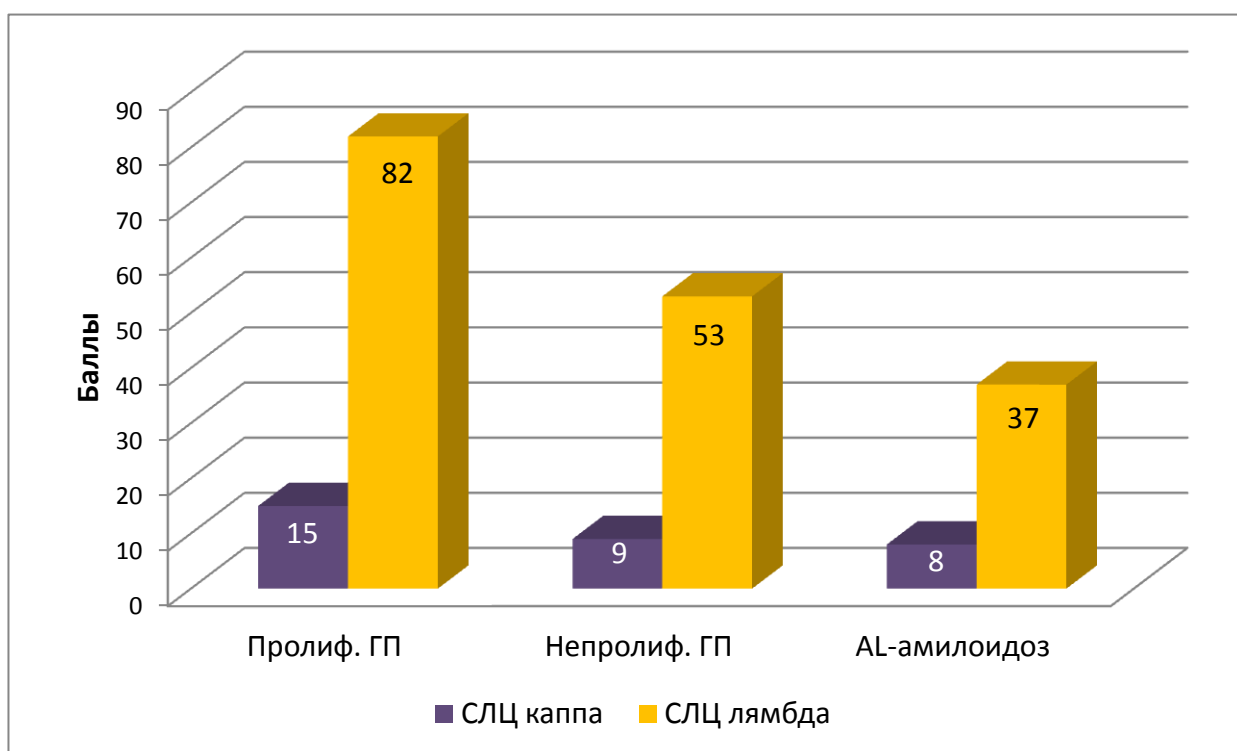


Рисунок 6 - Суммарная депозиция СЛЦ в структурах нефрона у пациентов с ГП и AL-амилоидозом

Примечание – Пролиф. ГП – пролиферативные гломерулопатии, Непролиф. ГП – непролиферативные гломерулопатии, СЛЦ- свободные легкие цепи

Очевидно, что в основном регистрируются депозиты СЛЦ лямбда, причем это касается не только пСЛЦ, но и мСЛЦ. И в наибольшей степени эти депозиты отмечаются у пациентов с пролиферативными ГП. Интересно, что при AL амилоидозе, где депозиция СЛЦ, казалось бы, должна быть наиболее выражена, суммарный балл отложений СЛЦ ниже, что в других

группах. Возможно, это объясняется строением амилоидных фибрилл, скрывающим фрагменты СЛЦ необходимые для связывания антисыворотки.

На серии рисунков 7 - 12 отражены взаимосвязи между сывороточными концентрациями СЛЦ и рСКФ у пациентов с пролиферативными и непролиферативными ГП, а также AL-амилоидозом.

Пациентов с AL- амилоидозом не делили на группы в зависимости от величины рСКФ по двум причинам. Во-первых, это было связано с малочисленностью данной когорты. Во-вторых, при рассмотрении графика становится очевидным, что при таком подходе никакой взаимосвязи не может быть обнаружено. При анализе подгруппы в целом выявлена негативная взаимосвязь между мСЛЦ каппа сыворотки крови и рСКФ у пациентов с AL-амилоидозом.

Статистически значимая взаимосвязь между сывороточным уровнем пСЛЦ каппа и рСКФ выявлена только у пациентов с гломерулопатиями при ХБП 3-4 стадий.

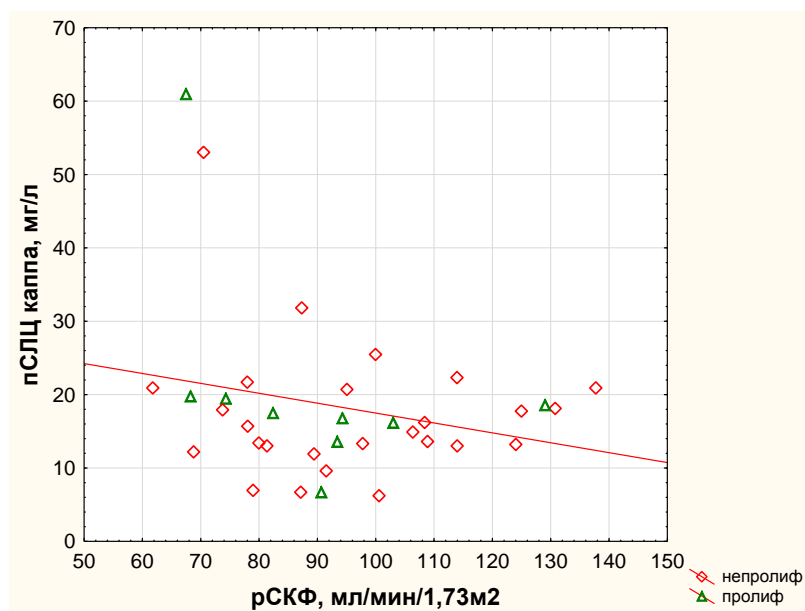


Рисунок 7 - Взаимосвязь между пСЛЦ каппа сыворотки крови и рСКФ  $\geq 60$  мл/мин/1,73м<sup>2</sup> у пациентов с пролиферативными и непролиферативными гломерулопатиями

Примечание - N=35, пСЛЦ каппа=  $30,977-0,134 \times$  рСКФ,  $R_s=-0,242$ ,  $p=0,160$

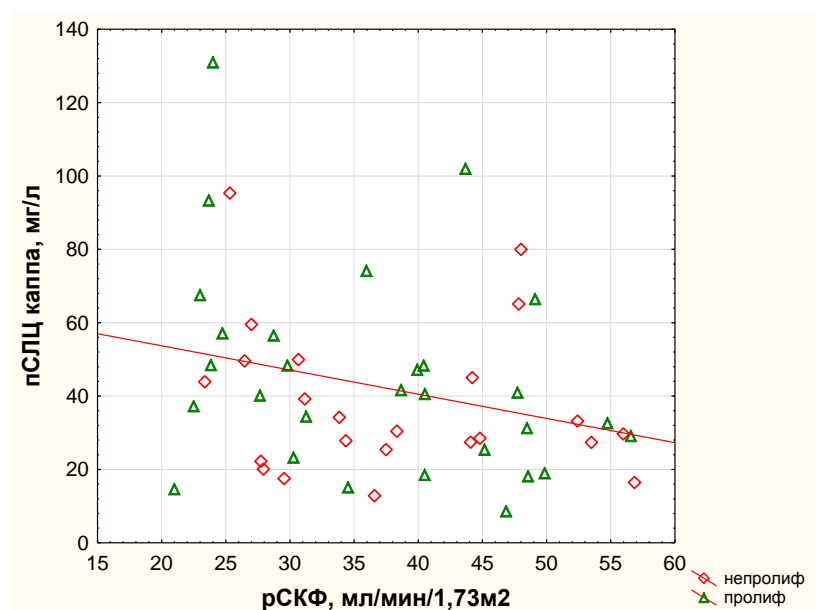


Рисунок 8 - Взаимосвязь между пСЛЦ каппа сыворотки крови и рСКФ <math>< 60</math> мл/мин/1,73м<sup>2</sup> у пациентов с пролиферативными и непролиферативными гломерулопатиями

Примечание -  $N=62$  пСЛЦ каппа =  $66,920 - 0,660 \times \text{pСКФ}$ ,  $R_s = -0,280$ ,  $p = 0,044$

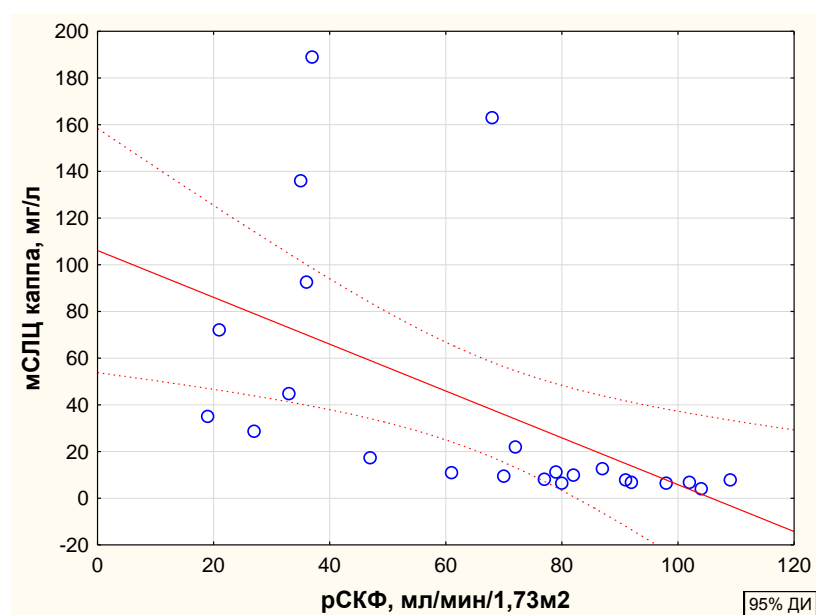


Рисунок 9 - Взаимосвязь между мСЛЦ каппа сыворотки крови и рСКФ у пациентов с AL-амилоидозом

Примечание -  $N=27$ , пСЛЦ каппа =  $106,1 - 1,003 \times \text{pСКФ}$ ,  $R_s = -0,531$ ,  $p = 0,009$

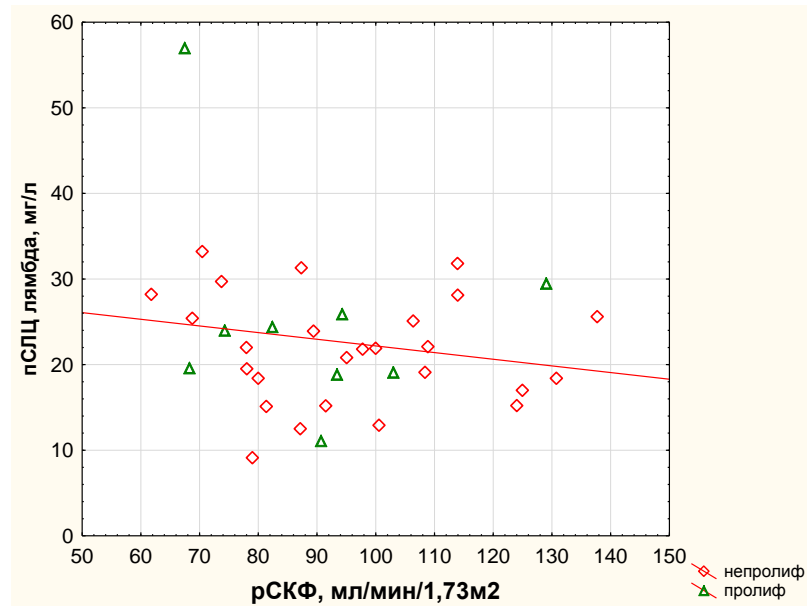


Рисунок 10 - Взаимосвязь между пСЛЦ лямбда сыворотки крови и рСКФ  $\geq 60$  мл/мин/1,73м<sup>2</sup> у пациентов с пролиферативными и непролиферативными гломерулопатиями

Примечание - N=35, пСЛЦ лямбда =  $29,968 - 0,077 \times \text{рСКФ}$ ,  $R_s = -0,183$ ,  $p = 0,292$

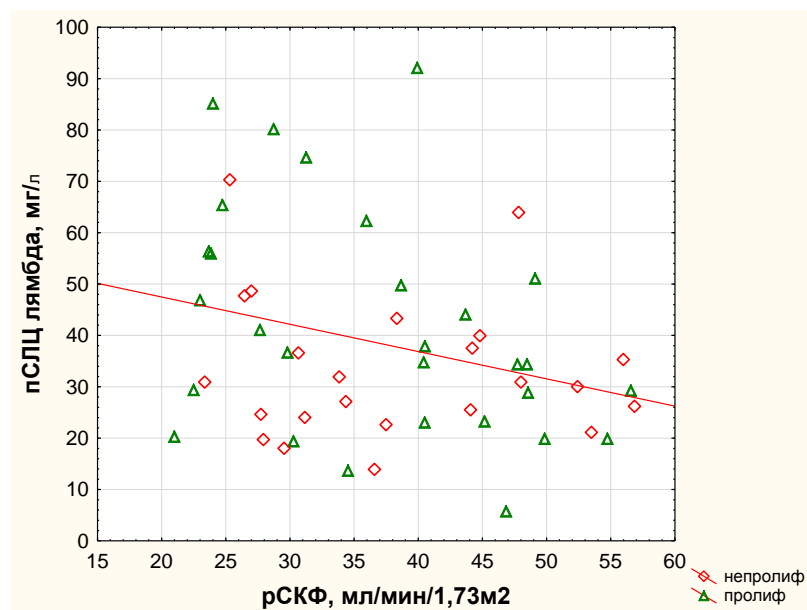


Рисунок 11 - Взаимосвязь между пСЛЦ лямбда сыворотки крови и рСКФ  $< 60$  мл/мин/1,73м<sup>2</sup> у пациентов с пролиферативными и непролиферативными гломерулопатиями

Примечание - N=62 пСЛЦ лямбда =  $58,114 - 0,531 \times \text{рСКФ}$ ,  $R_s = -0,453$ ,  $p = 0,0001$

Статистически значимая взаимосвязь между сывороточным уровнем пСЛЦ лямбда и рСКФ выявлена только у пациентов с гломерулопатиями при ХБП 3-4 стадий.

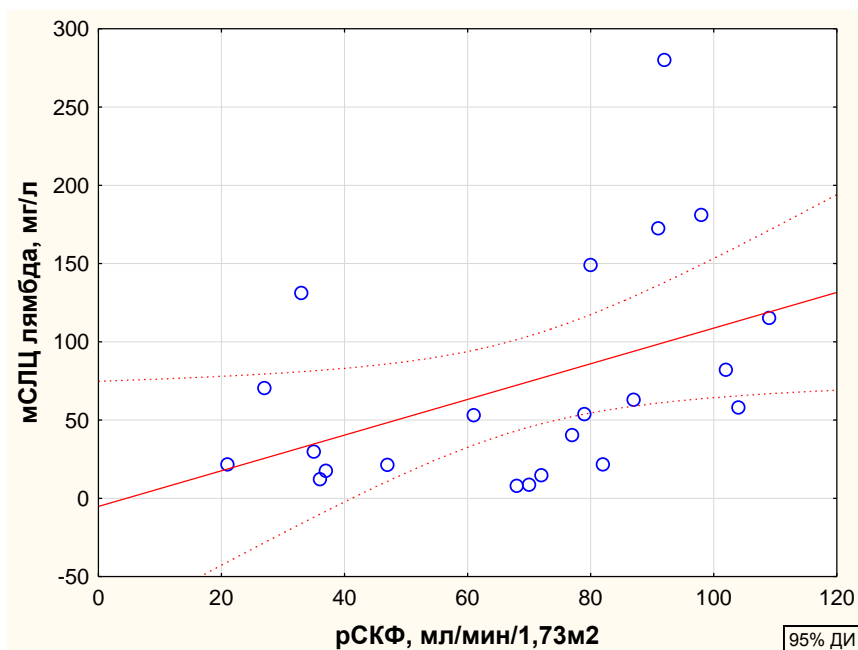


Рисунок 12 - Взаимосвязь между мСЛЦ лямбда сыворотки крови и рСКФ у пациентов с AL-амилоидозом

Примечание -  $N=27$  пСЛЦ лямбда =  $-5,191 + 1,139 \times \text{рСКФ}$ ,  $R_s=0,439$ ,  $p=0,041$

При анализе подгруппы выявлена позитивная взаимосвязь между мСЛЦ лямбда сыворотки крови и рСКФ у пациентов с AL-амилоидозом.

Принимая во внимание наличие статистически значимой взаимосвязи между уровнем пСЛЦ каппа и пСЛЦ лямбда у пациентов с пролиферативными и непролиферативными ГП с рСКФ  $< 60$  мл/мин/1,73м<sup>2</sup>, следующим этапом стало проведение корреляционного анализа уровня пСЛЦ с выраженностью гломерулосклероза как морфологического субстрата сниженной экскреторной функции почек (рисунки 13 и 14).



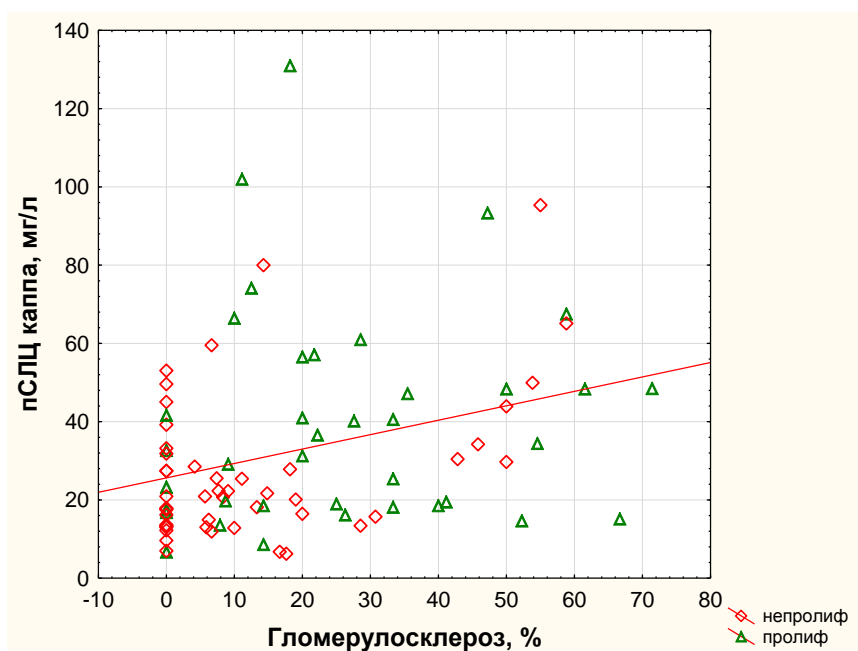


Рисунок 13 - Взаимосвязь между пСЛЦ каппа сыворотки крови и  
гломерулосклерозом у пациентов с пролиферативными и  
непролиферативными гломерулопатиями

Примечание -  $N=97$  пСЛЦ каппа =  $25,623 + 0,368 \times$  Гломерулосклероз, %,  $R_s = 0,308$ ,  
 $p = 0,004$

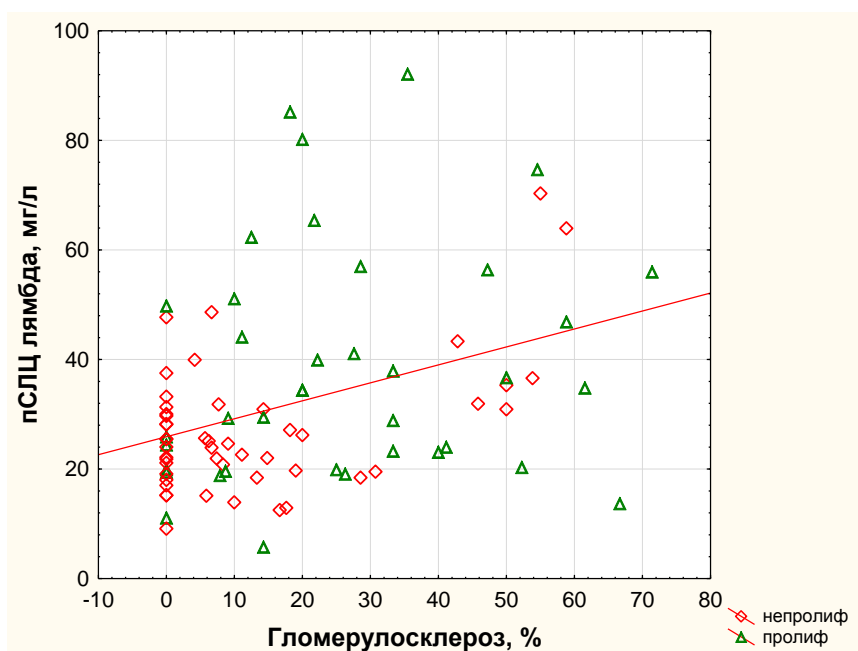


Рисунок 14 - Взаимосвязь между пСЛЦ лямбда сыворотки крови и  
гломерулосклерозом у пациентов с пролиферативными и  
непролиферативными гломерулопатиями

Примечание -  $N=97$  пСЛЦ лямбда =  $25,897 + 0,328 \times$  Гломерулосклероз, %,  $R_s = 0,368$ ,  
 $p = 0,0001$

Выявлена взаимосвязь между сывороточным уровнем обеих легких цепей и выраженностью гломерулосклероза. Однако, необходимо отметить два важных обстоятельства. Во-первых, даже у пациентов с отсутствием гломерулосклероза сывороточный уровень как пСЛЦ каппа, так и пСЛЦ лямбда был повышен. Во-вторых, у некоторых пациентов со степенью гломерулосклероза более 30%, сывороточный уровень обеих пСЛЦ был нормальным.

В подгруппе пациентов с AL-амилоидозом также провели корреляционный анализ уровня мСЛЦ каппа, лямбда и выраженности гломерулосклероза (рисунки 15 и 16).

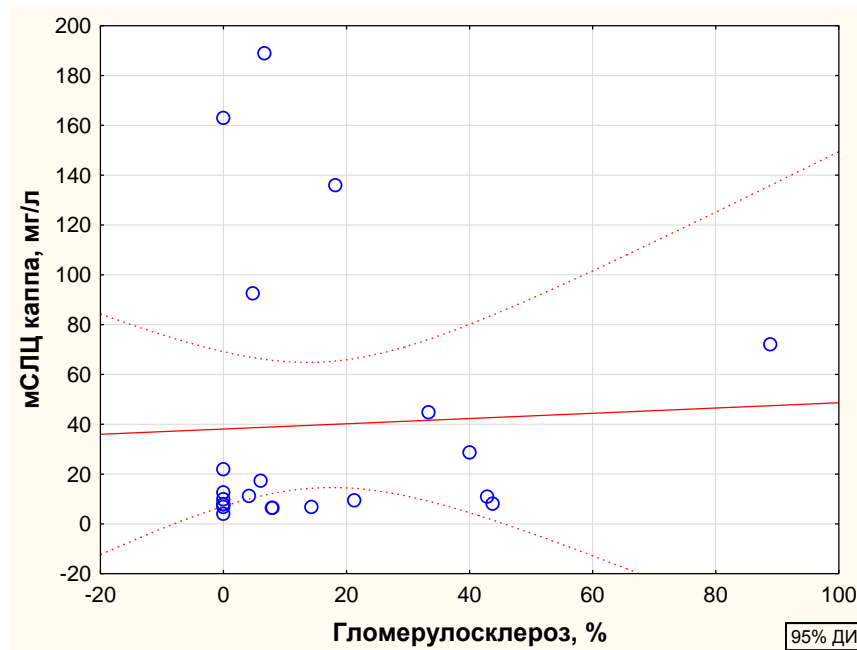


Рисунок 15 - Взаимосвязь между пСЛЦ каппа сыворотки крови и гломерулосклерозом у пациентов с AL-амилоидозом

Примечание -  $N=27$  пСЛЦ каппа =  $38,084 + 0,105 \times$  гломерулосклероз,%,  $R_s=0,042$ ,  $p=0,852$

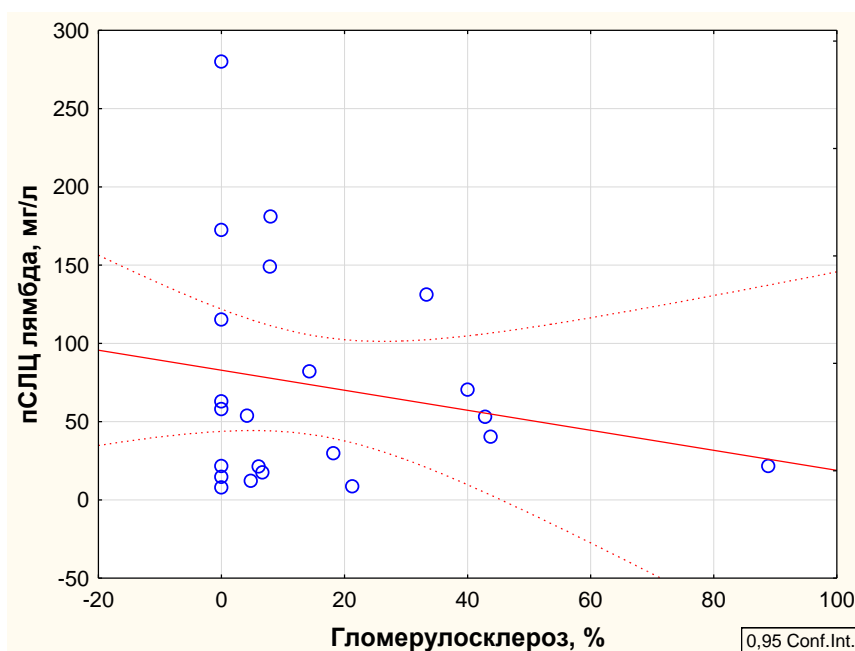


Рисунок 16 - Взаимосвязь между пСЛЦ каппа сыворотки крови и гломерулосклерозом у пациентов с AL-амилоидозом

Примечание -  $N=27$  пСЛЦ лямбда =  $82,826 + 0,639 \times$  гломерулосклероз, %,  $R_s=-0,199$ ,  $p=0,373$

Отсутствие статистически значимой взаимосвязи между мСЛЦ каппа и гломерулосклерозом может трактоваться как проявление самой природы моноклональной продукции СЛЦ – уровень доминирующей легкой цепи практически полностью определяется активностью клона плазматической клетки, а не снижением скорости выведения данных молекул – это объясняет высокие значения мСЛЦ при отсутствии гломерулосклероза. Статистически значимой взаимосвязи между мСЛЦ лямбда сыворотки крови и выраженностью гломерулосклероза, по аналогии с мСЛЦ каппа, у пациентов с AL-амилоидозом не выявлено.

Наличие клеток лимфоидного ряда в интерстиции могло также послужить источником продукции СЛЦ. Часть из них могла транслоцироваться в системный кровоток и благодаря этому влиять на концентрацию СЛЦ в сыворотке крови. На рисунках 17 и 18 представлено сравнение сывороточных концентраций СЛЦ каппа и лямбда в зависимости от типа гломерулопатии и наличия лимфоидной инфильтрации интерстиция.

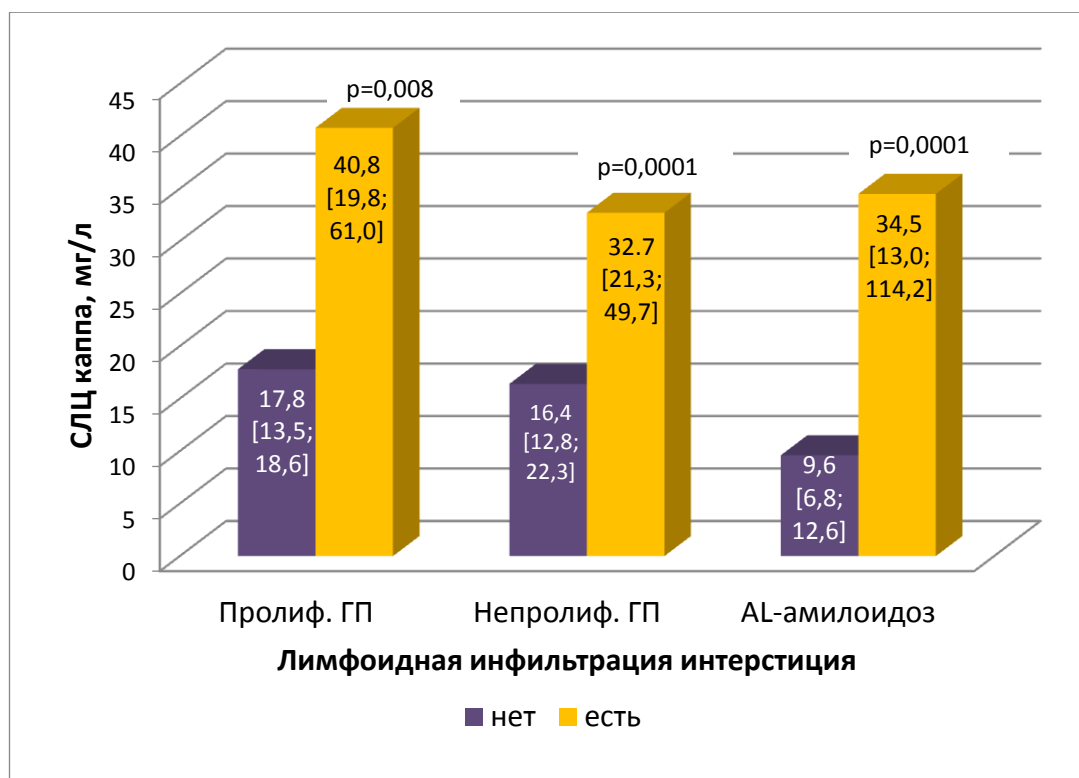


Рисунок 17 - Концентрация СЛЦ каппа в сыворотке крови в зависимости от типа гломерулопатии и наличия лимфоидной инфильтрации интерстиция, медиана [интерквартильный размах]

Примечание – Пролиф. ГП– пролиферативные ГП, Непролиф. ГП – непролиферативные ГП

Во всех трех подгруппах сывороточная концентрация СЛЦ каппа выше при наличии лимфоидной инфильтрации ТИ. Кроме того, во всех трех подгруппах при наличии лимфоидной инфильтрации интерстиция показатель всегда выше нормальных значений.

В подгруппах пролиферативных и непролиферативных ГП сывороточная концентрация СЛЦ лямбда выше при наличии лимфоидной инфильтрации интерстиция. В отличие от СЛЦ каппа, в группе пациентов с AL-амилоидозом статистически значимых различий по уровню мСЛЦ лямбда в зависимости от наличия или отсутствия лимфоидной инфильтрации интерстиция, как и ожидалось, не выявили.

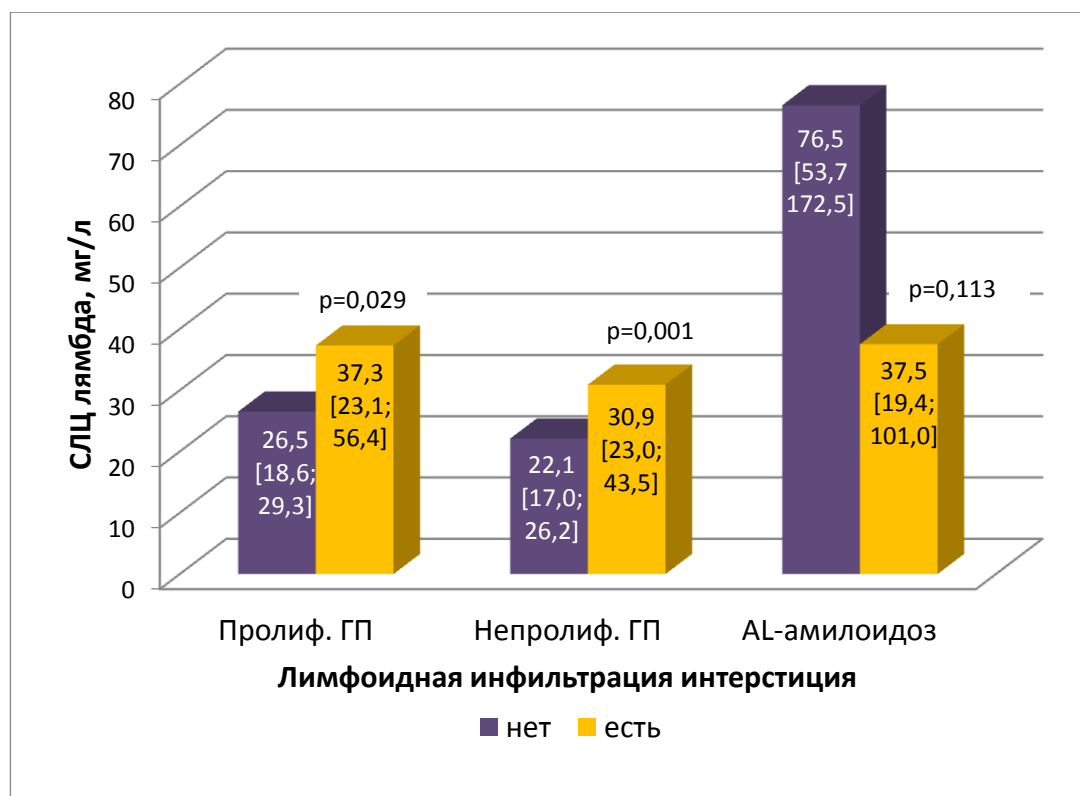


Рисунок 18 - Концентрация СЛЦ лямбда в сыворотке крови в зависимости от типа гломерулонефрита и наличия лимфоидной инфильтрации интерстиция, медиана [интерквартильный размах]

Примечание – Пролиф. ГП– пролиферативные ГП, Непролиф. ГП – непролиферативные ГП

Далее проведен логистический регрессионный анализ для уточнения вероятности влияния концентрации пСЛЦ в сыворотке крови на изменения тубулоинтерстиция. В таблице 15 представлены результаты логистического регрессионного анализа, в котором зависимой переменной является атрофия канальцев, а независимой – уровень пСЛЦ каппа в сыворотке крови.

В таблице 16 представлены результаты логистического регрессионного анализа, в котором зависимой переменной является атрофия канальцев, а независимой – уровень пСЛЦ лямбда в сыворотке крови.

Таблица 15 - Результаты логистического однофакторного регрессионного анализа, в котором зависимой переменной является атрофия канальцев, а независимой – уровень пСЛЦ каппа в сыворотке крови

| <b>N=97</b>                             | <b>Константа В0</b> | <b>пСЛЦ лямбда</b> |
|---|---------------------|--------------------|
| <b>Коэффициент регрессии</b>            | -0,287              | 2,159              |
| <b>Стандартная ошибка</b>               | 0,288               | 0,445              |
| <b>p-value</b>                          | 0,320               | 0,0001             |
| <b><math>\chi^2</math> Вальда</b>       | 0,993               | 23,464             |
| <b>p</b>                                | 0,318               | 0,0001             |
| <b>Отношение шансов</b>                 |                     | 8,666              |
| <b>- 95 % ДИ</b>                        |                     | 3,585              |
| <b>+ 95 % ДИ</b>                        |                     | 20,947             |
| Примечание - $\chi^2=26,999$ , p=0,0001 |                     |                    |

Уровень пСЛЦ каппа в сыворотке крови выше нормальных значений увеличивает вероятность развития атрофии канальцев в 9 раз.

Таблица 16 - Результаты логистического регрессионного однофакторного анализа, в котором зависимой переменной является атрофия канальцев, а независимой – уровень пСЛЦ лямбда в сыворотке крови

| <b>N=97</b>                           | <b>Константа В0</b> | <b>пСЛЦ лямбда</b> |
|---------------------------------------|---------------------|--------------------|
| <b>Коэффициент регрессии</b>          | 0,342               | 0,891              |
| <b>Стандартная ошибка</b>             | 0,278               | 0,397              |
| <b>p-value</b>                        | 0,220               | 0,026              |
| <b><math>\chi^2</math> Вальда</b>     | 1,513               | 5,020              |
| <b>p</b>                              | 0,218               | 0,0250             |
| <b>Отношение шансов</b>               |                     | 2,439              |
| <b>- 95 % ДИ</b>                      |                     | 1,109              |
| <b>+ 95 % ДИ</b>                      |                     | 5,363              |
| Примечание - $\chi^2=5,116$ , p=0,023 |                     |                    |

Уровень пСЛЦ лямбда в сыворотке крови выше нормальных значений увеличивает вероятность развития атрофии канальцев в 2,4 раза.

При проведении логистического регрессионного анализа пСЛЦ каппа и лямбда с дистрофией канальцев статистически значимой модели получено не было.

В таблице 17 представлены результаты логистического регрессионного анализа, в котором зависимой переменной является очаговый фиброз интерстиция, а независимой – уровень пСЛЦ каппа в сыворотке крови.

Таблица 17 - Результаты логистического регрессионного однофакторного анализа, в котором зависимой переменной является очаговый фиброз интерстиция, а независимой – уровень пСЛЦ каппа в сыворотке крови

| <b>N=97</b>                               | <b>Константа В0</b> | <b>пСЛЦ лямбда</b> |
|---|---------------------|--------------------|
| <b>Коэффициент регрессии</b>              | -0,204              | 2,076              |
| <b>Стандартная ошибка</b>                 | 0,287               | 0,444              |
| <b>p-value</b>                            | 0,477               | 0,0001             |
| <b><math>\chi^2</math> Вальда</b>         | 0,508               | 21,790             |
| <b>p</b>                                  | 0,475               | 0,0001             |
| <b>Отношение шансов</b>                   |                     | 7,977              |
| <b>- 95 % ДИ</b>                          |                     | 3,306              |
| <b>+ 95 % ДИ</b>                          |                     | 19,245             |
| Примечание - $\chi^2=24,835$ , $p=0,0001$ |                     |                    |

Уровень пСЛЦ каппа в сыворотке крови выше нормальных значений увеличивает вероятность развития очагового фиброза интерстиция в 8 раз.

В таблице 18 представлены результаты логистического регрессионного анализа, в котором зависимой переменной является очаговый фиброз интерстиция, а независимой – уровень пСЛЦ лямбда в сыворотке крови.

Таблица 18 - Результаты логистического регрессионного однофакторного анализа, в котором зависимой переменной является очаговый фиброз интерстиция, а независимой – уровень пСЛЦ лямбда в сыворотке крови

| <b>N=97</b>                             | <b>Константа В0</b> | <b>пСЛЦ лямбда</b> |
|---|---------------------|--------------------|
| <b>Коэффициент регрессии</b>            | 0,342               | 0,974              |
| <b>Стандартная ошибка</b>               | 0,278               | 0,402              |
| <b>p-value</b>                          | 0,220               | 0,017              |
| <b><math>\chi^2</math> Вальда</b>       | 1,513               | 5,851              |
| <b>p</b>                                | 0,218               | 0,015              |
| <b>Отношение шансов</b>                 | 1,409               | 2,649              |
| <b>- 95 % ДИ</b>                        | 0,811               | 1,193              |
| <b>+ 95 % ДИ</b>                        | 2,446               | 5,880              |
| Примечание - $\chi^2=5,996$ , $p=0,014$ |                     |                    |

Уровень пСЛЦ лямбда в сыворотке крови выше нормальных значений увеличивает вероятность развития очагового фиброза интерстиция в 2,6 раза.

При проведении логистического регрессионного анализа пСЛЦ каппа и лямбда с диффузным фиброзом интерстиция статистически значимой модели получено не было.

В таблице 19 представлены результаты логистического регрессионного анализа, в котором зависимой переменной является клеточная инфильтрация интерстиция, а независимой – уровень пСЛЦ каппа в сыворотке крови.

Уровень пСЛЦ каппа в сыворотке крови выше нормальных значений увеличивает вероятность развития клеточной инфильтрации интерстиция в 7 раз.

В таблице 20 представлены результаты логистического регрессионного анализа, в котором зависимой переменной является клеточная инфильтрация интерстиция, а независимой – уровень пСЛЦ лямбда в сыворотке крови.



Таблица 19 - Результаты логистического регрессионного однофакторного анализа, в котором зависимой переменной является клеточная инфильтрация интерстиция, а независимой – уровень пСЛЦ каппа в сыворотке крови

| <b>N=97</b>                             | <b>Константа В0</b> | <b>пСЛЦ лямбда</b> |
|---|---------------------|--------------------|
| <b>Коэффициент регрессии</b>            | -0,543              | 1,929              |
| <b>Стандартная ошибка</b>               | 0,296               | 0,4137168          |
| <b>p-value</b>                          | 0,069               | 0,000007           |
| <b><math>\chi^2</math> Вальда</b>       | 3,365               | 21,760             |
| <b>p</b>                                | 0,066               | 0,000003           |
| <b>Отношение шансов</b>                 |                     | 6,888              |
| <b>- 95 % ДИ</b>                        |                     | 3,037              |
| <b>+ 95 % ДИ</b>                        |                     | 15,625             |
| Примечание - $\chi^2=24,050$ , p=0,0001 |                     |                    |

Таблица 20 - Результаты логистического регрессионного однофакторного анализа, в котором зависимой переменной является клеточная инфильтрация интерстиция, а независимой – уровень пСЛЦ лямбда в сыворотке крови

| <b>N=97</b>                           | <b>Константа В0</b> | <b>пСЛЦ лямбда</b> |
|---------------------------------------|---------------------|--------------------|
| <b>Коэффициент регрессии</b>          | 0,037               | 0,898              |
| <b>Стандартная ошибка</b>             | 0,275               | 0,381              |
| <b>p-value</b>                        | 0,891               | 0,020              |
| <b><math>\chi^2</math> Вальда</b>     | 0,018               | 5,549              |
| <b>p</b>                              | 0,890               | 0,018              |
| <b>Отношение шансов</b>               |                     | 2,455              |
| <b>- 95 % ДИ</b>                      |                     | 1,154              |
| <b>+ 95 % ДИ</b>                      |                     | 5,224              |
| Примечание - $\chi^2=5,668$ , p=0,017 |                     |                    |

Уровень пСЛЦ лямбда в сыворотке крови выше нормальных значений увеличивает вероятность развития клеточной инфильтрации интерстиция в 2,5 раза.

В таблице 21 представлены результаты логистического регрессионного анализа, в котором зависимой переменной является лимфоидная инфильтрация интерстиция, а независимой – уровень пСЛЦ каппа в сыворотке крови.

Таблица 21 - Результаты логистического регрессионного однофакторного анализа, в котором зависимой переменной является лимфоидная инфильтрация интерстиция, а независимой – уровень пСЛЦ каппа в сыворотке крови

| <b>N=97</b>                             | <b>Константа B0</b> | <b>пСЛЦ лямбда</b> |
|---|---------------------|--------------------|
| <b>Коэффициент регрессии</b>            | -0,510              | 1,897              |
| <b>Стандартная ошибка</b>               | 0,298               | 0,415              |
| <b>p-value</b>                          | 0,089               | 0,00001            |
| <b><math>\chi^2</math> Вальда</b>       | 2,935               | 20,896             |
| <b>p</b>                                | 0,086               | 0,000004           |
| <b>Отношение шансов</b>                 | 0,6                 | 6,666              |
| <b>- 95 % ДИ</b>                        | 0,332               | 2,931              |
| <b>+ 95 % ДИ</b>                        | 1,082               | 15,161             |
| Примечание - $\chi^2=22,981$ , p=0,0001 |                     |                    |

Уровень пСЛЦ каппа в сыворотке крови выше нормальных значений увеличивает вероятность развития лимфоидной инфильтрации интерстиция в 7 раз.

В таблице 22 представлены результаты логистического регрессионного анализа, в котором зависимой переменной является лимфоидная инфильтрация интерстиция, а независимой – уровень пСЛЦ лямбда в сыворотке крови.

Таблица 22 - Результаты логистического регрессионного однофакторного анализа, в котором зависимой переменной является лимфоидная инфильтрация интерстиция, а независимой – уровень пСЛЦ лямбда в сыворотке крови

| <b>N=97</b>                             | <b>Константа В0</b> | <b>пСЛЦ лямбда</b> |
|---|---------------------|--------------------|
| <b>Коэффициент регрессии</b>            | 0,037               | 0,949              |
| <b>Стандартная ошибка</b>               | 0,274               | 0,384              |
| <b>p-value</b>                          | 0,890               | 0,014              |
| <b><math>\chi^2</math> Вальда</b>       | 0,018               | 6,107              |
| <b>p</b>                                | 0,890               | 0,013              |
| <b>Отношение шансов</b>                 |                     | 2,584              |
| <b>- 95 % ДИ</b>                        |                     | 1,207              |
| <b>+ 95 % ДИ</b>                        |                     | 5,531              |
| Примечание - $\chi^2=6,242$ , $p=0,012$ |                     |                    |

Уровень пСЛЦ лямбда в сыворотке крови выше нормальных значений увеличивает вероятность развития лимфоидной инфильтрации интерстиция в 2,5 раза.

В таблице 23 представлены результаты логистического регрессионного анализа, в котором зависимой переменной является интерстициальный отек, а независимой – уровень пСЛЦ каппа в сыворотке крови.

Уровень пСЛЦ каппа в сыворотке крови выше нормальных значений увеличивает вероятность развития интерстициального отека в 5,6 раза.

При проведении логистического регрессионного анализа пСЛЦ лямбда с интерстициальным отеком статистически значимой модели получено не было.

В таблице 24 представлены результаты логистического регрессионного анализа, в котором зависимой переменной является нейтрофильная инфильтрация интерстиция, а независимой – уровень пСЛЦ каппа в сыворотке крови.

Таблица 23 - Результаты логистического регрессионного однофакторного анализа, в котором зависимой переменной является интерстициальный отек, а независимой – уровень пСЛЦ каппа в сыворотке крови

| <b>N=97</b>                               | <b>Константа B0</b> | <b>пСЛЦ лямбда</b> |
|---|---------------------|--------------------|
| <b>Коэффициент регрессии</b>              | -1,491              | 1,732              |
| <b>Стандартная ошибка</b>                 | 0,368               | 0,436              |
| <b>p-value</b>                            | 0,00009             | 0,0001             |
| <b><math>\chi^2</math> Вальда</b>         | 16,346              | 15,783             |
| <b>p</b>                                  | 0,00005             | 0,00007            |
| <b>Отношение шансов</b>                   |                     | 5,656              |
| <b>- 95 % ДИ</b>                          |                     | 2,385              |
| <b>+ 95 % ДИ</b>                          |                     | 13,413             |
| Примечание - $\chi^2=18,349$ , $p=0,0001$ |                     |                    |

Таблица 24 - Результаты логистического регрессионного однофакторного анализа, в котором зависимой переменной является нейтрофильная инфильтрация интерстиция, а независимой – уровень пСЛЦ каппа в сыворотке крови

| <b>N=97</b>                             | <b>Константа B0</b> | <b>пСЛЦ лямбда</b> |
|---|---------------------|--------------------|
| <b>Коэффициент регрессии</b>            | -2,420              | 1,267              |
| <b>Стандартная ошибка</b>               | 0,521               | 0,587              |
| <b>p-value</b>                          | 0,000008            | 0,032              |
| <b><math>\chi^2</math> Вальда</b>       | 21,517              | 4,653              |
| <b>p</b>                                | 0,000003            | 0,030              |
| <b>Отношение шансов</b>                 |                     | 3,552              |
| <b>- 95 % ДИ</b>                        |                     | 1,110              |
| <b>+ 95 % ДИ</b>                        |                     | 11,370             |
| Примечание - $\chi^2=5,559$ , $p=0,018$ |                     |                    |

Уровень пСЛЦ каппа в сыворотке крови выше нормальных значений увеличивает вероятность развития нейтрофильной инфильтрации интерстиция в 3,5 раза.

В таблице 25 представлены результаты логистического регрессионного анализа, в котором зависимой переменной является нейтрофильная инфильтрация интерстиция, а независимой – уровень пСЛЦ лямбда в сыворотке крови.

Таблица 25 - Результаты логистического регрессионного однофакторного анализа, в котором зависимой переменной является нейтрофильная инфильтрация интерстиция, а независимой – уровень пСЛЦ лямбда в сыворотке крови

| N=97                                  | Константа B0 | пСЛЦ лямбда |
|---------------------------------------|--------------|-------------|
| <b>Коэффициент регрессии</b>          | -2,261       | 1,105       |
| <b>Стандартная ошибка</b>             | 0,469        | 0,546       |
| <b>p-value</b>                        | 0,000004     | 0,045       |
| <b><math>\chi^2</math> Вальда</b>     | 23,161       | 4,102       |
| <b>p</b>                              | 0,000001     | 0,042       |
| <b>Отношение шансов</b>               |              | 3,022       |
| <b>- 95 % ДИ</b>                      |              | 1,025       |
| <b>+ 95 % ДИ</b>                      |              | 8,908       |
| Примечание - $\chi^2=4,647$ , p=0,031 |              |             |

Уровень пСЛЦ лямбда в сыворотке крови выше нормальных значений увеличивает вероятность развития нейтрофильной инфильтрации интерстиция в 3 раза.

В таблице 26 представлены результаты логистического регрессионного анализа, в котором зависимой переменной является макрофагальная инфильтрация интерстиция, а независимой – уровень пСЛЦ каппа в сыворотке крови.

Таблица 26 - Результаты логистического регрессионного однофакторного анализа, в котором зависимой переменной является макрофагальная инфильтрация интерстиция, а независимой – уровень пСЛЦ каппа в сыворотке крови

| <b>N=97</b>                               | <b>Константа B0</b> | <b>пСЛЦ лямбда</b> |
|---|---------------------|--------------------|
| <b>Коэффициент регрессии</b>              | -0,723              | 1,539              |
| <b>Стандартная ошибка</b>                 | 0,304               | 0,394              |
| <b>p-value</b>                            | 0,019               | 0,0001             |
| <b><math>\chi^2</math> Вальда</b>         | 5,646               | 15,242             |
| <b>p</b>                                  | 0,017               | 0,00009            |
| <b>Отношение шансов</b>                   |                     | 4,663              |
| <b>- 95 % ДИ</b>                          |                     | 2,136              |
| <b>+ 95 % ДИ</b>                          |                     | 10,179             |
| Примечание - $\chi^2=16,370$ , $p=0,0001$ |                     |                    |

Уровень пСЛЦ каппа в сыворотке крови выше нормальных значений увеличивает вероятность развития макрофагальной инфильтрации интерстиция в 4,6 раза.

В таблице 27 представлены результаты логистического регрессионного анализа, в котором зависимой переменной является макрофагальная инфильтрация интерстиция, а независимой – уровень пСЛЦ лямбда в сыворотке крови.

Уровень пСЛЦ лямбда в сыворотке крови выше нормальных значений увеличивает вероятность развития макрофагальной инфильтрации интерстиция в 2,25 раза.

В таблице 28 представлены результаты логистического регрессионного анализа, в котором зависимой переменной является плазмоцитарная инфильтрация интерстиция, а независимой – уровень пСЛЦ каппа в сыворотке крови.

Таблица 27 - Результаты логистического регрессионного однофакторного анализа, в котором зависимой переменной является макрофагальная инфильтрация интерстиция, а независимой – уровень пСЛЦ лямбда в сыворотке крови

| <b>N=97</b>                             | <b>Константа В0</b> | <b>пСЛЦ лямбда</b> |
|---|---------------------|--------------------|
| <b>Коэффициент регрессии</b>            | -0,265              | 0,814              |
| <b>Стандартная ошибка</b>               | 0,277               | 0,370              |
| <b>p-value</b>                          | 0,339               | 0,029              |
| <b><math>\chi^2</math> Вальда</b>       | 0,919               | 4,822              |
| <b>p</b>                                | 0,337               | 0,028              |
| <b>Отношение шансов</b>                 |                     | 2,257              |
| <b>- 95 % ДИ</b>                        |                     | 1,083              |
| <b>+ 95 % ДИ</b>                        |                     | 4,703              |
| Примечание - $\chi^2=4,911$ , $p=0,026$ |                     |                    |

Таблица 28 - Результаты логистического регрессионного однофакторного анализа, в котором зависимой переменной является плазмоцитарная инфильтрация интерстиция, а независимой – уровень пСЛЦ каппа в сыворотке крови

| <b>N=97</b>                             | <b>Константа В0</b> | <b>пСЛЦ лямбда</b> |
|---|---------------------|--------------------|
| <b>Коэффициент регрессии</b>            | -0,916              | 0,836              |
| <b>Стандартная ошибка</b>               | 0,316               | 0,391              |
| <b>p-value</b>                          | 0,004               | 0,034              |
| <b><math>\chi^2</math> Вальда</b>       | 8,395               | 4,558              |
| <b>p</b>                                | 0,003               | 0,032              |
| <b>Отношение шансов</b>                 | 0,4                 | 2,307              |
| <b>- 95 % ДИ</b>                        | 0,213               | 1,062              |
| <b>+ 95 % ДИ</b>                        | 0,748               | 5,010              |
| Примечание - $\chi^2=4,743$ , $p=0,029$ |                     |                    |

Уровень пСЛЦ каппа в сыворотке крови выше нормальных значений увеличивает вероятность развития плазмочитарной инфильтрации интерстиция в 2,3 раза.

В таблице 29 представлены результаты логистического регрессионного анализа, в котором зависимой переменной является плазмочитарная инфильтрация интерстиция, а независимой – уровень пСЛЦ лямбда в сыворотке крови.

Таблица 29 - Результаты логистического регрессионного однофакторного анализа, в котором зависимой переменной является плазмочитарная инфильтрация интерстиция, а независимой – уровень пСЛЦ лямбда в сыворотке крови

| <b>N=97</b>                             | <b>Константа В0</b> | <b>пСЛЦ лямбда</b> |
|---|---------------------|--------------------|
| <b>Коэффициент регрессии</b>            | -1,024              | 1,052              |
| <b>Стандартная ошибка</b>               | 0,311               | 0,391              |
| <b>p-value</b>                          | 0,001               | 0,008              |
| <b><math>\chi^2</math> Вальда</b>       | 10,812              | 7,222718           |
| <b>p</b>                                | 0,001               | 0,007              |
| <b>Отношение шансов</b>                 |                     | 2,865              |
| <b>- 95 % ДИ</b>                        |                     | 1,319              |
| <b>+ 95 % ДИ</b>                        |                     | 6,221              |
| Примечание - $\chi^2=7,613$ , $p=0,005$ |                     |                    |

Уровень пСЛЦ лямбда в сыворотке крови выше нормальных значений увеличивает вероятность развития плазмочитарной инфильтрации интерстиция в 2,8 раза.



### 3.3.Участие легких цепей иммуноглобулинов в ренокардиальных взаимоотношениях у пациентов при различных типах гломерулопатий

Наиболее очевидными клиническими проявлениями кардиоренальных взаимосвязей является распространенность АГ и ИБС. Распространенность АГ в нашем исследовании была существенно выше, чем в общей популяции и составила около 80% пациентов. В таблице 30 представлена распространенность ИБС в зависимости от типа ГП.

Таблица 30 - Распространенность ИБС в зависимости от типа гломерулопатии

| Тип гломерулопатии                      | ИБС  |      | Всего |
|---|------|------|-------|
|   | Нет  | Есть |       |
| <b>Непролиферативный</b>                | 46   | 5    | 51    |
| Доля по строкам, %                      | 90,2 | 9,8  |       |
| <b>Пролиферативный</b>                  | 41   | 5    | 46    |
| Доля по строкам, %                      | 89,1 | 10,9 |       |
| <b>AL-амилоидоз</b>                     | 23   | 4    | 27    |
| Доля по строкам, %                      | 85,2 | 14,8 |       |
| <b>Всего</b>                            | 110  | 14   | 124   |
| Примечание - $\chi^2=0,130$ , $p=0,936$ |      |      |       |

Общее число пациентов с установленным диагнозом ИБС составило 14 человек. Распространенность ИБС не была взаимосвязана с типом ГП, составляя в каждой подгруппе не более 15 %. В связи с этим более детальный статистический анализ был нецелесообразен.

Для оценки ремоделирования миокарда проведен анализ эхокардиографических параметров геометрии ЛЖ и ЛП, а также показателей диастолической функции ЛЖ во всех группах. Результаты представлены в таблице 31.

Таблица 31 - Показатели эхокардиографического исследования в зависимости от варианта гломерулопатии, Медиана [интерквартильный размах]

| Показатель              | 1<br>Пролиф. ГП<br>N=46 | 2<br>Непролиф. ГП<br>N=51 | 3<br>AL-амилоидоз<br>N=27 | p                                    |
|-------------------------|-------------------------|---------------------------|---------------------------|--------------------------------------|
| ИММЛЖ, г/м <sup>2</sup> | 119,5<br>[97,0; 140,0]  | 112,0<br>[88,0; 149,0]    | 135,0<br>[111,0; 175,0]   | 1/2=0,668<br>1/3=0,324<br>2/3=0,176  |
| ИРЛЖ, г/мл              | 2,75<br>[2,08; 2,86]    | 2,25<br>[1,72; 2,95]      | 3,35<br>[2,68; 3,34]      | 1/2=0,947<br>1/3=0,002<br>2/3=0,003  |
| ИЛП, мл/м <sup>2</sup>  | 36,0<br>[30,0; 43,0]    | 36,0<br>[30,0; 44,0]      | 41,0<br>[34,0; 51,0]      | 1/2=0,690<br>1/3=0,184<br>2/3=0,097  |
| КСО, мл                 | 33,0<br>[27,0; 41,0]    | 34,0<br>[26,0; 54,0]      | 24,0<br>[19,0; 32,0]      | 1/2=0,193<br>1/3=0,009<br>2/3=0,224  |
| КДО, мл                 | 90,0<br>[69,0; 117,0]   | 99,0<br>[78,0; 126,0]     | 68,0<br>58,0; 80,0]       | 1/2=0,276<br>1/3=0,0003<br>2/3=0,015 |
| EF, %                   | 64,0<br>[61,0; 67,0]    | 65,0<br>[61,0; 68,0]      | 64,0<br>[56,0; 68,0]      | 1/2=0,784<br>1/3=0,372<br>2/3=0,270  |
| Е, см/сек               | 74,5<br>[68,0; 91,0]    | 77,0<br>[63,0; 92,0]      | 65,0<br>[62,00; 83,0]     | 1/2=0,972<br>1/3=0,152<br>2/3=0,198  |
| А, см/сек               | 90,0<br>[76,5; 103,5]   | 90,0<br>[80,0; 100,0]     | 84,0<br>[66,0; 99,0]      | 1/2=0,918<br>1/3=0,231<br>2/3=0,214  |
| Е/А                     | 0,80<br>[0,74; 1,01]    | 0,80<br>[0,75; 1,12]      | 0,84<br>[0,76; ,0,96]     | 1/2=0,858<br>1/3=,0568<br>2/3=0,706  |
| e', см/сек              | 9,2<br>[7,8; 10,2]      | 10,0<br>[7,5; 12,0]       | 6,05<br>[5,0; 8,0]        | 1/2=0,982<br>1/3=0,008<br>2/3=0,001  |
| Е/e'                    | 8,2<br>[6,9; 11,9]      | 8,0<br>[6,3; 9,8]         | 10,7<br>[9,0; 13,7]       | 1/2=0,576<br>1/3=0,010<br>2/3=0,049  |
| РАР, мм.рт.ст.          | 32,5<br>[30,0; 38,0]    | 32,0<br>[30,5; 35,5]      | 37,0<br>[32,0; 43,0]      | 1/2=0,503<br>1/3=0,031<br>2/3=0,153  |

Примечание - Пролиф. ГП– пролиферативные ГП, Непролиф. ГП – непролиферативные ГП, ИММЛЖ – индекс массы миокарда левого желудочка, ИРЛЖ – индекс ремоделирования левого желудочка, ИЛП – индекс объема левого предсердия, КСО – конечный систолический объем левого желудочка, КДО – конечный диастолический объем левого желудочка, EF – фракция выброса левого желудочка, Е – пиковая скорость

## Продолжение таблицы 31

раннего диастолического наполнения левого желудочка, А – пиковая скорость позднего диастолического наполнения желудочка, e' - пиковая скорость раннего диастолического движения митрального кольца, PАР – давление в легочной артерии

Группа пациентов с AL-амилоидозом отличалась наиболее высокими значениями ИММЛЖ, индекса ремоделирования левого желудочка и ИЛП, наиболее низкими значениями КСО и КДО. При этом статистически значимых различий между группами по величине фракции выброса левого желудочка выявлено не было. Пиковая скорость раннего диастолического движения митрального кольца наиболее низкой была у пациентов с AL-амилоидозом. Отношение пиковой скорости раннего диастолического наполнения левого желудочка к пиковой скорости раннего диастолического движения митрального кольца наиболее высоким было также у пациентов с AL-амилоидозом.

В таблице 32 представлено распределение пациентов в зависимости от типа ГП и гипертрофии левого желудочка.

Таблица 32 - Распределение пациентов в зависимости от типа ГП и гипертрофии левого желудочка

| Тип ГП                   | ГЛЖ  |      | Всего |
|--------------------------|------|------|-------|
|                          | Нет  | Есть |       |
| <b>Непролиферативный</b> | 19   | 32   | 51    |
| Доля по строкам, %       | 37   | 63   |       |
| <b>Пролиферативный</b>   | 17   | 29   | 46    |
| Доля по строкам, %       | 36,9 | 63,1 |       |
| <b>AL-амилоидоз</b>      | 4    | 23   | 27    |
| Доля по строкам, %       | 14,8 | 85,2 |       |
| <b>Всего</b>             | 40   | 84   | 124   |

Примечание -  $\chi^2=3,647$   $p=0,048$

Формальные геометрические признаки ГЛЖ [187,188] присутствовали более чем у половины пациентов. Имелась тенденция к большей их выраженности при AL -амилоидозе.

Медиана и квартили ИММЛЖ составили для пациентов без АГ 105,5 [84; 124] г/м<sup>2</sup>, с АГ – 118 [94; 149] г/м<sup>2</sup>, p=0,442. На рисунке 19 представлена взаимосвязь между САД и ИММЛЖ у пациентов пролиферативными и непролиферативными ГП.

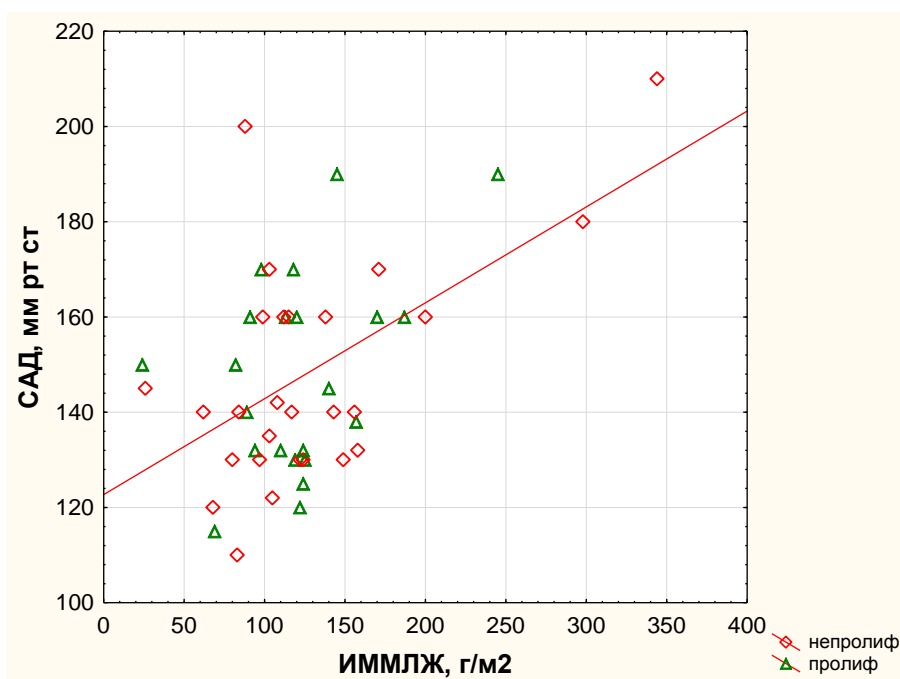


Рисунок 19 - Взаимосвязь между САД и ИММЛЖ у пациентов пролиферативными и непролиферативными гломерулопатиями

Примечание - ИММЛЖ, г/м<sup>2</sup> = -72,568 + 1,335 × САД, мм.рт.ст., Rs=0,495, p=0,0001

Таким образом, взаимосвязь между САД и ИММЛЖ у пациентов с пролиферативными и непролиферативными ГП подтверждена. Однако, величина коэффициента корреляции относительно невысока, поэтому статистический анализ факторов, взаимосвязанных с ИММЛЖ, был продолжен (рисунки 20, 21).

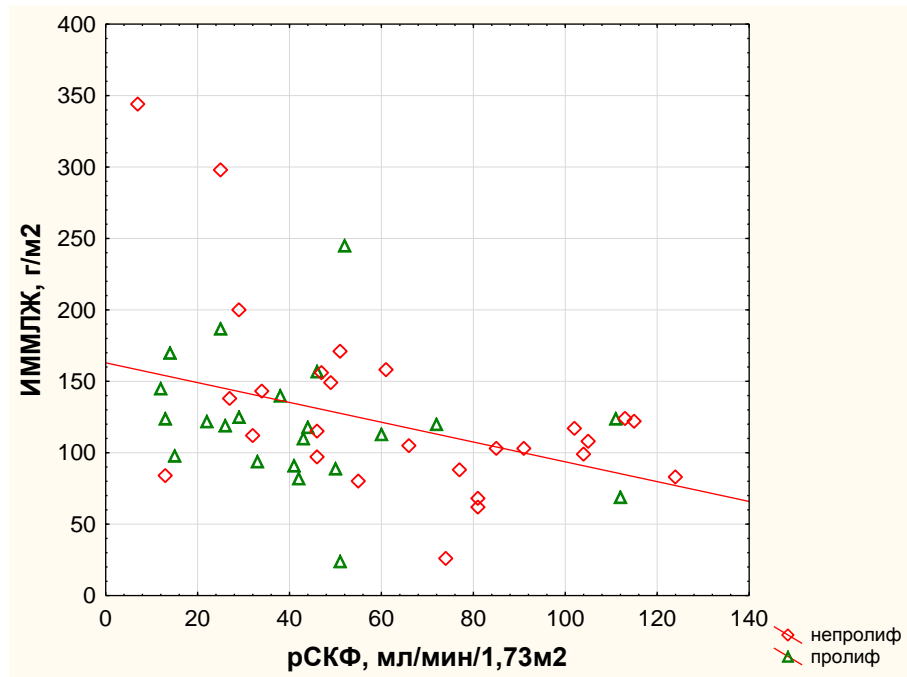


Рисунок 20 - Взаимосвязь между ИММЛЖ и рСКФ у пациентов пролиферативными и непролиферативными гломерулопатиями

Примечание -  $\text{ИММЛЖ, г/м}^2 = 162,939 - 0,693 \times \text{pСКФ, мл/мин/1,73 м}^2$ ,  $R_s = -0,388$   
 $p = 0,006$

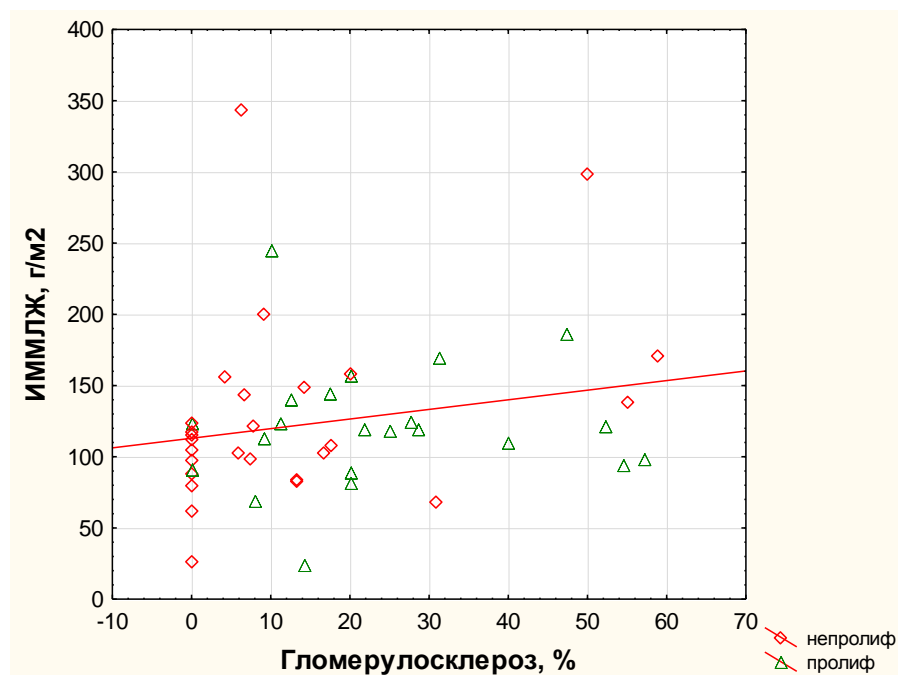


Рисунок 21 - Взаимосвязь между ИММЛЖ и выраженностью гломерулосклероза у пациентов пролиферативными и непролиферативными гломерулопатиями

Примечание -  $\text{ИММЛЖ, г/м}^2 = 112,962 + 0,675 \times \text{Гломерулосклероз, \%}$ ,  $R_s = 0,209$   
 $p = 0,070$

Была выявлена негативная взаимосвязь между ИММЛЖ и рСКФ. Однако взаимосвязи между ИММЛЖ и выраженностью гломерулосклероза получено не было. Поэтому не было оснований считать, что увеличение массы миокарда ЛЖ обусловлено уремической кардиомиопатией.

Вместе с тем, были выявлены взаимосвязи, которые свидетельствуют о том, что на величину ИММЛЖ определенное влияние может оказывать активность системного иммунного воспаления (рисунки 22– 24).

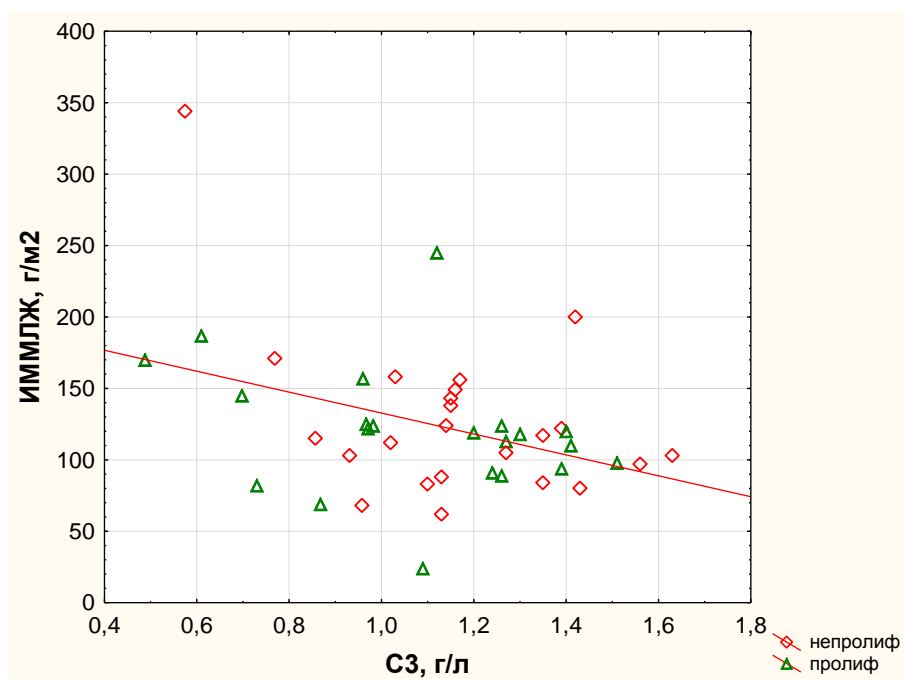


Рисунок 22 - Взаимосвязь между ИММЛЖ и уровнем С3 компонента комплемента у пациентов пролиферативными и непролиферативными гломерулопатиями

Примечание -  $\text{ИММЛЖ, г/м}^2 = 206,0376 - 73,2408 \times \text{С3, г/л}$ ,  $R_s = -0,375$ ,  $p = 0,012$

Учитывая ряд совпадающих значений при проведении непараметрического корреляционного анализа, рассчитывали коэффициент корреляции  $\gamma$  Гудмена Крассела. Были выявлены следующие взаимосвязи депозиции пСЛЦ в мезангии почек: пСЛЦ каппа & ИММЛЖ ( $\gamma = 0,431$   $p = 0,022$ ), пСЛЦ каппа & Пик Е ( $\gamma = 0,468$   $p = 0,019$ ), пСЛЦ каппа & Е/е' ( $\gamma = 0,563$   $p = 0,005$ ). Для депозиции пСЛЦ лямбда в мезангии взаимосвязи

отличались: пСЛЦ лямбда & ИЛП ( $\gamma=-0,308$   $p=0,022$ ), пСЛЦ лямбда & пик А ( $\gamma=-0,271$   $p=0,015$ ), пСЛЦ лямбда & e' ( $\gamma=0,354$   $p=0,0001$ ).

Для объективизации отбора факторов, определяющих исследуемые результативные показатели, а также их систематизации, был проведен факторный анализ показателей воспаления, суммарной концентрации пСЛЦ, ИММЛЖ, ИЛП и E/e'. В таблице 33 приведены факторные нагрузки, полученные с использованием метода главных компонент и метода вращения исходных данных Варимакс нормализованный.

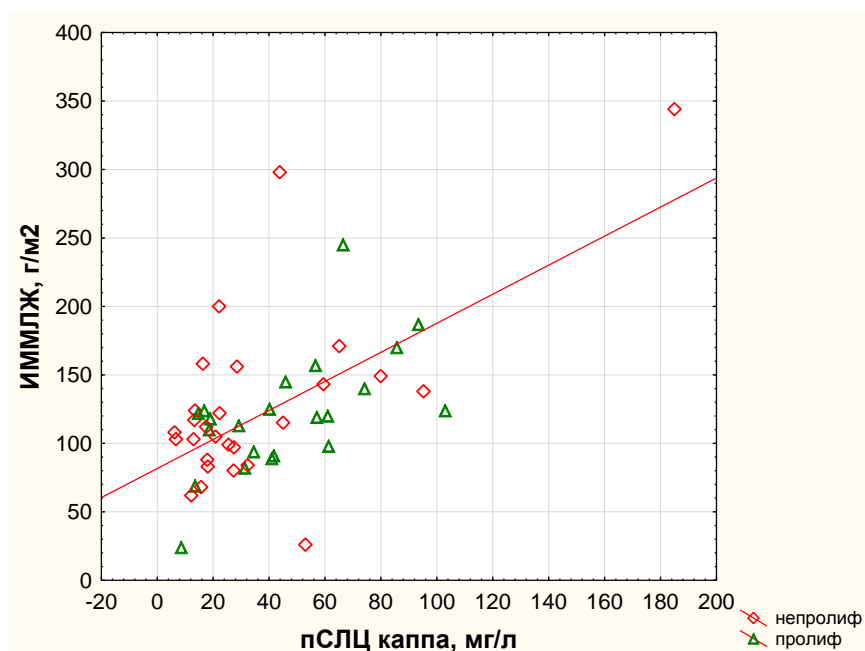


Рисунок 23 - Взаимосвязь между ИММЛЖ и пСЛЦ каппа сыворотки у пациентов пролиферативными и непролиферативными гломерулопатиями

Примечание -  $\text{ИММЛЖ, г/м}^2 = 81,640 + 1,060 \times \text{пСЛЦ каппа, мг/л}$ ,  $R_s=0,612$ ,  $p=0,0001$

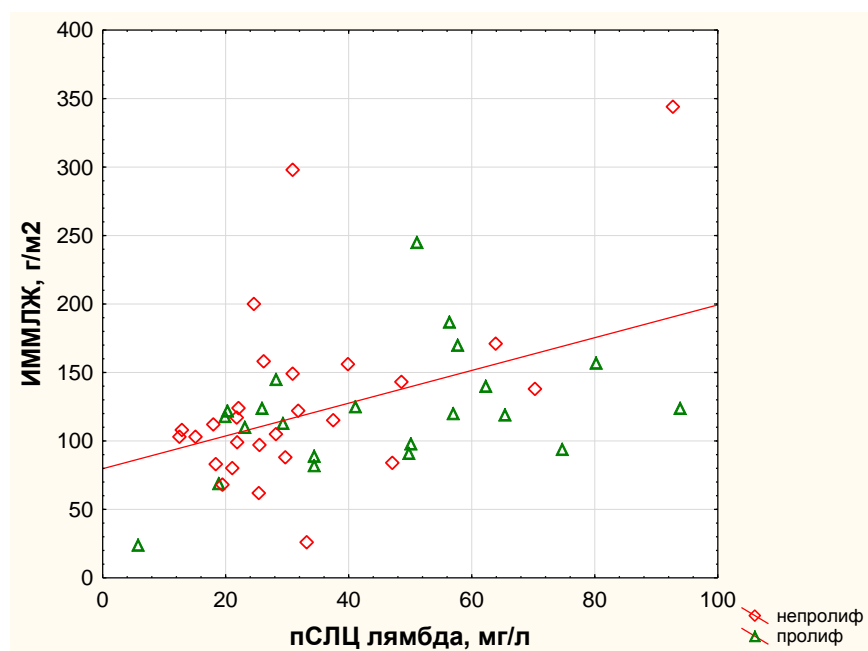


Рисунок 24 - Взаимосвязь между ИММЛЖ и пСЛЦ каппа сыворотки у пациентов пролиферативными и непролиферативными гломерулопатиями

Примечание -  $\text{ИММЛЖ, г/м}^2 = 79,752 + 1,195 \times \text{пСЛЦ лямбда, мг/л}$ ,  $R_s=0,442$   
 $p=0,001$

В качестве значимых рассматривали только показатели с факторной нагрузкой не ниже 0,5. В результате были выделены 2 фактора, которые оказались биполярными. Условно, первый фактор определял ренокардиальные взаимоотношения и в него вошли пСЛЦ, С3 компонент комплемента, ИММЛЖ, ИЛП и E/e'. пСЛЦ и С3 компонент комплемента могут свидетельствовать о том, что структурные изменения миокарда обусловлены активностью иммунного воспаления. Второй фактор имеет отношение к системному воспалению, обусловленному различными причинами. Поскольку в него входят суточная протеинурия и рСКФ, можно расценить его как системное воспаление, обусловленное непосредственно ГП. Обращает на себя внимание тот факт, что пСЛЦ входят в оба фактора с примерно одинаковой факторной нагрузкой. Следовательно, данный класс веществ действительно принимает участие в формировании воспалительных реакций, как в почках, так и в миокарде.



Таблица 33 - Факторные нагрузки, полученные с использованием метода главных компонент и метода вращения исходных данных Варимакс нормализованный

| Переменная  | Фактор 1 | Фактор 2 |
|---|----------|----------|
| Суммарная концентрация пСЛЦ, мг/л   | 0,711    | 0,618    |
| рСКФ, мл/мин/1.73м <sup>2</sup>   | -0,334   | -0,562   |
| С3 компонент комплемента, г/л   | -0,627   | -0,067   |
| СОЭ, мм/час   | -0,056   | 0,644    |
| Фибриноген, г/л   | -0,347   | 0,532    |
| С-реактивный белок, мг/л  | 0,137    | 0,650    |
| Ферритин, мкг/л   | -0,050   | 0,930    |
| Суточная протеинурия, г/сутки   | -0,252   | 0,552    |
| ИММЛЖ, г/м <sup>2</sup>   | 0,835    | 0,002    |
| ИЛП, мл/м <sup>2</sup>  | 0,871    | -0,177   |
| Е/е'  | 0,790    | -0,141   |
| Собственное значение  | 3,625    | 2,742    |
| Объясненная дисперсия, %  | 32,9     | 24,9     |
| Примечание - пСЛЦ – поликлональные свободные легкие цепи, рСКФ – расчетная скорость клубочковой фильтрации, СОЭ – скорость оседания эритроцитов, ИММЛЖ – индекс массы миокарда левого желудочка, ИЛП – индекс объема левого предсердия, Е – пиковая скорость раннего диастолического наполнения левого желудочка, е' - пиковая скорость раннего диастолического движения митрального кольца |          |          |

Результаты факторного анализа побудили к проведению множественного пошагового регрессионного анализа, в который в качестве зависимой переменной был включен ИММЛЖ, а в качестве независимых более широкий набор показателей – рСКФ, САД, КДО, давление в легочной артерии, концентрация компонентов комплемента С3 и С4, суммарная концентрация в сыворотке крови пСЛЦ каппа и лямбда и выраженность

гломерулосклероза. В итоге была получена следующая математическая модель:

$$\text{ИММЛЖ, г/м}^2 = - 50,635 + 1,157 \times \text{САД, мм.рт.ст.} + 0,383 \times \text{КДО, мл} - 46,448 \times \text{СЗ, г/л} + 0,357 \times \text{Сумма пСЛЦ каппа и лямбда, мг/л}$$

$$R^2=0,556 \quad p=0,0001$$

Таким образом, ни рСКФ, ни выраженность гломерулосклероза не оказывали влияния на величину ИММЛЖ. Вместе с тем, компоненты модели позволяют думать о том, что увеличение массы миокарда ЛЖ связано не только с величиной АД, но и активностью иммунного воспаления и гиперволемией.

Однако без результатов биопсии миокарда уверенно судить о том, вызвано увеличение его массы истинной гипертрофией кардиомиоцитов или депозицией амилоида, или формированием уремической кардиомиопатии не представляется возможным. Поэтому у пациентов с ГП представляется более адекватным использовать термин «ремоделирование». Для оценки характера ремоделирования мы рассчитывали индекс ремоделирования левого желудочка, представляющий собой отношение массы миокарда левого желудочка к конечному диастолическому объему левого желудочка [189].

На рисунке 25 представлено распределение пациентов в зависимости от типа ГП и индекса ремоделирования миокарда ЛЖ.

Величину индекса ремоделирования миокарда левого желудочка в пределах 0-1,5 г/мл считали критерием адаптивного ремоделирования, более 1,5 г/мл – критерием дезадаптивного ремоделирования. Статистически значимых различий по этому показателю между группами пролиферативных и непролиферативных ГП выявлено не было. Наиболее высокая доля пациентов с дезадаптивным ремоделированием отмечалась у пациентов с AL-амилоидозом.

В таблице 34 представлено распределение пациентов в зависимости от типов ГП и диастолической дисфункции левого желудочка.

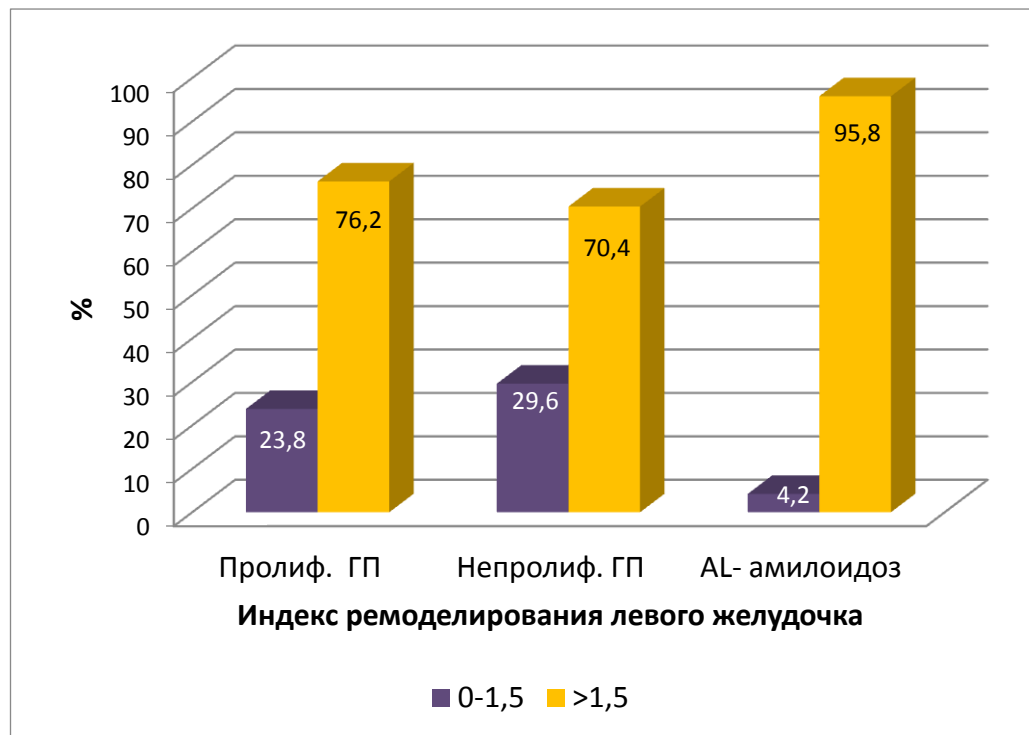


Рисунок 25 - Распределение пациентов в зависимости от типа ГП и индекса ремоделирования миокарда ЛЖ

Примечание - Пролиф. ГП – пролиферативные гломерулопатии, Непролиф. ГП – непролиферативные гломерулопатии,  $\chi^2=6,752$ ,  $p=0,034$

Признаков рестриктивного типа диастолической дисфункции левого желудочка выявлено не было. Псевдонормальный тип чаще встречался при AL-амилоидозе. Нарушение релаксации отмечалось в равной степени при всех трех типах ГП. При проведении непараметрического корреляционного анализа у пациентов с ГП были выявлены следующие взаимосвязи между индексом ремоделирования миокарда и пиковой скоростью раннего диастолического движения митрального кольца ( $R_s=-0,492$ ,  $p=0,002$ ), соотношением пиковой скорости раннего диастолического наполнения левого желудочка к пиковой скорости раннего диастолического движения митрального кольца ( $R_s=0,413$ ,  $p=0,004$ ) и величиной давления в легочной артерии ( $R_s=0,288$ ,  $p=0,002$ ).

Таблица 34 - Распределение пациентов в зависимости от типа гломерулопатии и диастолической дисфункции левого желудочка

| Тип гломерулопатии                    | Диастолическая дисфункция |           |           |           | Всего |
|---------------------------------------|---------------------------|-----------|-----------|-----------|-------|
|                                       | Нет                       | 1 степень | 2 степень | 3 степень |       |
| <b>Непролиферативный</b>              | 21                        | 25        | 5         | 0         | 51    |
| Доля по строкам, %                    | 41,2                      | 49,0      | 9,8       | 0         |       |
| <b>Прролиферативный</b>               | 15                        | 19        | 12        | 0         | 46    |
| Доля по строкам, %                    | 32,6                      | 41,3      | 26,1      | 0         |       |
| <b>AL-амилоидоз</b>                   | 0                         | 12        | 10        | 5         | 27    |
| Доля по строкам, %                    | 0                         | 44,5      | 37,0      | 18,5      |       |
| <b>Всего</b>                          | 36                        | 56        | 27        | 5         | 124   |
| Примечание - $\chi^2=6,070$ $p=0,035$ |                           |           |           |           |       |

На рисунке 26 представлена взаимосвязь между концентрациями пСЛЦ и типом ремоделирования ЛЖ.

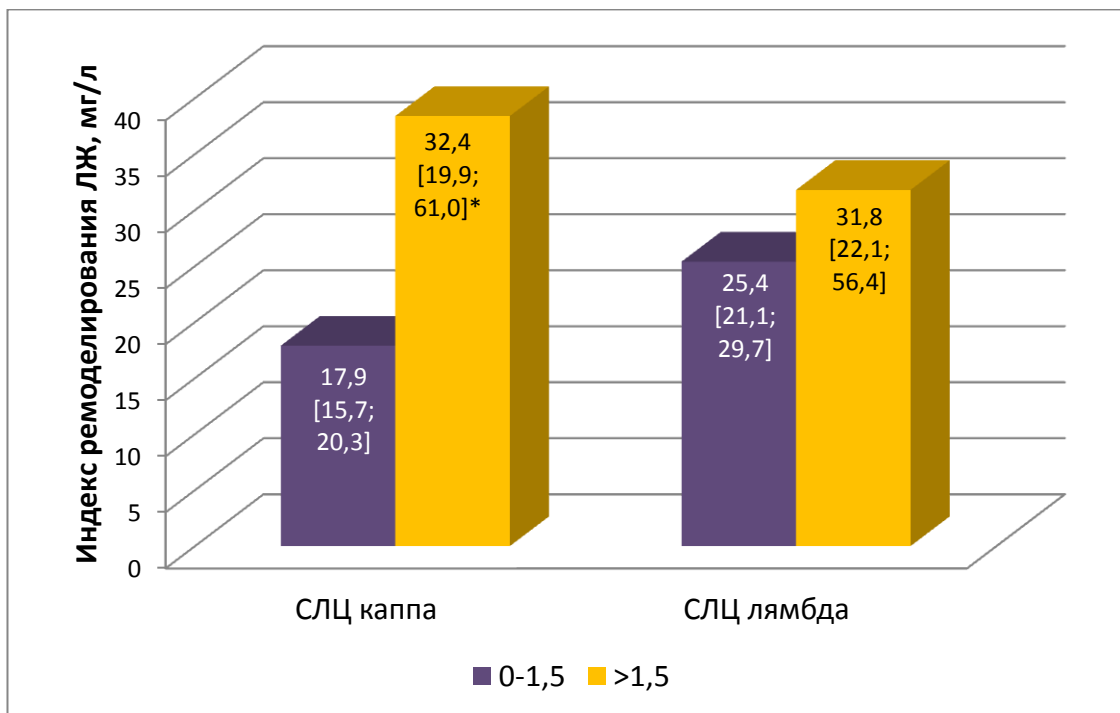


Рисунок 26 - Взаимосвязь между концентрациями пСЛЦ и типом ремоделирования ЛЖ

Примечание - Медиана [интерквартильный размах], ЛЖ – левый желудочек, \* –  $p=0,015$

Концентрация пСЛЦ лямбда при адаптивном и дезадаптивном ремоделировании статистически значимо не различались. Вместе с тем, уровень пСЛЦ каппа в сыворотке крови при дезадаптивном ремоделировании оказался на 80% выше, чем при адаптивном.

В таблице 35 представлены концентрации пСЛЦ каппа в сыворотке крови в зависимости от типа нарушения диастолической функции ЛЖ.

Таблица 35 - Концентрация пСЛЦ каппа в сыворотке крови в зависимости от типа нарушения диастолической функции ЛЖ, Медиана [интерквартильный размах]

| Тип диастолической дисфункции  | пСЛЦ каппа, мг/л     | р                                   |
|--|----------------------|-------------------------------------|
| <b>1</b><br>Отсутствует<br>N=36  | 18,2<br>[13,1; 23,4] | 1/2=0,009<br>1/3=0,007<br>2/3=0,744 |
| <b>2</b><br>Нарушение релаксации<br>N=44   | 33,4<br>[25,0; 61,0] |                                     |
| <b>3</b><br>Псевдонормальный<br>N=15   | 35,2<br>[28,1; 66,5] |                                     |
| Примечание - пСЛЦ – поликлональные свободные легкие цепи, N – количество пациентов |                      |                                     |

При ДД концентрация пСЛЦ каппа в сыворотке крови повышалась независимо от типа ее нарушения. Для пСЛЦ лямбда различий не выявлено.

У всех пациентов с AL-амилоидозом были выявлены признаки диастолической дисфункции миокарда ЛЖ: у 10 – нарушение релаксации, у 12 – псевдонормальный и у 5 – рестриктивный варианты. Взаимосвязи какого-либо из типов ДД с уровнем мСЛЦ выявлено не было.

Для определения точки отсечения концентрации пСЛЦ каппа в сыворотке крови при ДД был проведен ROC-анализ (рисунок 27).

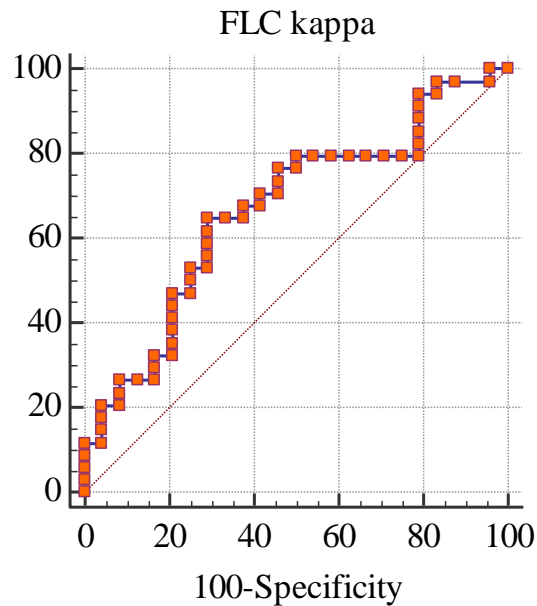


Рисунок 27 - ROC-анализ концентрации пСЛЦ каппа в сыворотке крови при диастолической дисфункции левого желудочка

Примечание - Sensitivity – чувствительность, Specificity – специфичность, FLC каппа – поликлональные свободные легкие цепи каппа в сыворотке крови

Точка отсечения пСЛЦ каппа 27,4 мг/л, чувствительность теста 64,7 %, специфичность 70,8%. Площадь под кривой 0,654. Отношение правдоподобия положительного результата 2,2, отношение правдоподобия отрицательного результата 0,49. Показатели чувствительности, специфичности, отношения правдоподобия положительного и отрицательного результатов не позволяют рекомендовать определение концентрации пСЛЦ каппа в сыворотке крови для диагностики ДД. Однако, результаты ROC-анализа свидетельствуют о том, что повышение уровня пСЛЦ каппа в сыворотке крови взаимосвязано с развитием ДД.

Ранее концентрацию пСЛЦ каппа в сыворотке крови никто не рассматривал в плане диастолической дисфункции при гломерулопатии и точка отсечения практически совпадает с верхней границей нормы. Можно предположить, что любое повышение пСЛЦ каппа в сыворотке крови ассоциируется с представлением о качественных изменениях: пока

показатель был нормальным, патологические изменения были локальными (только почки). Если это предположение справедливо, тогда его увеличение можно рассматривать, как качественный переход от локального воспаления к системному с вовлечением, по меньшей мере, сердечно-сосудистой системы.

В таблице 36 представлены концентрации пСЛЦ лямбда в сыворотке крови в зависимости от типа нарушения диастолической функции ЛЖ.

Таблица 36 - Концентрация пСЛЦ лямбда в сыворотке крови в зависимости от типа нарушения диастолической функции ЛЖ, Медиана [интерквартильный размах]

| Тип диастолической дисфункции  | пСЛЦ лямбда, мг/л     | р                                   |
|--|-----------------------|-------------------------------------|
| <b>1</b><br>Отсутствует<br>N=36  | 18,3<br>[13,5; 24,3]  | 1/2=0,350<br>1/3=0,007<br>2/3=0,030 |
| <b>2</b><br>Нарушение релаксации<br>N=44   | 24,7<br>[13,7; 25,8 ] |                                     |
| <b>3</b><br>Псевдонормальный<br>N=15   | 39,5<br>[28,4; 64,3]  |                                     |
| Примечание - пСЛЦ – поликлональные свободные легкие цепи, N – количество пациентов |                       |                                     |

При ДД концентрация пСЛЦ лямбда в сыворотке крови повышается только при псевдонормальном типе нарушения диастолической функции ЛЖ.

Для определения точки отсечения концентрации пСЛЦ лямбда в сыворотке крови при ДД был проведен ROC-анализ (рисунок 28).

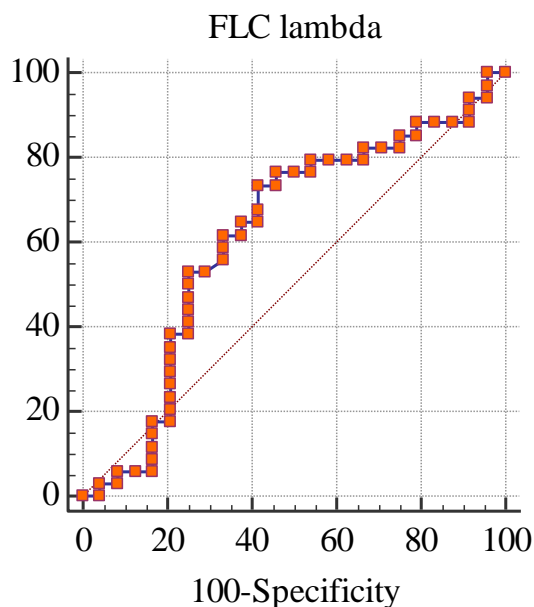


Рисунок 28 - ROC-анализ концентрации пСЛЦ лямбда в сыворотке крови при диастолической дисфункции левого желудочка

Примечание - Sensitivity – чувствительность, Specificity – специфичность, FLC карра – поликлональные свободные легкие цепи лямбда в сыворотке крови

Точка отсечения пСЛЦ лямбда 25,5 мг/л, чувствительность теста 73,5 %, специфичность 58,3%. Площадь под кривой 0,654. Отношение правдоподобия положительного результата 1,76, отношение правдоподобия отрицательного результата 0,45. Показатели чувствительности, специфичности, отношения правдоподобия положительного и отрицательного результатов не позволяют рекомендовать определение концентрации пСЛЦ лямбда в сыворотке крови для диагностики ДД. Однако, результаты ROC-анализа свидетельствуют о том, что повышение уровня пСЛЦ лямбда в сыворотке крови взаимосвязано с развитием ДД.

С учетом данных о взаимосвязи концентрации пСЛЦ с развитием ДД по отдельности, был проведен ROC-анализ для определения точки отсечения суммарной концентрации пСЛЦ (рисунок 29).



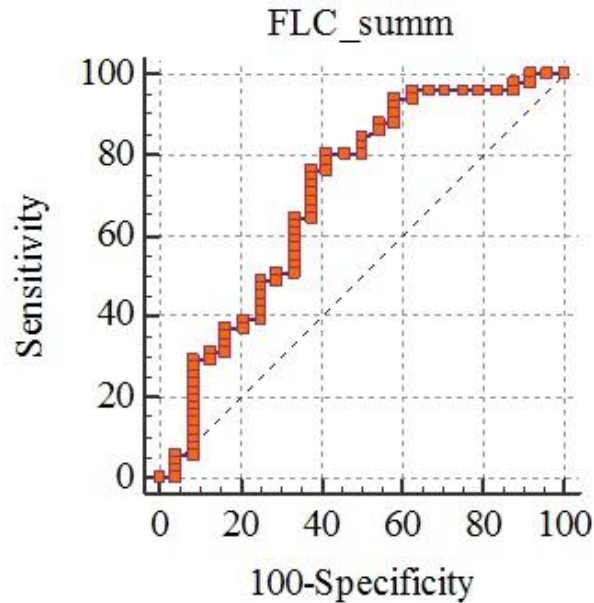


Рисунок 29 - ROC-анализ концентрации суммарной концентрации пСЛЦ каппа и лямбда в сыворотке крови при диастолической дисфункции левого желудочка

Примечание - Sensitivity – чувствительность, Specificity – специфичность, Sum FLC – суммарная концентрация поликлональных свободных легких цепей каппа и лямбда в сыворотке крови

Точка отсечения суммарной концентрации пСЛЦ 52,9 мг/л, чувствительность теста 76,5 %, специфичность 62,5%. Площадь под кривой 0,703. Отношение правдоподобия положительного результата 2,04, отношение правдоподобия отрицательного результата 0,38.

Показатели чувствительности, специфичности, отношения правдоподобия положительного и отрицательного результатов для суммарной концентрации пСЛЦ в сыворотке крови выше, чем для пСЛЦ каппа и лямбда по отдельности.

### 3.4 Значимость свободных легких цепей иммуноглобулинов в клиничко-морфологической оценке течения гломерулопатий

Пациенты с ГП получали лечение в соответствии с актуальными на тот момент клиническими рекомендациями по ведению гломерулярных болезней [183]. Основными показателями эффективности лечения считали динамику суточной протеинурии и рСКФ.

Распределение суточной протеинурии отличалось от нормального как в начале (тест Шапиро-Уилка 0,855,  $p=0,0001$ ), так и при завершении исследования. Результаты сравнения представлены в таблице 37.

Таблица 37 - Исходное распределение суточной протеинурии в зависимости от типа гломерулопатии

| Показатель   | 1<br>Пролиф. ГП<br>N=46 | 2<br>Непролиф. ГП<br>N=51 | 3<br>AL-амилоидоз<br>N=27 | p                                   |
|--|-------------------------|---------------------------|---------------------------|-------------------------------------|
| Протеинурия<br>в начале<br>исследования,<br>г/сут  | 4,4<br>[1,5; 9,7]:      | 9,2<br>[3,3; 17,2]        | 9,0<br>[3,4; 14,7]:       | 1/2=0,007<br>1/3=0,250<br>2/3=0,095 |
| Протеинурия<br>при<br>завершении<br>исследования,<br>г/сут   | 1,9<br>[0,8; 4,4]       | 3,6<br>[0,46; 11,4]       | 3,2<br>[0,3; 5,2]         | 1/2=0,021<br>1/3=0,045<br>2/3=0,956 |
| p  | 0,026                   | 0,001                     | 0,0002                    |                                     |
| Примечание - Пролиф. ГП– пролиферативные гломерулопатии, Непролиф. ГП – непролиферативные гломерулопатии, N – количество пациентов |                         |                           |                           |                                     |

Наиболее высокие исходные уровни суточной протеинурии отмечались при непролиферативных ГП и AL-амилоидозе. Такая же тенденция сохранялась и при завершении исследования. Во всех трех группах на фоне

проводимого лечения произошло значительное снижение суточной протеинурии, а также частоты нефротического синдрома (рисунок 30).

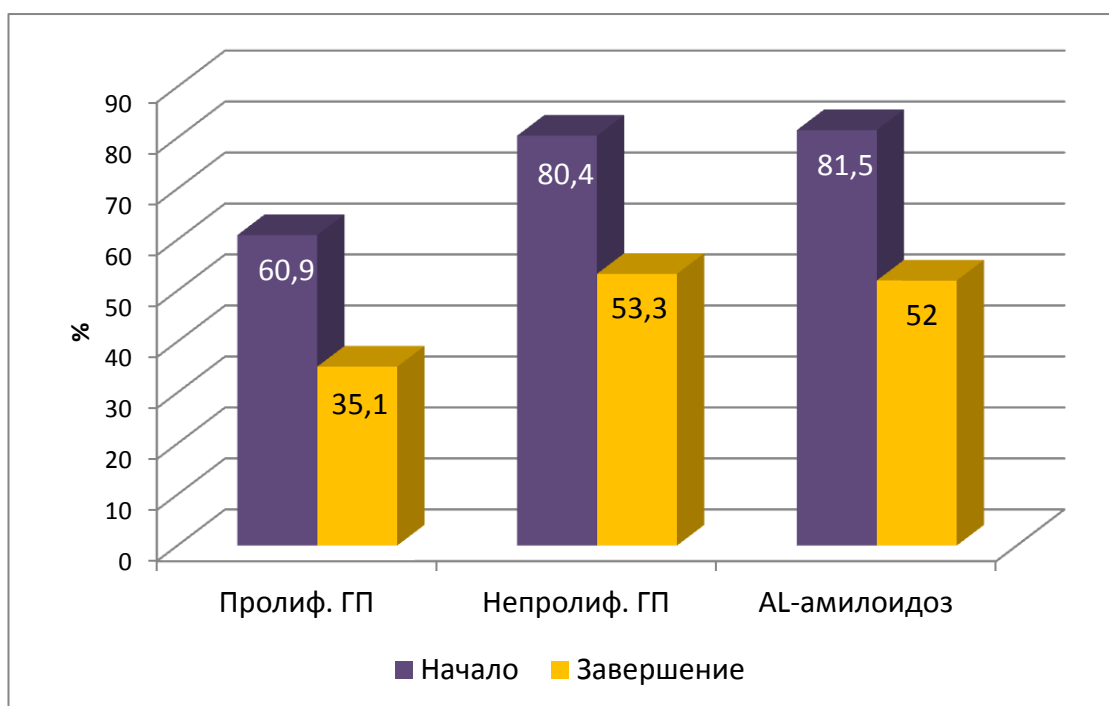


Рисунок 30 - Частота нефротического синдрома в начале лечения и при завершении исследования

Примечание - Пролиф. ГП– пролиферативные гломерулопатии, Непролиф. ГП – непролиферативные гломерулопатии

Наиболее высокой частотой нефротического синдрома отличались непролиферативные ГП и AL-амилоидоз. На фоне проводимого лечения во всех трех группах отмечалось снижение числа пациентов с высокой протеинурией: в группе пролиферативных ГП на 45,6%  $p=0,010$ , непролиферативных ГП на 33,7%  $p=0,0001$ , AL-амилоидоза на 35,8%  $p=0,002$ .

Среди пациентов с ГП полной ремиссии со снижением протеинурии менее 0,3 г/сутки удалось добиться у 38,1%, частичной - со снижением протеинурии менее 3,5г/сутки – у 61,9% пациентов. Среди пациентов с AL-амилоидозом полная ремиссия со снижением протеинурии менее 0,5 г/сутки была достигнута у 25,9%, частичной со снижением протеинурии до

диапазона 0,5-3,5 г/сутки – у 29,6% пациентов. На рисунке 31 представлена исходная сывороточная концентрация пСЛЦ каппа и лямбда при полной и частичной ремиссии ГП в дальнейшем.

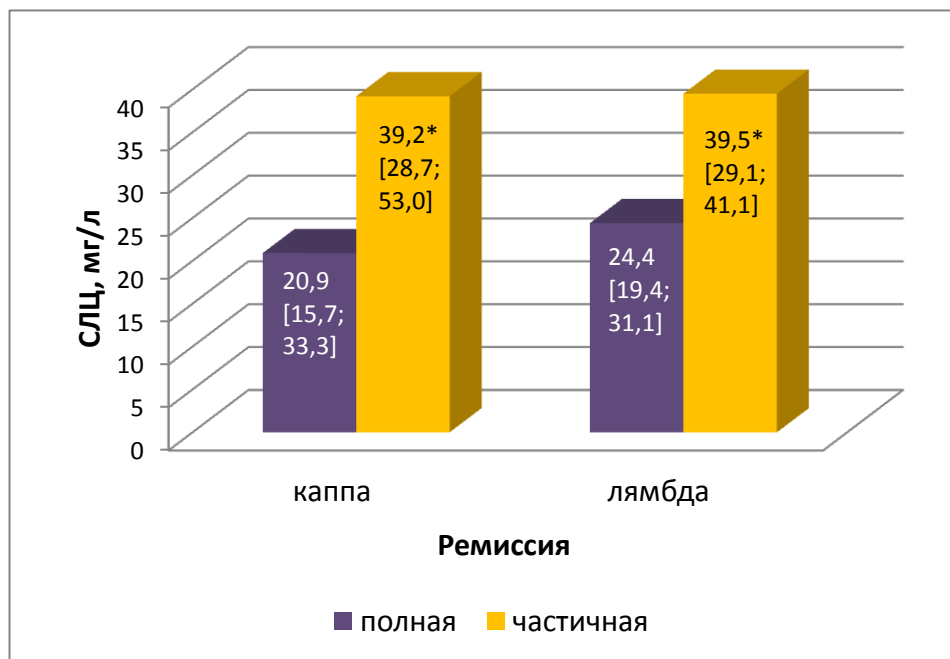


Рисунок 31 - Исходная сывороточная концентрация пСЛЦ каппа и лямбда при полной и частичной ремиссии ГП при завершении исследования

Примечание - СЛЦ- свободные легкие цепи, \* –  $p < 0,05$

Для объективизации отбора факторов определяющих исследуемые результативные показатели, а также их систематизации был проведен факторный анализ исходных значений рСКФ, суточной протеинурии, концентрации в сыворотке крови пСЛЦ каппа и лямбда, показателей воспаления, общего холестерина. В таблицах 38 и 39 приведены факторные нагрузки для исходных данных в начале и при завершении исследования, полученные с использованием метода главных компонент и метода вращения исходных данных Варимакс нормализованный.

В качестве значимых рассматривали только показатели с факторной нагрузкой не ниже 0,5. При анализе исходных данных, были выделены 2 фактора, которые оказались биполярными. Первый фактор условно определял активность воспаления и в него вошли пСЛЦ, СОЭ, ферритин,

СРБ, С3 компонент комплемента. Второй фактор представлен показателями, определяющими наличие и выраженность нефротического синдрома. Обращает на себя внимание то, что первый фактор характеризует системное воспаление, а второй – локальное. При этом величина объясненной дисперсии обоих факторов практически не различается.

Таблица 38 - Факторные нагрузки, полученные с использованием метода главных компонент и метода вращения Варимакс нормализованный для исходных данных в начале исследования

| <b>Переменная</b>   | <b>Фактор 1</b> | <b>Фактор 2</b> |
|---|-----------------|-----------------|
| пСЛЦ каппа  | 0,889           | -0,049          |
| пСЛЦ лямбда   | 0,893           | -0,050          |
| СОЭ   | 0,592           | 0,346           |
| Ферритин  | 0,823           | 0,388           |
| СРБ   | 0,710           | 0,025           |
| С3 компонент комплемента  | -0,576          | 0,230           |
| Протеинурия   | -0,052          | 0,755           |
| Альбумин  | -0,109          | -0,867          |
| Фибриноген  | 0,070           | 0,746           |
| Холестерин общий  | -0,226          | 0,745           |
| Собственное значение  | 3,185           | 3,127           |
| Объясненная дисперсия, %  | 31,9            | 31,3            |
| Примечание - пСЛЦ – поликлональные свободные легкие цепи, СОЭ – скорость оседания эритроцитов, СРБ- С- реактивный белок |                 |                 |

При анализе уровня пСЛЦ в начале исследования и и клинических показателей на момент завершения исследования, были выделены 2 фактора, которые оказались биполярными. Условно первый фактор представлен показателями, определяющими наличие и выраженность нефротического синдрома. Второй представлен показателями системного воспаления.

Обращает на себя внимание, что при завершении исследования показатели локального воспаления определяются меньшей величиной объясненной дисперсии, по сравнению с исходными данными. Складывается впечатление о том, что патогенетическая терапия в большей степени способствует снижению активности системного воспаления по сравнению с локальным. Вместе с тем исходно повышенные концентрации пСЛЦ каппа, пСЛЦ лямбда и СОЭ ассоциируются с показателями при завершении исследования, в то время как СРБ и С3-компонент комплемента теряют диагностическое значение.

Таблица 39 - Факторные нагрузки, полученные с использованием метода главных компонент и метода вращения Варимакс нормализованный для исходных значений пСЛЦ и остальных показателей при завершении исследования

| <b>Переменная</b>   | <b>Фактор 1</b> | <b>Фактор 2</b> |
|---|-----------------|-----------------|
| <b>пСЛЦ каппа исходно</b>   | 0,145           | 0,931           |
| <b>пСЛЦ лямбда исходно</b>  | 0,048           | 0,907           |
| <b>Ферритин</b>   | -0,071          | 0,600           |
| <b>СОЭ</b>  | 0,136           | 0,695           |
| <b>СРБ</b>  | 0,242           | 0,154           |
| <b>С3 компонент комплемента</b>   | -0,223          | -0,358          |
| <b>Суточная протеинурия</b>   | 0,779           | 0,131           |
| <b>Альбумин</b>   | -0,937          | -0,017          |
| <b>Фибриноген</b>   | 0,655           | 0,079           |
| <b>Холестерин</b>   | 0,561           | -0,070          |
| <b>Собственное значение</b>   | 2,848           | 2,248           |
| <b>Объясненная дисперсия, %</b>   | 28,5            | 22,5            |
| Примечание - пСЛЦ – поликлональные свободные легкие цепи, СОЭ – скорость оседания эритроцитов, СРБ- С- реактивный белок |                 |                 |

Отложения пСЛЦ в основном наблюдали в мезангии. На рисунках 32 и 33 представлена динамика протеинурии в зависимости от наличия депозитов пСЛЦ каппа и лямбда в мезангии.

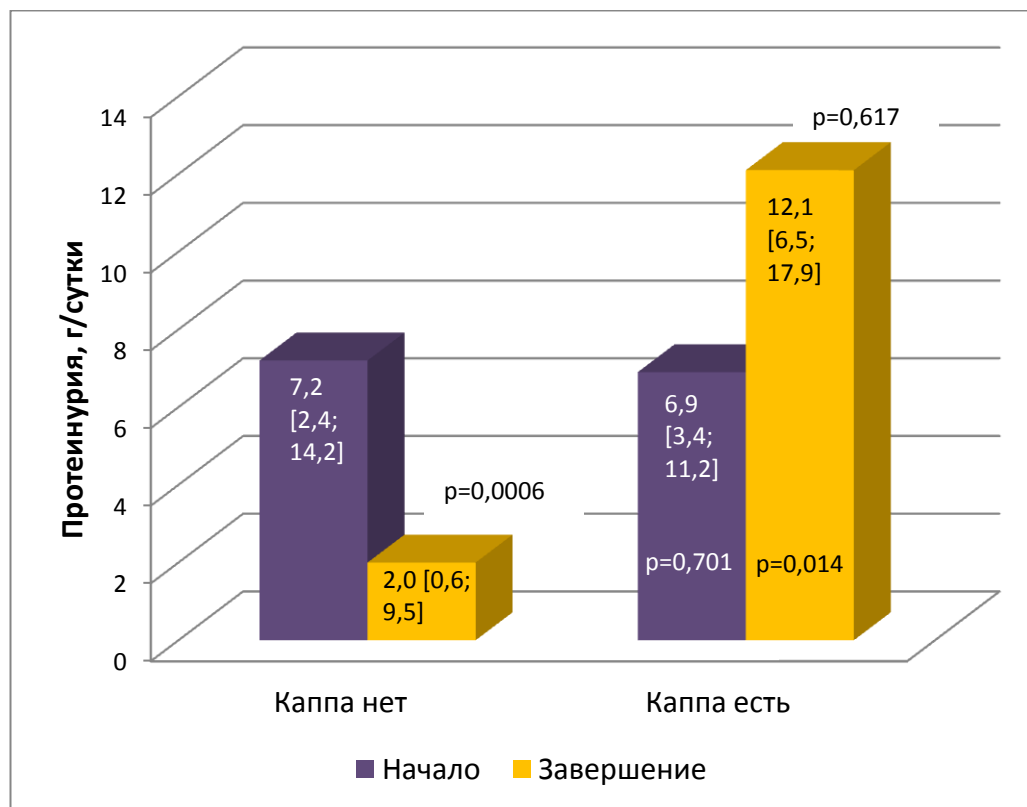


Рисунок 32 - Динамика протеинурии в зависимости от наличия депозитов пСЛЦ каппа в мезангии

Примечание - Данные представлены медианой [интерквартильным размахом], «р» внутри столбцов отражают статистическую значимость различий между столбцами одного цвета, «р» в выносках - статистическую значимость различий между началом и завершением исследования

То есть исходно различий между группами по уровню суточной протеинурии не было, но у пациентов с депозитами каппа в мезангии уровень протеинурии статистически значимо не изменился (то есть, терапия малоэффективна), а при отсутствии депозитов - протеинурия снизилась (терапия эффективна).

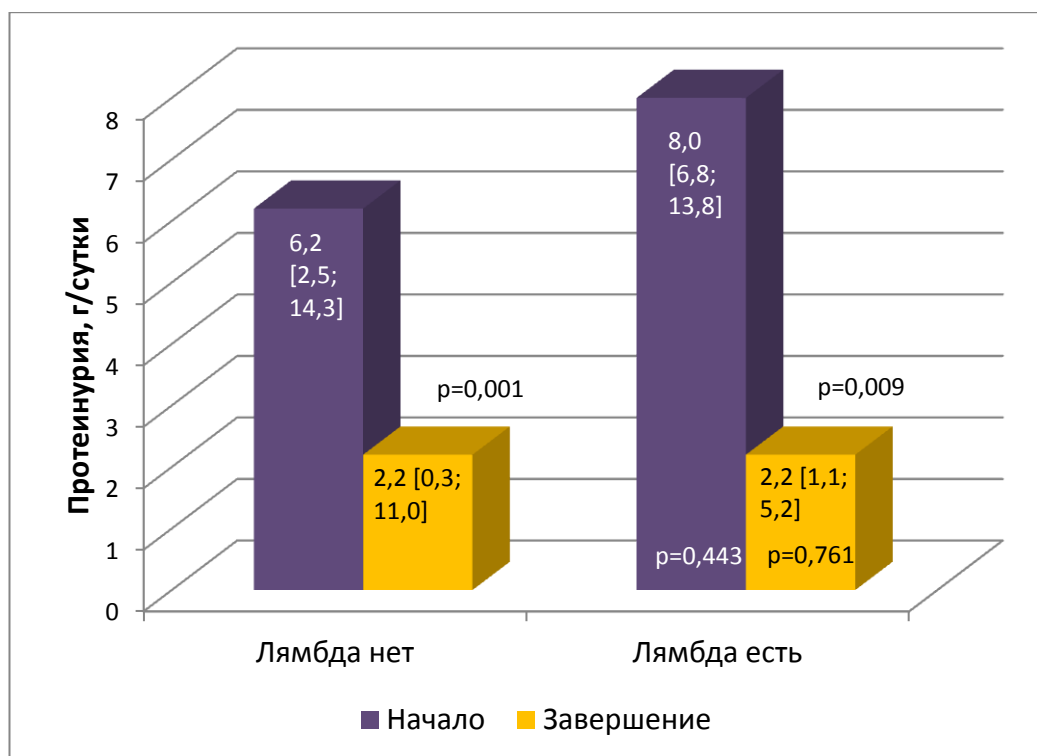


Рисунок 33 - Динамика протеинурии в зависимости от наличия депозитов пСЛЦ лямбда в мезангии

Примечание - Данные представлены медианой [интерквартильным размахом], «р» внутри столбцов отражают статистическую значимость различий между столбцами одного цвета, «р» в выносках - статистическую значимость различий между началом и завершением исследования.

При проведении логистического регрессионного анализа между наличием депозитов пСЛЦ каппа в мезангии и динамикой протеинурии на фоне лечения были получены результаты, представленные в таблице 40. При отложении пСЛЦ каппа в мезангии вероятность снижения протеинурии уменьшается в 1,4 раза. Для пСЛЦ лямбда статистически значимую математическую модель получить не удалось.

В таблице 41 приведены данные о динамике рСКФ в группах обследуемых на фоне проводимого лечения. В начале исследования наиболее высокие значения рСКФ отмечались в группах непролиферативных ГП и AL-амилоидоза. Те же соотношения сохранялись и при его завершении.



Таблица 40 - Логистический регрессионный анализ: независимая переменная наличие депозитов каппа пСЛЦ в мезангии, зависимая – динамика протеинурии на фоне лечения

| N=97                                  | Const.B0 | Динамика протеинурии |
|---------------------------------------|----------|----------------------|
| <b>Коэффициент регрессии</b>          | 3,382    | 0,327                |
| <b>Стандартная ошибка</b>             | 0,795    | 0,121                |
| <b>p-value</b>                        | 0,00006  | 0,0008               |
| <b><math>\chi^2</math> Вальда</b>     | 18,082   | 7,307                |
| <b>p</b>                              | 0,00002  | 0,0006               |
| <b>Отношение шансов</b>               |          | 1,39                 |
| <b>- 95 % ДИ</b>                      |          | 1,08                 |
| <b>+ 95% ДИ</b>                       |          | 1,77                 |
| Примечание - $\chi^2=10,878$ p=0,0009 |          |                      |

Таблица 41 - Динамика pСКФ в группах обследуемых за период наблюдения, Медиана [интерквартильный размах]

| Показатель   | Пролиф. ГП<br>N=46    | Непролиф. ГП<br>N=51  | AL-амилоидоз<br>N=27 | p                                   |
|--|-----------------------|-----------------------|----------------------|-------------------------------------|
| <b>pСКФ в начале исследования, мл/мин/1,73м<sup>2</sup></b>  | 50,5<br>[41,5; 80,0]: | 80,0<br>[46,5; 103,0] | 78,0<br>[54,0; 91,5] | 1/2=0,026<br>1/3=0,691<br>2/3=0,137 |
| <b>pСКФ при завершении исследования, мл/мин/1,73м<sup>2</sup></b>  | 43,5<br>[30,9; 66,9]  | 70,1<br>[40,9; 96,4]  | 55,8<br>[35,5; 65,6] | 1/2=0,019<br>1/3=0,079<br>2/3=0,740 |
| <b>p</b>   | 0,026                 | 0,001                 | 0,0002               |                                     |
| Примечание - Пролиф. ГП– пролиферативные гломерулопатии, Непролиф. ГП – непролиферативные гломерулопатии, N – количество пациентов, pСКФ – расчетная скорость клубочковой фильтрации |                       |                       |                      |                                     |

В таблице 42 представлена динамика изменения СКФ в зависимости от типа ГП.

Таблица 42 - Динамика изменения рСКФ в зависимости от типа гломерулопатий

| Тип ГП   | рСКФ        |             | Всего |
|--|-------------|-------------|-------|
|  | уменьшилась | увеличилась |       |
| <b>Пролиферативный</b>   | 23          | 23          | 46    |
| Доля по строкам, %   | 50,0        | 50,0        |       |
| <b>Непролиферативный</b>   | 18          | 33          | 51    |
| Доля по строкам, %   | 35,29       | 64,71       |       |
| <b>AL-амилоидоз</b>  | 4           | 23          | 27    |
| Доля по строкам, %   | 14,81       | 85,19       |       |
| <b>Всего</b>   | 45          | 79          | 124   |
| Примечание - ГП – гломерулопатия, рСКФ- расчетная скорость клубочковой фильтрации, $\chi^2=9,1477$ $p=0,010$ |             |             |       |

Наиболее благоприятное влияние проводимого лечения на величину рСКФ отмечалось в группах AL-амилоидоза и непролиферативных ГП. Вместе с тем, у 47 человек (37,9%) отмечалось прогрессирование ХБП.

На рисунке 34 представлено распределение пациентов в зависимости от суммарного уровня пСЛЦ и выраженности протеинурии в начале исследования в группе пациентов с гломерулопатиями с рСКФ не менее 60 мл/мин/1,73м<sup>2</sup>.

При протеинурии нефротического уровня и рСКФ $\geq$ 60мл/мин/1,73м<sup>2</sup> суммарный уровень пСЛЦ каппа и лямбда всегда выше референтных значений.

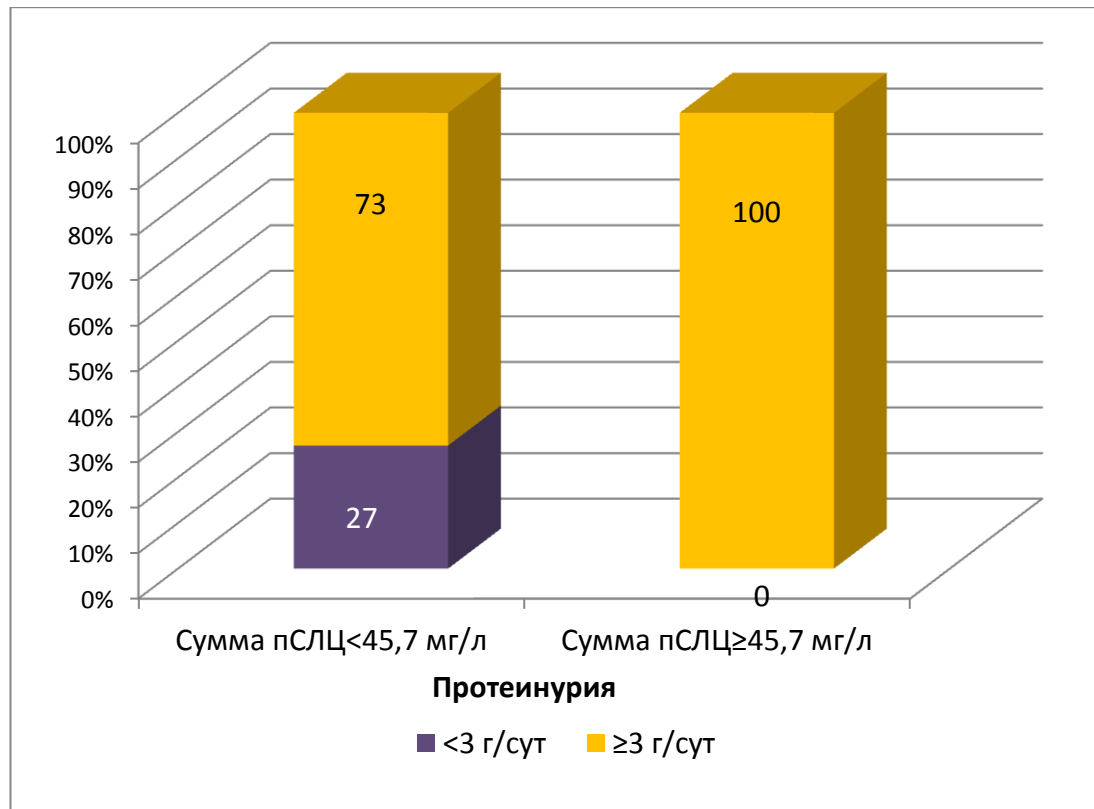


Рисунок 34 - Распределение пациентов в зависимости от суммарного уровня пСЛЦ каппа и лямбда в сыворотке крови при  $\text{pСКФ} \geq 60 \text{ мл/мин/1,73 м}^2 \text{ с}$  выраженностью протеинурии в начале исследования

Примечание -  $\chi^2=5,403$   $p=0,020$

## Глава 4. Обсуждение

В настоящее время классификация гломерулопатий становится все более и более сложной. В связи с этим большинство исследований чаще всего включают иммуноглобулин А нефропатию, поражения почек при системных заболеваниях соединительной ткани и васкулитах. Традиционно, классификационные критерии гломерулярных заболеваний основаны на морфологической диагностике. Все существующие классификации основаны на данных светооптического, иммунофлюоресцентного исследований или данных электронной микроскопии биоптата почки. Общепринятым считается, что при развитии непролиферативных форм поражения отсутствует выраженная клеточная воспалительная реакция в клубочках и ТИ, а в клинической картине превалирует изолированная протеинурия, нефротический синдром. Патогенетической основой симптомов является нарушение барьерной функции ГБМ, изменение свойств подоцитарного покрытия и эндотелия капилляров клубочков. Для такого варианта поражения не характерно наличие «богатого» клеточного осадка мочи, а снижение рСКФ обусловлено склеротическими изменениями паренхимы почек, обусловленными, в т.ч. неблагоприятным воздействием протеинурии на структуры ТИ.

Заболевания, в основе которых лежит иммунное пролиферативное клеточное воспаление паренхиматозной ткани, сопровождаются формированием нефритического синдрома с его интра- и экстраренальными проявлениями (эритроцитурия, протеинурия субнефротического уровня и развитие ренопаренхиматозной АГ, нефритических отеков, снижения рСКФ соответственно). Конкретные клинические проявления данной группы разнородных по этиологии и патогенезу заболеваний обусловлены локализацией, выраженностью и распространенностью фокусов клеточного воспаления.

Несмотря на некоторую условность различий между непролиферативными и пролиферативными ГП, возможность сочетания этих проявлений в реальной клинической практике и отсутствие четких классификационных критериев, мы позволили себе разделить пациентов в нашем исследовании на две подгруппы в зависимости от наличия и отсутствия клеточной реакции в структурах клубочков для более точного понимания роли пСЛЦ в развитии гломерулярных болезней в зависимости от ведущего типа морфологического повреждения.

Механизмы развития поражения почек, так же, как и особенности продукции СЛЦ при ГП различаются [49,190]. Поэтому для того, чтобы сформировать группы, достаточные для использования многомерных методов статистики всех обследованных пациентов мы разделили пациентов на три группы: пролиферативные ГП, непролиферативные ГП и AL-амилоидоз. Причины такого выделения следующие. Известно, что СЛЦ продуцируют клетки лимфоидного ряда. Большая их часть находится в циркуляции, но при пролиферативных ГП они могут располагаться в мезангии и интерстиции. Следовательно, можно выделить два своеобразных клона лимфоидных клеток, один из которых в большей степени продуцирует СЛЦ, задействованные в системных процессах, а другой – в локальных. Пациенты с AL-амилоидозом служат своеобразным контролем, так как поражение почек у них обусловлено не пСЛЦ, а мСЛЦ. Наконец, отсутствие выбора какой-либо одной клинико-морфологической формы ГП продиктовано желанием избежать смещения выбора при формировании выборки. В результате группа обследованных пациентов была представлена пролиферативными ГП 46 (37,1%), непролиферативными ГП 51 (41,1%) и AL-амилоидозом 27 (21,8%) пациентами.

Группа непролиферативных ГП отличалась от пролиферативных ГП более высокими значениями рСКФ, гемоглобина, фибриногена, общего холестерина, протеинурии, но более низкими уровнями общего белка, альбумина и С4-компонента комплемента. Соответственно, в этой группе

отмечалась большая частота НС. В группе AL-амилоидоза пациенты были старше, у большинства отмечался НС, поэтому по ряду показателей она была сходна с непролиферативными ГП (рСКФ, гемоглобин, общий белок, альбумин, протеинурия, общий холестерин, фибриноген). Кроме того, величина САД и ДАД была ниже, чем при других ГП. По уровню показателей воспаления выделить какую-либо группу не представлялось возможным.

При рассмотрении распределения пациентов по стадиям ХБП могло сложиться впечатление о том, что доля лиц с ХБП 4 составляла значимую величину, что могло оказать в дальнейшем определенное влияние на результаты статистического анализа. Однако, при этом следует учитывать, что для точного определения стадии ХБП необходимо трехкратное определение рСКФ в течение 3 месяцев. Следовательно, по данным, полученным в период госпитализации, невозможно было вынести окончательное суждение о распределении пациентов по стадиям ХБП. Тем не менее, формально среди лиц с пролиферативными ГП существенный удельный вес соответствовал С3б и С4-ой стадиям ХБП (51,3%). В группе пациентов с непролиферативными ГП распределение по стадиям ХБП было довольно равномерным. Среди пациентов с AL-амилоидозом преобладали ХБП С1-ой и С2-ой стадий (68,2%). Следует учитывать, что распределение по стадиям ХБП в период госпитализации в значительной мере было обусловлено активностью заболевания и ведущим клиническим синдромом. Пациенты с рСКФ менее  $60 \text{ мл/мин/1,73м}^2$  были представлены в основном острым нефритическим и быстро прогрессирующим нефритическим синдромами.

Как и предполагалось, наиболее высокие концентрации СЛЦ в сыворотке крови определяли у пациентов с пролиферативными гломерулопатиями: на 44% выше, чем у пациентов с непролиферативными ГП. У пациентов с амилоидозом концентрация в сыворотке крови мСЛЦ лямбда была в 2,8 раза выше по сравнению с мСЛЦ каппа.

Известно, что первичный амилоидоз, или амилоидоз легких цепей является наиболее распространенным типом системного амилоидоза и возникает, когда свободные легкие цепи, обычно связанные с иммуноглобулинами, в избытке продуцируются клональными или злокачественными плазматическими клетками. Хотя AL-амилоидоз не относят к группе онкологических заболеваний, он имеет некоторые сходные характеристики и методы лечения с множественной миеломой. В нашем исследовании диагноз AL-амилоидоз диагностировали в том случае, когда у пациента определяли не более 10% плазматических клеток в костном мозге.

Амилоидоз легких цепей (AL) — это заболевание, при котором небольшой клон В-клеток продуцирует моноклональную легкую цепь иммуноглобулина, вызывающую отложения и специфическую органную дисфункцию [191]. Адаптивная иммунная система вырабатывает разнообразный спектр антител. Большая часть этого разнообразия генерируется двумя механизмами: рекомбинацией генов и соматической гипермутацией. Соматическая гипермутация вносит изменения в переменный домен антител, в основном в областях, образующих паратоп, давая антитела с более высокой аффинностью к связыванию с антигеном. Однако распознавание антигена возможно только в том случае, если антитело принимает стабильную функциональную конформацию. Таким образом, основным механизмом, определяющим выживание клонов В-клеток, подвергающихся соматической гипермутации, является способность мутировавших тяжелых и легких цепей эффективно сворачиваться и собираться в функциональное антитело. В структуре происходит естественный отбор соматических мутаций, в результате чего как тяжелые, так и легкие цепи противодействуют потенциально негативному воздействию изменений. Однако у пациентов с моноклональными гаммапатиями пролиферирующий клон плазматических клеток может перепроизводить одну из легких цепей, которая затем секретируется в кровотоки. В таком случае она перестает участвовать в защитных реакциях,

обеспечиваемых четвертичной структурой антитела, увеличивает риск неправильного свертывания и агрегации из-за дестабилизирующих соматических мутаций. Примером одного из возможных результатов подобных процессов может служить амилоидоз легких цепей [192].

Известно, что повреждение органов является результатом самого отложения амилоида или прямой клеточной токсичности циркулирующих мСЛЦ [193]. Сердце и почки являются наиболее часто поражаемыми органами, а клинический прогноз определяется степенью поражения миокарда. Доступные стратегии лечения направлены на уменьшение или устранение продукции амилоидогенных легких цепей, чтобы избежать отложения амилоида и обеспечить восстановление поврежденных органов [194]. У большинства пациентов с AL-амилоидозом отмечалось преобладание мСЛЦ лямбда (70,3%). Судить о причинах затруднительно. Можно лишь предположить, что это не связано с молекулярной массой СЛЦ лямбда, так как не было выявлено взаимосвязи между этим показателем и рСКФ.

Для выявления взаимосвязей между изучаемыми показателями рассчитывали непараметрические коэффициенты корреляций, так как характер распределения концентраций СЛЦ каппа и лямбда отличался от нормального. Известно, что непараметрические критерии корреляции обладают меньшей мощностью по сравнению с коэффициентом корреляции Пирсона [195], поэтому здесь и далее для нас была важна не столько оценка степени взаимосвязи в соответствии со шкалой Чеддока, сколько доказательство наличия самой взаимосвязи.

Тем не менее, пСЛЦ каппа и лямбда были взаимосвязаны как с показателями красной крови (негативно), так и показателями системного воспаления (позитивно), такими, как С-реактивный белок, СОЭ, ферритин, компоненты комплемента, ЛДГ. Известно, что провоспалительные цитокины, с одной стороны, ингибируют эритропоэз в костном мозге и сокращают продолжительность жизни зрелых циркулирующих эритроцитов [196]. С



другой, способствуют выработке эффекторных клеток врожденного иммунитета за счет лимфоидных клеток [197]. Кроме того, системное воспаление ассоциируется с развитием тканевой гипоксии [198]. Тканевая гипоксия, в свою очередь, является одной из причин активации процесса синтеза АТФ за счет анаэробного гликолиза (превращения глюкозы в лактат). Лактат переносится кровью в печень, где в процессе глюконеогенеза с затратой АТФ вновь конвертируется в глюкозу (цикл Кори) [199]. Вероятно, каскад перечисленных процессов и объясняет, почему при активации системного иммунного воспаления с участием пСЛЦ, увеличивается продукция ЛДГ.

В отличие от пациентов с ГП, в группе AL-амилоидоза статистически значимых взаимосвязей с показателями системного воспаления и красной крови выявлено не было. Данная особенность обусловлена патогенезом данного варианта амилоидоза, при котором основную роль играют не столько провоспалительные цитокины, сколько конформационные нарушения белковых молекул [200].

При проведении непараметрического корреляционного анализа между сывороточной концентрацией пСЛЦ и мочевыми показателями при ГП были выявлены негативные взаимосвязи с креатинином, мочевиной, калием, кальцием и неорганическим фосфатом. Величина коэффициентов корреляции была относительно невелика, но для нас важно было понять, могли ли в каких-то ситуациях пСЛЦ выступать при ГП в качестве связующего звена морфологических изменений в почках и состава мочи. Мы предполагаем, что выявленные взаимосвязи обусловлены тубулоинтерстициальными нарушениями, в развитии которых могут принимать участие как сами пСЛЦ, так и активированные ими механизмы локального воспаления в компартментах почек.

У пациентов с AL-амилоидозом статистически значимых взаимосвязей между уровнем мСЛЦ и показателями мочи выявлено не было. Возможно,

это связано с меньшей степенью поражения почек по сравнению с ГП и/или малочисленностью группы обследованных.

По результатам нефробиопсии оценивали реальную морфологическую степень поражения компартментов почек. Суммарная выраженность глобального и сегментарного гломерулосклероза у пациентов с пролиферативными ГП была в 3 раза выше по сравнению с непролиферативными ГП и AL-амилоидозом. Это не вызывает удивления, так как распространенность хронического нефритического синдрома и быстро прогрессирующего нефритического синдрома у пациентов с пролиферативными ГП была максимальной и в сумме составила 63% обследованных. Кроме того, полулуния присутствовали только в этой группе пациентов, а мезангиальная пролиферация отмечалась в 8 раз чаще по сравнению с непролиферативными ГП и в 10 раз чаще по сравнению с AL-амилоидозом. Примерно такие же соотношения были выявлены в отношении эндокапиллярной пролиферации.

Также при пролиферативных ГП отмечалась высокая распространенность тубулярной атрофии (85%) и интерстициального фиброза (87%), что было в 2 раза чаще по сравнению с непролиферативными ГП и в 3 раза чаще по сравнению с AL-амилоидозом. Вместе с тем и отек интерстиция, перитубулярный капиллярит, клеточная инфильтрация ТИ, эластофиброз сосудов, периваскулярный склероз были более характерны для пролиферативных ГП. Следует отметить, что гломерулярные изменения у пациентов с непролиферативными ГП и AL-амилоидозом были сходными.

Преимущественные отложения СЛЦ лямбда по сравнению с СЛЦ каппа в структурах нефрона характерны AL-амилоидоза, так как при этой патологии избыточная продукция мСЛЦ лямбда определяется у 70-80% пациентов. Причины преимущественного отложения пСЛЦ лямбда как при пролиферативных, так и непролиферативных ГП не вполне ясны. Так как концентрации этих двух типов пСЛЦ в сыворотке крови примерно одинаковы, можно предположить, что, поскольку молекула лямбда цепей

является димером, ее элиминация из структур нефрона в принципе более трудна по сравнению с мономерами каппа цепей.

Наличие статистически значимых коэффициентов корреляции между рСКФ и сывороточными концентрациями пСЛЦ, могло сложиться впечатление о том, что уровень последних в сыворотке крови определяется исключительно экскреторной функцией почек. В связи с этим, мы рассмотрели две подгруппы пациентов как с непролиферативными так и с пролиферативными ГП в зависимости от величины рСКФ более и менее 60 мл/мин/1,73м<sup>2</sup>. При этом, как для пСЛЦ каппа, так и пСЛЦ лямбда статистически значимыми оказались только коэффициенты корреляции у пациентов с рСКФ менее 60 мл/мин/1,73м<sup>2</sup>. Следовательно, повышение концентрации этих молекул в сыворотке крови при ХБП С1-С2 стадии обусловлено не нарушением их мочевого клиренса, а увеличением продукции.

Для окончательного суждения об этом, был выполнен непараметрический корреляционный анализ взаимосвязи между сывороточной концентрацией пСЛЦ и выраженностью гломерулосклероза. Статистически значимых коэффициентов корреляции при этом получено не было ни для СЛЦ каппа, ни для СЛЦ лямбда. Отсюда следует важный для нас вывод о том, что пСЛЦ начинают играть системную роль уже на ранних этапах формирования ХБП. Интересно, что аналогичные результаты были получены и в отношении мСЛЦ.

В 2022 г были опубликованы результаты исландского исследования [201], в рамках которого определяли сывороточный уровень пСЛЦ у пациентов с ХБП без первичной патологии почек. Были включены 6503 пациента с артериальной гипертензией, ИБС, аритмиями, заболеваниями периферических артерий, СН, ожирением, сахарным диабетом и другими эндокринными расстройствами, ХОБЛ, опухолевыми, неврологическими и ревматологическими заболеваниями. Наличие дисфункции почек определяли с учетом рСКФ менее 60 мл/мин/1,73м<sup>2</sup> [202]. Полученные нами данные

соответствуют результатам ирландского исследования: соответственно для пСЛЦ каппа 19,5 [интерквартильный размах 15,5–25,2] мг/л и 29,3 [интерквартильный размах 21,1–35,3] мг/л (ХБП С3а стадии); 27,2 [20,8–36,4] мг/л и 34,6 [23,5– 41,6] мг/л (ХБП С3б стадии); 41,5 [31,8–59,3] мг/л (ХБП С4-5стадии, в том числе и на диализе) и 49,6 [36,6–93,4] мг/л (ХБП С4 стадии). Аналогичные результаты получены в отношении сывороточной концентрации пСЛЦ лямбда 17,5 [интерквартильный размах 14,0–22,1] мг/л и 29,3 [интерквартильный размах 21,1–29,3] мг/л (ХБП С3а стадии); 22,6 [интерквартильный размах 17,8–29,1] мг/л и 32,7 [интерквартильный размах 26,3– 46,1] мг/л (ХБП С3б стадии); 33,1 [интерквартильный размах 24,1–46,1) мг/л (ХБП С4-5стадии, в том числе и на диализе) и 49,6 [интерквартильный размах 36,6–93,4] мг/л (ХБП С4 стадии).

Очевидно, что на каждой стадии концентрации пСЛЦ каппа выше в группе гломерулярных заболеваний. Это касается, в том числе и сравнения ХБП С4 в нашем исследовании и ХБП С4-5 в исландском исследовании. Эти сопоставления не противоречат гипотезе о том, что у ряда пациентов с исходной гломерулопатией уровень изучаемых молекул в сыворотке крови выше не только за счет снижения экскреторной функции почек.

Представленные размышления привели к мысли о целесообразности изучения взаимосвязи сывороточных концентраций СЛЦ и изменений в тубулоинтерстициальном компартменте почек. Результаты логистического однофакторного регрессионного анализа подтвердили, что увеличение сывороточных концентраций как пСЛЦ каппа, так и пСЛЦ лямбда сопровождается статистически значимым увеличением риска развития атрофии канальцев, клеточной (в том числе, нейтрофильной, лимфоидной, макрофагальной и плазмочитарной) инфильтрации и очагового фиброза интерстиция. Одинаковое значение отношения шансов для пСЛЦ каппа и лямбда применительно к плазмочитарной и лимфоидной инфильтрации интерстиция можно рассматривать как косвенное свидетельство того, что

пСЛЦ способны синтезироваться *in situ* и содействовать увеличению уровня пСЛЦ в сыворотке крови.

Коморбидность ренальной и сердечно-сосудистой патологии длительное время рассматривалась в рамках концепции кардиоренальных и ренокардиальных синдромов [203]. В настоящее время к пяти уже описанным предполагают добавить шестой [204]. Однако, выделить для каждого синдрома отдельный вариант патогенеза не получается. На план обследования и характер лекарственной терапии номер синдрома принципиального влияния не оказывает. В любом случае лечим не синдром, а больного. Взаимосвязи между сердечно-сосудистой и мочевыделительной системой весьма многообразны. Предлагается даже определять триметиламин N-оксид, синтезируемый микробиотой кишечника, в качестве универсального биомаркера кардиоренальных взаимоотношений [205]. В задачи нашего исследования не входило определение последовательности повреждения сердечно-сосудистой системы и почек, поэтому мы не рассматривали обследованных с позиций кардиоренальных и ренокардиальных синдромов, а придерживались концепции континуума [206,207].

С эпидемиологической точки зрения для суждения о кардиоренальных взаимосвязях необходимо было определить долю пациентов с АГ, ИБС и СН. Пациентов с АГ в группе непролиферативных ГП таковых оказалось 80,4%, пролиферативных ГП – 72,5%, AL-амилоидоза – 66,7%. Статистически достоверных различий получено не было. Аналогичное распределение было выявлено и в отношении ИБС: 9,8% в группе непролиферативных ГП, 10,9% в группе пролиферативных ГП и 14,8% в группе AL-амилоидоза. Статистически значимых различий также выявлено не было.

Средняя величина фракции выброса ЛЖ в группах обследуемых была нормальной, однако ее снижение отмечали при непролиферативных ГП у 3%, при пролиферативных ГП у 5% и при AL-амилоидозе у 11% пациентов. Статистически значимых различий по частотам выявлено не было. Поэтому,

с некоторым допущением, мы считали возможным рассматривать обследуемых как пациентов с сохранной фракцией выброса.

В клинической практике принято судить о гипертрофии миокарда по величине индекса массы миокарда в соответствии с нормативами для мужчин и женщин.

ЛЖ является основной мишенью для повреждения при АГ, характер которого определяется выраженностью гипертрофии кардиомиоцитов и/или степенью расширения внеклеточного пространства, обусловленного активностью локального воспалительного процесса с участием активированных фибробластов и исходом в интерстициальный фиброз [208]. Вероятно, к этим причинам можно было бы добавить и отек интерстиция невоспалительной природы, например, при нефротическом синдроме.

Распространенность артериальной гипертензии в популяции составляет около 25-30% [209], тогда как у пациентов с ГП может достигать 80% [210–212]. АГ встречалась у наших пациентов с непролиферативными ГП в 72,8%, с пролиферативными ГП в 80,4%, при AL-амилоидозе в 66,7% случаев без статистически значимых различий. Следовательно, по данному показателю наша выборка сопоставима с выборками процитированных исследователей. После всестороннего статистического анализа не было выявлено значимых взаимосвязей между АГ и ИММЛЖ, как у пациентов с ГП, так и AL-амилоидозом. Для последней группы пациентов это неудивительно, так как депозиция амилоида в сердечно-сосудистой системе и поражение вегетативных нервных волокон рано или поздно приводит к артериальной гипотензии. К патогенетическим механизмам, ответственным за данный феномен относят резкое снижение вегетативной модуляции частоты сердечных сокращений и АД, а также значимое снижение барорефлекторной чувствительности [213–216].

Хорошо известно, что АГ является основным фактором развития ГЛЖ у пациентов, получающих лечение программным гемодиализом [217]. Однако на ранних стадиях ХБП, когда повышение АД не столь значительно,

механизмы развития ГЛЖ до конца не определены [218]. Распространенность ГЛЖ по данным эхокардиографии у лиц с непролиферативными и пролиферативными ГП была практически одинаковой: соответственно 62,9% и 63,1%. Стоит принять во внимание, что все наши пациенты с АГ принимали ингибиторы АПФ и/или антагонисты рецепторов к ангиотензину II.

Возможно, в связи с этим, коэффициент корреляции Спирмена между ИММЛЖ и величиной систолического АД составил всего 0,495. Следовательно, кроме величины АД на ИММЛЖ влияли еще какие-то факторы, действие которых видимо было более устойчиво по отношению к характеру проводимого кардиопротективного лечения. Среди них можно было бы обратить внимание на интерференцию с уремическими токсинами. В задачи исследования определение каких-либо уремических токсинов не входило. Мы воспользовались двумя показателями, которые косвенно могли бы эту связь подтвердить: рСКФ и выраженность гломерулосклероза. Коэффициент корреляции Спирмена между ИММЛЖ и рСКФ составил -0,388, а с выраженностью гломерулосклероза 0,209. Поскольку рСКФ показатель динамичный, то в плане возможной уремической интоксикации мы в основном ориентировались на гломерулосклероз. Однако, степень взаимосвязи ИММЛЖ и гломерулосклероза оказалась весьма невеликой. Коэффициент корреляции Спирмена между ИММЛЖ и уровнем С3 компонента комплемента в сыворотке крови практически не отличался от рСКФ (-0,375). Несколько неожиданно для нас степень взаимосвязи ИММЛЖ и пСЛЦ оказалась выше, чем с гломерулосклерозом и рСКФ: для пСЛЦ каппа коэффициент корреляции Спирмена 0,442, а для пСЛЦ лямбда даже выше, чем с систолическим АД - 0,612.

Сохранная фракция выброса может в течение какого-то времени сохраняться за счет ремоделирования миокарда. Некоторые исследователи выделяют два типа ремоделирования: адаптивное и дезадаптивное [219]. Для разделения этих понятий мы использовали индекс ремоделирования

миокарда [189]. Он представляет собой соотношение массы миокарда левого желудочка к конечному диастолическому объему левого желудочка. Величина показателя менее 1,5 соотносится с представлением об адаптивном ремоделировании, более или равная 1,5 – дезадаптивном ремоделировании. Вариант адаптивного ремоделирования встречался примерно у 25-30% пациентов с ГП, при AL-амилоидозе – не более, чем у 5% пациентов.

Ремоделирование миокарда часто сочетается с развитием диастолической дисфункции ЛЖ. Диастолическая функция отражает свойство сердца наполняться во время диастолы. Диастола включает четыре фазы: изоволюмическое расслабление, быстрое наполнение ЛЖ (волна E), медленное наполнение (диастаз) и активное наполнение ЛЖ (волна A). Выраженность нарушения диастолической функции оценивают следующим образом: I степень – нарушение релаксации миокарда при нормальном давлении наполнения ЛЖ; II степень – псевдонормализация, когда отмечаются нарушение релаксации миокарда с легким или умеренным повышением давления наполнения левого желудочка; и III степень – формированием «неподатливого» левого желудочка со значительным повышением давления его наполнения [220].

Собственно, повышенное давление наполнения ЛЖ и является основным патогенетическим механизмом развития и прогрессирования диастолической дисфункции ЛЖ. Мы использовали для оценки диастолической дисфункции миокарда ЛЖ критерии из рекомендаций Американского общества эхокардиографии и Европейской ассоциации визуализации сердечно-сосудистой системы 2016 г [180].

Среди наших пациентов с ГП нормальная диастолическая функция ЛЖ была определена в 37,1%, нарушение релаксации ЛЖ в 45,4%, псевдонормальный тип – в 15,5% случаев. случаев рестриктивного варианта не было. У больных с AL-амилоидозом нормальная диастолическая функция отсутствовала. Нарушение релаксации выявлено у 37%, псевдонормальный у 44,5%, и у 18,5% – рестриктивный варианты.



В течение последних 10 лет в РФ в разных областях медицины все активнее используется такой метод статистического анализа, как построение ROC-кривых [221–224]. ROC-анализ представляет собой графическую методику оценивания эффективности модели с помощью двух показателей — специфичности и чувствительности. При помощи построения кривой ошибок, что позволяет определить оптимальный порог отсечения, то есть точку, в которой чувствительность и специфичность модели максимальны и примерно совпадают. Это значение позволяет делить выборку на два класса, которые условно можно назвать «больные» и «здоровые», то есть позволяет объективно оценить диагностические возможности практически любого теста [225].

Такой подход был использован для оценки взаимосвязи диастолической дисфункции и концентрации СЛЦ в сыворотке крови. Для больных с AL-амилоидозом статистически значимой модели получено не было. Однако, построение ROC-кривой для пСЛЦ каппа и лямбда оказалось успешным. Для пСЛЦ каппа площадь под кривой 0,654 относительно невелика, но статистически значима. Точка отсечения 27,4 мг/л практически совпадает с нормальным значением для концентрации пСЛЦ каппа в сыворотке крови. Чувствительность и специфичность теста не позволяют рекомендовать его для диагностики диастолической дисфункции миокарда левого желудочка. Однако, повышенная концентрация пСЛЦ каппа в 2,2 раза увеличивает вероятность ее развития.

Для пСЛЦ лямбда точка отсечения в отношении прогнозирования диастолической дисфункции - 25,5 мг/л с чувствительностью теста 73,5 % и специфичностью 58,3%. Площадь под кривой 0,654. Чувствительность и специфичность теста недостаточно высоки, чтобы рекомендовать его для диагностики диастолической дисфункции миокарда левого желудочка у пациентов с ГП. Однако, повышенная концентрация пСЛЦ каппа в 1,8 раза увеличивает вероятность ее развития.

ROC-анализ для суммарной концентрации пСЛЦ продемонстрировал несколько бóльшую площадь под кривой, чем пСЛЦ каппа и лямбда по отдельности (0,703) с уровнем отсечения 52,9 мг/л, чувствительностью теста 76,5% и специфичностью 62,5%. Показатели чувствительности, специфичности, отношения правдоподобия положительного и отрицательного результатов для суммарной концентрации пСЛЦ в сыворотке крови выше, чем для каппа и лямбда цепей по отдельности.

Для объективизации отбора факторов определяющих исследуемые результативные показатели, а также их систематизации был проведен факторный анализ показателей воспаления, суммарной концентрации пСЛЦ, ИММЛЖ, ИЛП и E/e'. В первый фактор вошли суммарная концентрация пСЛЦ в сыворотке крови, концентрация С3 компонента комплемента в сыворотке крови, ИММЛЖ, ИЛП и E/e'. Наличие в нем с высокой факторной нагрузкой пСЛЦ и С3 компонента комплемента могут свидетельствовать о том, что структурные изменения миокарда обусловлены активностью иммунного воспаления. Во второй фактор вошли суточная протеинурия и рСКФ, СОЭ, фибриноген и ферритин. Поэтому мы считали, что он описывает системное воспаление, обусловленное молекулярными паттернами, связанными с повреждением, то есть непосредственно ГП.

Представление о рецепторах распознавания образов (pattern recognition receptors, PRR-рецепторы) было введено С.А. Janeway [226] в 1989 г. Исходно рассматривался только вариант PRR-распознавания (Pattern recognition receptors) молекулярными паттернами, связанными с микробными патогенами (pathogen-associated molecular patterns – PAMPs). В дальнейшем были получены данные, которые позволили расширить спектр PRR-лигандов и к первоначальному классу добавился еще один – распознавание эндогенных молекул, высвобождаемых из поврежденных или погибших клеток (damage-associated molecular pattern – DAMPs, молекулярные паттерны, связанные с повреждением). Образующиеся DAMPs имеют также

все характеристики ауто-АГ, индуцирующие ауто-АГ-специфический адаптивный иммунный ответ [227].

Обращает на себя внимание тот факт, что пСЛЦ входят в оба фактора с примерно одинаковой факторной нагрузкой. Следовательно, данный класс веществ действительно принимает участие в формировании воспалительных реакций как в почках, так и в миокарде.

Учитывая результаты факторного анализа, далее был проведен множественный пошаговый регрессионный анализ, в который в качестве зависимой переменной был включен ИММЛЖ, а в качестве независимых более широкий набор показателей – рСКФ, САД, КДО, давление в легочной артерии, С3, С4, суммарная концентрация в сыворотке крови пСЛЦ каппа и лямбда и выраженность гломерулосклероза. В итоге была получена математическая модель, в которую вошли систолическое АД, конечный диастолический объем ЛЖ, сывороточная концентрация С3 компонента комплемента и суммарная сывороточная концентрация пСЛЦ. Модель достаточно информативна, так как описывает более 50% дисперсии вошедших в нее показателей. Обращает на себя внимание тот факт, что ни рСКФ, ни выраженность гломерулосклероза в модель не вошли. Следовательно, их влияние на ИММЛЖ невелико и увеличение массы миокарда ЛЖ в основном обусловлено АГ, активностью иммунного воспаления и гиперволемией.

Наблюдение за пациентами продолжали в течение 2-х лет. В соответствии с обновленными рекомендациями KDIGO по ведению пациентов с гломерулопатиями [228], мы считали:

- полной ремиссией снижение протеинурии менее 300 мг/сутки, стабильный уровень креатинина сыворотки и альбумин сыворотки не менее 35 г/л;
- частичной ремиссией снижение протеинурии до 0,3-3,5 г/ или не менее 50% от исходного уровня, стабильный уровень креатинина сыворотки и альбумин сыворотки не менее 35 г/л.

Для пациентов с AL-амилоидозом ремиссией в плане поражения почек считали в соответствии с обновленными критериями 2020 г [194]:

- снижение суточной экскреции белка с мочой не менее, чем на 30% или менее 0,5 г/сутки;
- стабильный уровень креатинина сыворотки или снижение рСКФ не более, чем на 25% по сравнению с исходным уровнем;
- концентрация альбумина сыворотки не менее 35 г/л.

Среди пациентов с ГП полной ремиссии со снижением протеинурии менее 0,3 г/сутки удалось добиться у 38,1%, частичной со снижением протеинурии менее 3,5г/сутки – у 61,9% пациентов. Среди пациентов с AL-амилоидозом полная ремиссия со снижением протеинурии менее 0,5 г/сутки была достигнута у 25,9%, частичная с уровнем протеинурии 0,5-3,5 г/сутки – у 29,6% пациентов.

Исходный сывороточный уровень пСЛЦ каппа был на 46,7% ниже у тех пациентов, у которых в дальнейшем удалось добиться полной ремиссии ГП, а исходный сывороточный уровень пСЛЦ лямбда был на 38,2% ниже у тех пациентов, у которых в дальнейшем удалось добиться снижения протеинурии менее 300 мг/сутки в группе пациентов с ГП.

Мы провели факторный анализ с исходными уровнями пСЛЦ каппа, пСЛЦ лямбда, СОЭ, ферритина, СРБ, С3 компонента комплемента, суточной протеинурии, альбумина, фибриногена, общего холестерина. В результате были получены 2 фактора с практически одинаковой долей объясненной дисперсии. В первый вошли показатели, определяющие активность системного воспаления – обе пСЛЦ, СОЭ, ферритин, СРБ, С3-компонент комплемента. Второй фактор был представлен показателями, определяющими наличие и выраженность нефротического синдрома, то есть активность патологического процесса в почках (локальное воспаление).

Далее был проведен факторный анализ показателей при завершении исследования по сравнению с исходными значениями пСЛЦ. В первый фактор вошли показатели, определяющие наличие и выраженность

нефротического синдрома. Второй был представлен показателями системного воспаления в сочетании с исходной сывороточной концентрацией пСЛЦ каппа и лямбда. Обращает на себя внимание, что при завершении исследования показатели локального воспаления определяются меньшей величиной объясненной дисперсии, по сравнению с исходными данными. Складывается впечатление о том, что патогенетическая терапия в большей степени способствует снижению активности системного воспаления по сравнению с локальным. Вместе с тем исходно повышенные концентрации пСЛЦ каппа и лямбда продолжают ассоциироваться с показателями при завершении исследования, в то время как СРБ и С3-компонент комплемента теряют диагностическое значение.

Отложения пСЛЦ в основном наблюдали в мезангии. При наличии депозитов пСЛЦ каппа статистически значимой динамики протеинурии у пациентов с ГП не наблюдали. В том случае, когда депозитов не наблюдали, протеинурия за время наблюдения снизилась в среднем на 72%. Данная находка подтвердилась результатами логистического регрессионного анализа, в котором в качестве независимой переменной было наличие депозитов каппа пСЛЦ в мезангии, а зависимой – динамика протеинурии на фоне лечения. Была получена статистически значимая математическая модель, в соответствии с которой при отложении пСЛЦ каппа в мезангии, вероятность снижения протеинурии уменьшалась в 1,4 раза. В отличие от этого, депозиция пСЛЦ лямбда не была ассоциирована с динамикой протеинурии.

Величина рСКФ за время наблюдения снизилась в группах непролиферативных и пролиферативных ГП соответственно на 12,5% и 16%, а в группе AL-амилоидоза на 28,4%. Статистически значимых математических моделей, подтверждающих взаимосвязь исходного уровня СЛЦ с динамикой рСКФ получено не было.

Результаты нашего исследования позволяют выдвинуть следующую гипотезу (рисунок 35).

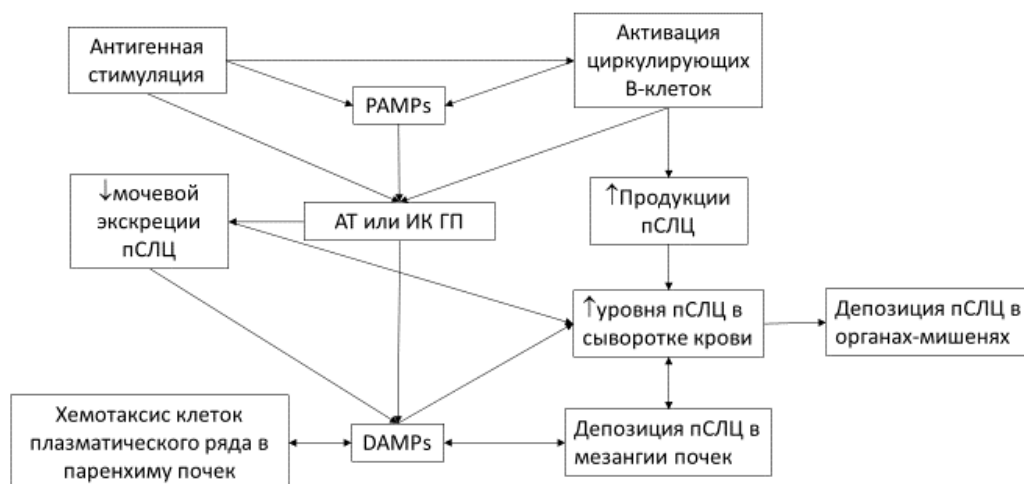


Рисунок 35 - Участие пСЛЦ в поражении органов-мишеней

Примечание - PAMPs- патоген-ассоциированные молекулярные паттерны (Pathogen-associated molecular patterns), DAMPs – молекулярные фрагменты, ассоциированные с повреждениями (Damage-associated molecular patterns), АТ- антитела, ИК- иммунные комплексы, ГП- гломеруллопатия, пСЛЦ – поликлональные свободные легкие цепи

Антигенная стимуляция приводит к активации патоген-ассоциированных молекулярных паттернов (PAMPs) и циркулирующих В-лимфоцитов. Перечисленные процессы приводят к формированию у предрасположенных пациентов ГП по антительному или ИК механизму. Вторично при этом активируются ассоциированные молекулярные паттерны, ассоциированные с повреждением (DAMPs), которые способствуют хемотаксису клеток плазматического ряда в паренхиму почек. Последние, в свою очередь, способствуют повреждению клеток нефрона и депозиции пСЛЦ, главным образом в мезангии почек. Уровень пСЛЦ в сыворотке крови может повышаться как за счет снижения экскреторной способности, так и за счет увеличения их продукции циркулирующими В-лимфоцитами, а также активированными клетками плазматического ряда в почках. Независимо от

причины повышения пСЛЦ в сыворотке крови (увеличение продукции или снижение экскреции) они обладают провоспалительным потенциалом, который может быть реализован как локально (в почках), так и системно (в органах-мишенях, в нашем исследовании – в миокарде). У наших пациентов выявлены многочисленные взаимосвязи между сывороточной концентрацией пСЛЦ, показателями активности ГП и диастолической дисфункции миокарда ЛЖ. Повышение сывороточного уровня пСЛЦ выше референтных значений можно рассматривать в качестве дополнительного фактора риска развития диастолической дисфункции миокарда ЛЖ, а также меньшей степени снижения протеинурии на фоне стандартной терапии ГП при всех прочих равных условиях.

## Выводы

1. Уровень пСЛЦ у пациентов с пролиферативными гломерулопатиями был значимо выше, что у пациентов с непролиферативными гломерулопатиями;

2. Уровень поликлональных свободных легких цепей каппа и лямбда у пациентов с различными типами гломерулопатий не зависел от расчетной скорости клубочковой фильтрации при ее величине равной или большей  $60 \text{ мл/мин/1,73м}^2$ . При расчетной скорости клубочковой фильтрации менее  $60 \text{ мл/мин/1,73м}^2$ , уровни поликлональных свободных легких цепей слабо коррелировали с выраженностью снижения экскреторной функции почек;

3. Значения поликлональных свободных легких цепей, в большей степени, каппа, превышающие референтные, были ассоциированы с многократным увеличением риска развития атрофии тубулоинтерстиция, клеточной инфильтрации и отека интерстиция, при этом уровни обеих поликлональных свободных легких цепей были слабо ассоциированы с выраженностью гломерулосклероза;

4. Наличие депозитов поликлональных свободных легких цепей каппа в мезангии ассоциировано с отсутствием снижения протеинурии на фоне иммуносупрессивной терапии гломерулопатий. Аналогичных взаимосвязей для депозитов поликлональных свободных легких цепей лямбда не выявлено;

5. По результатам множественного регрессионного анализа, величина индекса массы миокарда левого желудочка определялась суммарным уровнем поликлональных свободных легких цепей, а также уровнем систолического АД, конечным диастолическим объемом левого желудочка, концентрацией С3 компонента комплемента ( $R^2=0,556 \text{ p}=0,0001$ ).



## Практические рекомендации

1. Определять уровень пСЛЦ в сыворотке крови целесообразно у всех пациентов с гломерулопатиями.
2. Повышение уровня пСЛЦ у пациентов с гломерулопатиями и рСКФ более 60 мл/мин/1,73м<sup>2</sup> следует рассматривать как дополнительный маркер иммунной активности гломерулопатии. При рСКФ менее 60 мл/мин/1,73м<sup>2</sup> повышение уровня пСЛЦ определяется сочетанием причин – снижением их выведения с почками и активностью гломерулопатии.
3. Превышение референтных значений пСЛЦ сыворотки крови можно расценивать как предиктор недостаточной эффективности иммуносупрессивной терапии.
4. Всем пациентам при повышении суммарной концентрации пСЛЦ каппа и лямбда в сыворотке крови целесообразно выполнение эхокардиографии для оценки наличия и выраженности диастолической дисфункции миокарда левого желудочка.

## Список сокращений

АД - артериальное давление

АГ – артериальная гипертензия

АНЦА-ГН – гломерулонефрит, ассоциированный с антинейтрофильными цитоплазматическими антителами

БМИ - болезнь минимальных изменений

БПНС – быстро прогрессирующий нефритический синдром

БРА - блокаторы рецепторов ангиотензина II

ГБМ – гломерулярная базальная мембрана

ГЛЖ – гипертрофия левого желудочка

ГП – гломерулопатия

ДАД – диастолическое артериальное давление

ДИ - доверительный интервал

ЗПТ - заместительная почечная терапия

иАПФ – ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента

ИЛП – индекс объема левого предсердия

ИММЛЖ – индекс массы миокарда левого желудочка

ИМС – изолированный мочевого синдром

КДО – конечный диастолический объем левого желудочка

КСО – конечный систолический объем левого желудочка

ЛДГ - лактатдегидрогеназа

МГНЗ - моноклональная гаммапатия неопределенного значения

МГРЗ - моноклональная гаммапатия ренального значения

МК – мезангиальные клетки

МН - мембранозная нефропатия

МбПГН - мембранопротрофиеративный гломерулонефрит

мСЛЦ - моноклональные свободные легкие цепи иммуноглобулинов

НС - нефротический синдром

ОНС – острый нефритический синдром

ОПП - острое повреждение почек

ОХ – общий холестерин

пСЛЦ- поликлональные свободные легкие цепи иммуноглобулинов

рСКФ - расчётная скорость клубочковой фильтрации

САД – систолическое артериальное давление

СЛЦ - свободные легкие цепи иммуноглобулинов

СКФ - скорость клубочковой фильтрации

СН – сердечная недостаточность

СРБ - С-реактивный белок

СПБ - суточная потеря белка

ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания

ТИ - тубулоинтерстиций

ХБП - хроническая болезнь почек

ХНС – хронический нефритический синдром

ФСГС - фокально-сегментарный гломерулосклероз

А – пиковая скорость позднего диастолического наполнения желудочка

Нв - гемоглобин

е' - пиковая скорость раннего диастолического движения митрального кольца

Е – пиковая скорость раннего диастолического наполнения левого желудочка

EF – фракция выброса левого желудочка

IgAN - Иммуноглобулин А нефропатия

IgG – иммуноглобулин G

KDIGO - kidney disease improving global outcomes

MAPK - mitogen-activated protein kinase

MCP-1 - Monocyte chemottractant protein-1

PAP – давление в легочной артерии

## Список литературы

1. Solomon, A. Light chains of human immunoglobulins. *Methods in Enzymology* / A. Solomon – Elsevier, 1985. – Vol. 116. - P. 101–121.
2. Wochner, R.D. The role of the kidney in the catabolism of Bence Jones proteins and immunoglobulin fragments / R.D. Wochner, W. Strober, T.A. Waldmann // *The Journal of Experimental Medicine*. – 1967. – Vol. 126. - № 2. – P. 207–221.
3. Basile, U. Free light chains: Eclectic multipurpose biomarker / U. Basile, F. Gulli, L. Gragnani [et al.] // *Journal of Immunological Methods*. – 2017. – Vol. 451. – P. 11–19.
4. Teng, J. Different types of glomerulopathic light chains interact with mesangial cells using a common receptor but exhibit different intracellular trafficking patterns / J. Teng, W.J. Russel, X. Gu [et al.] // *Laboratory Investigation*. – 2004. – Vol. 84. - № 4. – P. 440–451.
5. Teng, J. An animal model of glomerular light-chain-associated amyloidogenesis depicts the crucial role of lysosomes / J. Teng, E.A. Turbat-Herrera, G.A. Herrera // *Kidney International*. – 2014. – Vol. 86. - №4. – P. 738–746.
6. Herrera, G.A. Glomerulopathic Light Chain-Mesangial Cell Interactions: Sortilin-Related Receptor (SORL1) and Signaling / G.A. Herrera, L. Del Pozo, J. Teng [et al.] // *Kidney International Reports*. – 2021. – Vol. 6. - № 5. – P. 1379–1396.
7. Basnayake, K. The biology of immunoglobulin free light chains and kidney injury / K. Basnayake., S. Stringer, C. Hutchinson [et al.] // *Kidney International*. – 2011. – Vol. 79. - № 12. – P. 1289–1301.
8. Deng, X. Elevation of Serum Immunoglobulin Free Light Chains During the Preclinical Period of Rheumatoid Arthritis / X. Deng, C. Crowson, V.S. Rajkumar [et al.] // *The Journal of Rheumatology*. – 2015. – Vol. 42. - № 2. – P. 181–187.

9. Draborg, A.H. 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 / A.H. Draborg, M. Lydolph, M. Westergaard [et al.] // PLoS ONE. – 2015. – Vol. 10. - № 9. – P. e0138753.

10. Passerini, G. Free Light Chains and Intrathecal B Cells Activity in Multiple Sclerosis: A Prospective Study and Meta-Analysis / G. Passerini, G. Dalla Costa, F. Sangalli [et al.] // Multiple Sclerosis International. - 2016. – Vol. 2016. – P. 1–9.

11. Nakamura, Y. Combined light chain crystalline tubulopathy, podocytopathy, and histiocytosis associated with Bence–Jones  $\kappa$  protein diagnosed via immuno-electron microscopy / Y. Nakamura, H. Kitamura, H. Ikai [et al.] // CEN Case Reports. – 2021. – Vol. 10. - № 3. – P. 453–458.

12. Sirac, C., Batuman, V., Sanders, P.W. The Proximal Tubule Toxicity of Immunoglobulin Light Chains / C. Sirac, V. Batuman, P.W. Sanders // Kidney International Reports. – 2021. – Vol. 6. - № 5. – P. 1225–1231.

13. Nasr, S.H. Multiple myeloma, nephrotic syndrome and crystalloid inclusions in podocytes / S.H. Nasr, D.C. Preddie, G.S. Markowitz [et al.] // Kidney International. – 2006. – Vol. 69. - № 3. – P. 616–620.

14. Nasr, S.H. Pathological characteristics of light chain crystalline podocytopathy / S.H. Nasr, S. Kudose, V. Javaugue [et al.] // Kidney International. – 2023. – Vol. 103. - № 3. – P. 616–626.

15. Herrera, G.A. Proximal Tubulopathies Associated With Monoclonal Light Chains: The Spectrum of Clinicopathologic Manifestations and Molecular Pathogenesis / G.A. Herrera // Archives of Pathology & Laboratory Medicine. – 2014. – Vol. 138. - № 10. – P. 1365–1380.

16. Bridoux, F. Diagnosis of monoclonal gammopathy of renal significance / F. Bridoux, N. Leung, C. Hutchinson [et al.] // Kidney International. – 2015. – Vol. 87. - № 4. – P. 698–711.

17. Fermand, J.-P. Monoclonal gammopathy of clinical significance: a novel concept with therapeutic implications / J.-P Fermand, F. Bridoux, A. Dispenzieri [et al.] // *Blood*. – 2018. – Vol. 132. - № 14. – P. 1478–1485.

18. Basnayake, K. Immunoglobulin Light Chains Activate Tubular Epithelial Cells through Redox Signaling / K. Basnayake, W.-Z. Ying, P.-X. Wang. [et al] // *Journal of the American Society of Nephrology*. – 2010. – Vol. 21. - № 7. – P. 1165–1173.

19. Sengul, S. Endocytosis of light chains induces cytokines through activation of NF- $\kappa$ B in human proximal tubule cells / S. Sengul, C. Zwizinski, E.E. Simon [et al.] // *Kidney International*. – 2002. – Vol. 62. - № 6. – P. 1977–1988.

20. Taylor, E.B. Freedom isn't always free: immunoglobulin free light chains promote renal fibrosis / E.B. Taylor, M.J Ryan // *Journal of Clinical Investigation*. – 2019. – Vol. 129. - № 7. – P. 2660–2662.

21. Sengul, S. Role of MAPK pathways in light chain-induced cytokine production in human proximal tubule cells / S. Sengul, C. Zwizinski, V. Batuman // *American Journal of Physiology-Renal Physiology*. – 2003. – Vol. 284. - № 6. – P. F1245–F1254.

22. Upadhyay, R. Free light chains injure proximal tubule cells through the STAT1/HMGB1/TLR axis / R. Upadhyay, W.-Z. Ying, Z. Nasrin [et al.] // *JCI Insight*. – 2020. – Vol. 5. - № 14. – P. e137191.

23. Rocchetti, M.T. Association of Urinary Laminin G-Like 3 and Free K Light Chains with Disease Activity and Histological Injury in IgA Nephropathy / M.T. Rocchetti, M. Papale, A. d'Apollo [et al.] // *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*. – 2013. – Vol. 8. - № 7. – P. 1115–1125.

24. Hutchison, C.A. Quantitative Assessment of Serum and Urinary Polyclonal Free Light Chains in Patients with Chronic Kidney Disease /C.A. Hutchison, S. Harding, P. Hewins [et al.] // *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*. – 2008. – Vol. 3. - № 6. – P. 1684–1690.

25. Lacquaniti, A. Free Light Chains, High Mobility Group Box 1, and Mortality in Hemodialysis Patients / A. Lacquaniti, S. Campo, G. Falliti [et al.] // JCM. – 2022. – Vol. 11. - № 23. – P. 6904.
26. Brunelli, S. The Dialysis Prescription. Handbook of Dialysis Therapy / S. Brunelli - Elsevier, 2023. P. 67–71.
27. Parasuraman, R. Contribution of Polyclonal Free Light Chain Deposition to Tubular Injury / R. Parasuraman, S.C. Wolforth, W. Wiesend [et al.] // American Journal of Nephrology. – 2013. – Vol. 38. - № 6. – P. 465–474.
28. Jones, H.B. Some Account of a New Animal Substance Occurring in the Urine of a Patient Labouring under Mollities Ossium / H.B. Jones // Edinburgh Medical and Surgical Journal. – 1850. – Vol. 74. - № 185. – P. 357–368.
29. Korngold, L. Multiple-myeloma proteins.III. The antigenic relationship of Bence Jones proteins to normal gamma-globulin and multiple-myeloma serum proteins / L. Korngold, R. Lipari // Cancer. – 1956. – Vol. 9. - № 2. – P. 262–272.
30. Porter, R.R. Chemical structure of  $\gamma$ -globulin and antibodies / R.R. Porter // British Medical Bulletin. – 1963. – Vol. 19. - № 3. – P. 197–201.
31. Edelman, G.M. Studies on structural units of the gamma-globulins / G.M. Edelman, M.D.Poulik // The Journal of Experimental Medicine. – 1961. – Vol. 113. - № 5. – P. 861–884.
32. Raju, T.N. The Nobel Chronicles / T.N. Raju // The Lancet. – 1999. – Vol. 354. - № 9183. – P. 1040.
33. Sölling, K. Free light chains of immunoglobulins in normal serum and urine determined by radioimmunoassay / K. Sölling // Scandinavian Journal of Clinical and Laboratory Investigation. – 1975. – Vol. 35. - № 5. – P. 407–412.
34. Brouwer, J. Estimation of free light chains of immunoglobulins by enzyme immunoassay / J. Brouwer, M.O. De Ruit, H.B. Der Lely // Clinica Chimica Acta. – 1985. – Vol. 150. - № 3. – P. 267–274.
35. Tillyer, C.R. Immunoturbidimetric assay for estimating free light chains of immunoglobulins in urine and serum / C.R. Tillyer, J. Iqbal, J. Raymond [et al.] // Journal of Clinical Pathology. – 1991. – Vol. 44. - № 6. – P. 466–471.

36. Palumbo, A. Multiple Myeloma / A. Palumbo, K. Anderson // *New England Journal of Medicine*. – 2011. – Vol. 364. - № 11. – P. 1046–1060.

37. Singh, G. Free Monoclonal Immunoglobulin Light Chains in Serum and Urine / G. Singh // *21st Century Pathology*. – 2023. – Vol. 3. - № 2. – P. 1–12.

38. Sølling, K. Free Light Chains of Immunoglobulins in Serum from Patients with Rheumatoid Arthritis, Sarcoidosis, Chronic Infections and Pulmonary Cancer / K. Sølling, J. Sølling, F.K. Rømer // *Journal of Internal Medicine*. – 1981. – Vol. 209. - № 1–6. – P. 473–477.

39. Cooper, A. Free immunoglobulin light chains in connective tissue diseases / A. Cooper, R. Bluestone // *Annals of the Rheumatic Diseases*. – 1968. – Vol. 27. - № 6. – P. 537–543.

40. Eickhoff, K. Determination of k/l immunoglobulin light chain ratios in CSF from patients with multiple sclerosis and other neurological diseases / K. Eickhoff, R. Heipertz, J. Wikström // *Acta Neurologica Scandinavica*. – 2009. – Vol. 57. - № 5. – P. 385–395.

41. Epstein, W.V. Increase of L- chain proteins in the sera of patients with systemic lupus erythematosus and the synovial fluids of patients with peripheral rheumatoid arthritis / W.V. Epstein, M. Tan. // *Arthritis & Rheumatism*. – 1966. – Vol. 9. - № 5. – P. 713–719.

42. Bradwell, A.R. Highly sensitive, automated immunoassay for immunoglobulin free light chains in serum and urine / A.R. Bradwell, H.D. Carr-Smith, G.P. Mead. [et al.] // *Clinical Chemistry*. – 2001. – Vol. 47. - № 4. – P. 673–680.

43. Napodano, C. Free light chains and autoimmunity / C. Napodano, K. Pocino, D. Rigante [et al.] // *Autoimmunity Reviews*. – 2019. – Vol. 18. - № 5. - P. 484–492.

44. Aberer, F. Combined serum free light chain levels are associated with carotid atherosclerosis in type 2 diabetes mellitus / F. Aberer, N.J. Tripolt, H. Scharnagl [et al.] // *Diabetes & Vascular Disease Research*. – 2018. – Vol. 15. – № 2. – P. 162–164.



45. Matsumori, A. Novel Biomarkers of Inflammation for the Management of Diabetes: Immunoglobulin-Free Light Chains / A. Matsumori // *Biomedicines*. – 2022. – Vol. 10. - № 3. – P. 666.

46. Arneth, B. The Use of Kappa Free Light Chains to Diagnose Multiple Sclerosis / B. Arneth, J. Kraus // *Medicina*. – 2022. – Vol. 58. - № 11. – P. 1512.

47. Maurer, M.J. Monoclonal and polyclonal serum free light chains and clinical outcome in chronic lymphocytic leukemia / M.J. Maurer, J.R. Cerhan, J. Katzmann [et al.] // *Blood*. – 2011. – Vol. 118. - № 10. – P. 2821–2826.

48. Zemlin, A.E. Serum free light chains in patients with HIV infection: their association with markers of disease severity and antiretroviral use / A.E. Zemlin, H. Ipp, M. Rensburg [et al.] // *Journal of Clinical Pathology*. – 2015. – Vol. 68. - № 2. – P. 148–153.

49. Gudowska-Sawczuk, M. Free Light Chains  $\kappa$  and  $\lambda$  as New Biomarkers of Selected Diseases / M. Gudowska-Sawczuk, B. Mroczko // *International Journal of Molecular Sciences*. – 2023. – Vol. 24. - № 11. – P. 9531.

50. Caruso, C. Immunoglobulin Free Light Chains in Severe Asthma Patient: could they be a new biomarker? / C. Caruso, G. Ciasca, I. Baglivo [et al.] // *Authorea. Preprint*. - 2023. P. 1-12.

51. Lutteri, L. Evaluation of the new Sebia free light chain assay using the AP22 ELITE instrument / L. Lutteri, M.-C. Aldenhoff, E. Cavalier // *Clinica Chimica Acta*. – 2018. – Vol. 487. – P. 161–167.

52. Jacobs, J.F.M. Evaluation of a new free light chain ELISA assay: bringing coherence with electrophoretic methods / J.F.M. Jacobs, C. De Kat Angelino, H. Brouwers [et al.] // *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*. – 2018. – Vol. 56. - № 2. – P. 312–322.

53. Smith, A. Analytical and clinical concordance of free light chain assay / A. Smith, A.H.B. Wu // *Practical Laboratory Medicine*. – 2019. – Vol. 13. – P. e00112.

54. Velthuis, H.T. N Latex FLC – new monoclonal high-performance assays for the determination of free light chain kappa and lambda / H.T. Velthuis, I. Knop,

P. Stam [et al.] // *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*. – 2011. – Vol. 49. - № 8. – P. 1323–1332.

55. Campbell, J.P. Development of a rapid and quantitative lateral flow assay for the simultaneous measurement of serum  $\kappa$  and  $\lambda$  immunoglobulin free light chains (FLC): inception of a new near-patient FLC screening tool / J.P. Campbell, J. Heaney, M. Shemar [et al.] // *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*. – 2017. – Vol. 55. - № 3. – P. 1-11.

56. Morales-García, L.J. Serum free light chains reference ranges from Trimer Diagnostic by turbidimetry. Are the guidelines' cut-offs universal? / L.J. Morales-García, M.S. Pacheco-Delgado // *Revista de Medicina de Laboratorio*. – 2021. – Vol. 2. - № 1.

57. Fleming, C.K.A. Method comparison of four clinically available assays for serum free light chain analysis / C.K.A. Fleming, T. Swarttouw, C. de Kat Angelino [et al.] // *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*. – 2019. – Vol. 58. - № 1. – P. 85–94.

58. Schieferdecker, A. Comparison of three different serum-free light-chain assays—implications on diagnostic and therapeutic monitoring of multiple myeloma / Schieferdecker A., S. Hörber, M. Ums [et al.] // *Blood Cancer Journal*. – 2020. – Vol. 10. - № 1. – P. 2.

59. Dispenzieri, A. International Myeloma Working Group guidelines for serum-free light chain analysis in multiple myeloma and related disorders / A. Dispenzieri, R. Kyle, G. Merlini [et al.] // *Leukemia*. 2009. – Vol. 23. - № 2. – P. 215–224.

60. Day, E.D. *Advanced immunochemistry*. 2nd ed. / E.D. Day. - New York: Wiley-Liss, 1990. - 693 p.

61. Townsend, C.L. Significant Differences in Physicochemical Properties of Human Immunoglobulin Kappa and Lambda CDR3 Regions / C.L. Townsend, J.M.J. Laffy, Y.-C. Wu [et al.] // *Frontiers in Immunology* – 2016. – Vol. 7. – P. 1-12.

62. Mian, I.S. Structure, function and properties of antibody binding sites / I.S. Mian, A.R. Bradwell, A.J. Olson // *Journal of Molecular Biology*. - 1991. - Vol. - 217. - № 1. - P. 133–151.
63. Nakano, T. Free immunoglobulin light chain: Its biology and implications in diseases / T. Nakano, M. Matsui, I. Inoue [et al.] // *Clinica Chimica Acta*. - 2011. - Vol. 412. - № 11–12. - P. 843–849.
64. Corcoran, A.E. Immunoglobulin locus silencing and allelic exclusion / A. E. Corcoran // *Seminars in Immunology*. - 2005. - Vol. 17. - № 2. - P. 141–154.
65. Louzoun, Y. Analysis of B cell receptor production and rearrangement / Y. Louzoun, T. Friedman, E. Luning Prak [et al.] // *Seminars in Immunology*. - 2002. - Vol. 14. - № 3. - P. 169–190.
66. Askonas, B.A. Biosynthesis of Immunoglobulins. Free Light Chain as an Intermediate in the Assembly of  $\gamma$ G-Molecules / B.A. Askonas, A.R. Williamson // *Nature* - 1966. - Vol. 211. - № 5047. - P. 369–372.
67. Coffino, P. Rate of Somatic Mutation in Immunoglobulin Production by Mouse Myeloma Cells / P. Coffino, M.D. Scharff // *Proceedings of the National Academy of Sciences*. - 1971. - Vol. 68. - № 1. - P. 219–223.
68. Köhler, G. Immunoglobulin chain loss in hybridoma lines / G. Köhler // *Proceedings of the National Academy of Sciences*. - 1980. - Vol. 77. - № 4. - P. 2197–2199.
69. Waldmann, T.A. The renal handling of low molecular weight proteins / T.A. Waldmann, W. Strober, R.P. Mogielnicki // *Journal of Clinical Investigation*. - 1972. - Vol. 51. - № 8. - P. 2162–2174.
70. Pesce, A.J. Renal tubular interactions of proteins / A.J. Pesce, D.H. Clyne, V.E. Pollak [et al.] // *Clinical Biochemistry*. - 1980. - Vol. 13. - № 5. - P. 209–215.
71. Sanders, P.W. Human Bence Jones protein toxicity in rat proximal tubule epithelium in vivo / P.W. Sanders, G. Herrera, J.H. Galla [et al.] // *Kidney International*. - 1987. - Vol. 32. - № 6. - P. 851–861.

72. Batuman, V. Light-chain binding sites on renal brush-border membranes / V. Batuman, A.W. Dreisbach, J. Cyran // *American Journal of Physiology-Renal Physiology*. – 1990. – Vol. 258. - № 5. – P. F1259–F1265.

73. Klassen, R.B.S. Light chains are a ligand for megalin / R.B.S. Klassen, P.L. Allen, V. Batuman [et al.] // *Journal of Applied Physiology*. – 2005. – Vol. 98. - № 1. – P. 257–263.

74. Christensen, E.I. Megalin and cubilin: synergistic endocytic receptors in renal proximal tubule / E.I. Christensen, H. Birn // *American Journal of Physiology-Renal Physiology*. – 2001. – Vol. 280. - № 4. – P. F562–F573.

75. Miettinen, T.A. Effect of impaired hepatic and renal function on [<sup>131</sup>I]benzene protein catabolism in human subjects / T.A Miettinen, M. Kekki // *Clinica Chimica Acta*. – 1967. – Vol. 18. - № 3. – P. 395–407.

76. Du, A.X. Biomarkers of B cell activation in autoimmune connective tissue diseases: More than markers of disease activity / A.X. Du, R. Gniadecki, M. Osman // *Clinical Biochemistry*. – 2022. – Vol. 100. – P. 1–12.

77. Redegeld, F.A. Immunoglobulin-free light chains elicit immediate hypersensitivity-like responses / F.A. Redegeld, M. Van Der Heijden, M. Kool [et al.] // *Nature Medicine*. – 2002. – Vol. 8. - № 7. – P. 694–701.

78. Groot Kormelink, T. Atopic and non- atopic allergic disorders: current insights into the possible involvement of free immunoglobulin light chains / T. Groot Kormelink, M. Thio, B.R. Blokhuis [et al.] // *Clinical & Experimental Allergy*. – 2009. – Vol. 39. - № 1. – P. 33–42.

79. Van Der Heijden, M. Free immunoglobulin light chains as target in the treatment of chronic inflammatory diseases / M. Van Der Heijden, A. Kraneveld, F. Redegeld [et al.] // *European Journal of Pharmacology*. – 2006. – Vol. 533. - № 1–3. – P. 319–326.

80. Wardemann, H. Human Autoantibody Silencing by Immunoglobulin Light Chains / H. Wardemann, J. Hammersen, M.C. Nussenzweig // *The Journal of Experimental Medicine*. – 2004. – Vol. 200. - № 2. – P. 191–199.

81. Tsantikos, E. Autoimmune Disease in Lyn-Deficient Mice Is Dependent on an Inflammatory Environment Established by IL-6 / E. Tsantikos, S.A. Oracki, C. Quilici [et al.] // *The Journal of Immunology*. – 2010. – Vol. 184. - № 3. – P. 1348–1360.

82. Cohen, G. Uremic toxins modulate the spontaneous apoptotic cell death and essential functions of neutrophils / G. Cohen, M. Rudnicki, W.H. Hörl // *Kidney International*. – 2001. – Vol. 59. – P. S48–S52.

83. Cohen, G. Immunoglobulin light chains modulate polymorphonuclear leucocyte apoptosis / G. Cohen, M. Rudnicki, R. Deicher [et al.] // *European Journal of Clinical Investigation*. – 2003. – Vol. 33. - № 8. – P. 669–676.

84. Sun, M. Proteolytic activity of an antibody light chain / M. Sun, Q.S. Gao, L. Li [et al.] // *Journal of Immunology*. – 1994. – Vol. 153. - № 11. – P. 5121–5126.

85. Boivin, D. Purification and characterization of a stimulator of plasmin generation from the antiangiogenic agent Neovastat: identification as immunoglobulin kappa light chain / D. Boivin, M. Provençal, S. Gendron [et al.] // *Archives of Biochemistry and Biophysics*. – 2004. – Vol. 431. - № 2. – P. 197–206.

86. Jokiranta, T.S. Nephritogenic  $\lambda$  Light Chain Dimer: A Unique Human Mini-autoantibody Against Complement Factor H / T.S. Jokiranta, A. Solomon, M. Pangburn [et al.] // *The Journal of Immunology*. – 1999. – Vol. 163. - № 8. – P. 4590–4596.

87. Смирнов, А. В. Моноклональная гаммапатия ренального значения: консенсус гематологов и нефрологов России по введению нозологии, диагностике и обоснованности клон-ориентированной терапии / А. В. Смирнов, Б. В. Афанасьев, И. В. Поддубная [и др.] // *Нефрология*. – 2019. – Т. 23. - № 6. – С. 9–28.

88. Fend, F. Plasma cell neoplasms and related entities—evolution in diagnosis and classification / F. Fend, A. Dogan, J.R. Cook // *Virchows Archiv*. – 2023. – Vol. 482. - № 1. – P. 163–177.

89. Hobbs, M. Waldenström Macroglobulinemia: Clinical Presentation, Diagnosis, and Management / M. Hobbs, A. Fonder, Y.L. Hwa // *Journal of the Advanced Practitioner in Oncology*. – 2020. – Vol. 11. - № 4.

90. Kaseb, H. Monoclonal Gammopathy of Undetermined Significance / H. Kaseb, P. Annamaraju, H.M. Babiker - Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2024.

91. Dispenzieri, A. Monoclonal gammopathies of clinical significance / A. Dispenzieri // *Hematology*. – 2020. – Vol. 2020. - № 1. – P. 380–388.

92. Leung N. The evaluation of monoclonal gammopathy of renal significance: a consensus report of the International Kidney and Monoclonal Gammopathy Research Group / N. Leung, F. Bridoux, V. Batuman [et al.] // *Nature Reviews Nephrology*. – 2019. – Vol. 15. -№ 1. – P. 45–59.

93. Храброва, М. С. Поражения почек, ассоциированные с моноклональными гаммапатиями: одноцентровое исследование / М. С. Храброва, В. А. Добронравов, А. В. Смирнов // *Нефрология*. – 2018. – Т. 22. - №6. – С. 38–46.

94. Zuo, C. An update to the pathogenesis for monoclonal gammopathy of renal significance / C. Zuo, Y. Zhu, G. Xu // *Critical Reviews in Oncology/Hematology*. – 2020. – Vol. 149. – P. 102926.

95. Khera, A. Long term outcomes in monoclonal gammopathy of renal significance / A. Khera, F. Panitsas, F. Djebbari [et al.] // *British Journal of Haematology*. – 2019. – Vol. 186. - № 5. – P. 706–716.

96. Steiner, N. Monoclonal gammopathy of renal significance (MGRS) increases the risk for progression to multiple myeloma: an observational study of 2935 MGUS patients / N. Steiner, G. Göbel, P. Suchecki [et al.] // *Oncotarget*. - 2018. – Vol. 9. - № 2. – P. 2344–2356.

97. Смирнов, А.В. Клинико-морфологическая характеристика и отдаленный прогноз при моноклональной гаммапатии ренального значения: опыт одного центра / А.В. Смирнов, В.А. Добронравов, М.С. Храброва // *Нефрология*. – 2020. – Т.24. - №6. - С. 19–27.

98. Gozzetti, A. Monoclonal gammopathy of renal significance (MGRS): Real- world data on outcomes and prognostic factors / A. Gozzetti, A. Guarnieri, E. Zamagni [et al.] // *American Journal of Hematology*. – 2022. – Vol. 97. - № 7. – P. 877–884.

99. Leung, N. Monoclonal gammopathy of renal significance: when MGUS is no longer undetermined or insignificant / N. Leung, F. Bridoux, C. Hutchinson [et al.] // *Blood*. – 2012. – Vol. 120. - № 22. – P. 4292–4295.

100. Iványi, B. Renal complications in multiple myeloma / B. Iványi // *Acta Morphologica Hungarica*. – 1989. – Vol. 37. - № 3–4. – P. 235–243.

101. Herrera, G.A. Renal Pathologic Spectrum in an Autopsy Series of Patients With Plasma Cell Dyscrasia / G.A. Herrera, L. Joseph, X. Gu [et al.] // *Archives of Pathology & Laboratory Medicine*. - 2004. – Vol. 128. - № 8. – P. 875–879.

102. Sanders, P.W. Pathobiology of cast nephropathy from human Bence Jones proteins / P.W. Sanders, B.B. Booker // *Journal of Clinical Investigation*. - 1992. – Vol. 89. - № 2. – P. 630–639.

103. Huang, Z.Q. Bence Jones proteins bind to a common peptide segment of Tamm-Horsfall glycoprotein to promote heterotypic aggregation / Z.Q. Huang, K.A. Kirk, K.G. Connelly [et al.] // *Journal of Clinical Investigation*. - 1993. – Vol. 92. - № 6. – P. 2975–2983.

104. Huang, Z.Q. Biochemical interaction between Tamm-Horsfall glycoprotein and Ig light chains in the pathogenesis of cast nephropathy / Z.Q. Huang, P.W. Sanders // *Laboratory Investigation; a Journal of Technical Methods and Pathology*. – 1995. – Vol. 73. - № 6. – P. 810–817.

105. Wang, P.-X. Immunoglobulin Light Chains Generate Hydrogen Peroxide / P.-X. Wang, P.W. Sanders // *Journal of the American Society of Nephrology*. - 2007. – Vol. 18. - № 4. – P. 1239–1245.

106. He, J.C. Nef stimulates proliferation of glomerular podocytes through activation of Src-dependent Stat3 and MAPK1,2 pathways / J.C. He, M. Husain,

M. Sunamoto [et al.] // *Journal of Clinical Investigation*. - 2004. – Vol. 114. - № 5. – P. 643–651.

107. Keeling, J. AL-amyloidosis and light-chain deposition disease light chains induce divergent phenotypic transformations of human mesangial cells / J. Keeling, J. Teng, G.A. Herrera // *Laboratory Investigation*. – 2004. – Vol. 84. - № 10. – P. 1322–1338.

108. Keeling, J. Matrix metalloproteinases and mesangial remodeling in light chain-related glomerular damage / J. Keeling, G.A. Herrera // *Kidney International*. – 2005. – Vol. 68. - № 4. – P. 1590–1603.

109. Herrera, G.A. Understanding Mesangial Pathobiology in AL-Amyloidosis and Monoclonal Ig Light Chain Deposition Disease / G.A. Herrera, J. Teng, E. Turbat-Herrera [et al.] // *Kidney International Reports*. – 2020. – Vol. 5. - № 11. – P. 1870–1893.

110. Yu, X. Monoclonal light chain crystalline podocytopathy and tubulopathy associated with monoclonal gammopathy of renal significance: a case report and literature review / X. Yu, X. Zhou, S. Wang [et al.] // *BMC Nephrology*. – 2018. – Vol. 19. -№ 1. – P. 322.

111. Patel, A.B. Crystalline light chain proximal tubulopathy and podocytopathy: a case report / A.B. Patel, J.Y. Choi, W.P. Mutter [et al.] // *Brazilian Journal of Nephrology*. – 2020. - Vol. 42. - № 1. – P. 99–105.

112. Eymieux, S. Crystalline podocytopathy and tubulopathy linked to kappa light chain deposits in a context of smoldering multiple myeloma / S. Eymieux, E. Miquelestorena-Standley, N. Rabot [et al.] // *Clinical Kidney Journal*. – 2022. – Vol. 15. - № 2. – P. 351–353.

113. Nasr, S.H. Light chain crystalline podocytopathy / S.H. Nasr, J. Conley, S.M Said // *Kidney International*. – 2021. – Vol. 100. - № 3. – P. 713.

114. Leone, O. Consensus statement on endomyocardial biopsy from the Association for European Cardiovascular Pathology and the Society for Cardiovascular Pathology / O. Leone, J.P. Veinot, A. Angelini [et al.] // *Cardiovascular Pathology*. – 2012. – Vol. 21. - № 4. – P. 245–274.



115. Leone, O. New pathological insights into cardiac amyloidosis: implications for non-invasive diagnosis / O. Leone, S. Longhi, C. Quarta [et al.] // *Amyloid*. – 2012. – Vol. 19. - № 2. – P. 99–105.
116. Лысенко (Козловская), Л.В. Клинические рекомендации по диагностике и лечению системного амилоидоза / Л.В. Лысенко (Козловская), В.В. Рамеев, С.В. Моисеев [и др.] // *Клиническая фармакология и терапия*. – 2020. – Т.29. - №1. – С. 13–24
117. Musetti, V. Tissue Characterization in Cardiac Amyloidosis / V. Musetti, F. Greco, V. Castiglione [et al.] // *Biomedicines*. – 2022. – Vol. 10. - № 12. – P. 3054.
118. Brenner, D.A. Human Amyloidogenic Light Chains Directly Impair Cardiomyocyte Function Through an Increase in Cellular Oxidant Stress / D.A. Brenner, M. Jain, D.R. Pimentel [et al.] // *Circulation Research*. – 2004. – Vol. 94. - № 8. – P. 1008–1010.
119. Shi, J. Amyloidogenic light chains induce cardiomyocyte contractile dysfunction and apoptosis via a non-canonical p38 $\alpha$  MAPK pathway / J. Shi, J. Guan, B. Jiang [et al.] // *Proceedings of the National Academy of Sciences*. – 2010. – Vol. 107. - № 9. – P. 4188–4193.
120. Guan, J. Lysosomal dysfunction and impaired autophagy underlie the pathogenesis of amyloidogenic light chain- mediated cardiotoxicity / J. Guan, S. Mishra, Y. Qiu [et al.] // *EMBO Molecular Medicine*. – 2014. – Vol. 6. - № 11. – P. 1493–1507.
121. Liao R. et al. Infusion of Light Chains From Patients With Cardiac Amyloidosis Causes Diastolic Dysfunction in Isolated Mouse Hearts / R. Liao, M. Jain, P. Teller [et al.] // *Circulation*. – 2001. – Vol. 104. - № 14. – P. 1594–1597.
122. Hahn, V.S. Endomyocardial Biopsy Characterization of Heart Failure With Preserved Ejection Fraction and Prevalence of Cardiac Amyloidosis / V.S. Hahn, L.R. Yanek, J. Vaishnav [et al.] // *JACC: Heart Failure*. – 2020. – Vol. 8. - № 9. – P. 712–724.

123. Bettacchioli, E. An elevated polyclonal free light chain level reflects a strong interferon signature in patients with systemic autoimmune diseases / E. Bettacchioli, C. Le Gaffric, M. Mazeas [et al.] // *Journal of Translational Autoimmunity*. - 2021. - Vol. 4. - P. 100090.

124. Burmeister, A. The relationship between high- sensitivity CRP and polyclonal Free Light Chains as markers of inflammation in chronic disease / A. Burmeister, L.K. Assi, C.J. Ferro [et al.] // *International Journal of Laboratory Hematology*. - 2014. - Vol. 36. - № 4. - P. 415–424.

125. Rigante, D. A systematic approach to autoinflammatory syndromes: a spelling booklet for the beginner / D. Rigante // *Expert Review of Clinical Immunology*. - 2017. - Vol. 13. - № 6. - P. 571–597.

126. Gulli, F. Serum immunoglobulin free light chain levels in systemic autoimmune rheumatic diseases / F. Gulli, C. Napodano, M. Marino [et al.] // *Clinical and Experimental Immunology*. - 2020. - Vol. 199. - № 2. - P. 163–171.

127. Rodríguez-Cambrón, A.B. Determination of serum free light chains as a marker of systemic lupus flare / A.B. Rodríguez-Cambrón, J. Jiménez-Jiménez, M. Blázquez-Cañamero [et al.] // *Clinical Rheumatology*. - 2020. - Vol. 39. - № 2. - P. 449–454.

128. Gottenberg, J.-E. Serum immunoglobulin free light chain assessment in rheumatoid arthritis and primary Sjogren's syndrome / J.-E. Gottenberg, F. Aucouturier, J. Goetz [et al.] // *Annals of the Rheumatic Diseases*. - 2006. - Vol. 66. - № 1. - P. 23–27.

129. Verstappen, G.M. Serum immunoglobulin free light chains are sensitive biomarkers for monitoring disease activity and treatment response in primary Sjögren's syndrome / G.M. Verstappen, R. Moerman, J. van Nimwegen [et al.] // *Rheumatology (Oxford)*. - 2018. - Vol. 57. - № 10. - P. 1812–1821.

130. Lanteri, A. et al. Serum free light chains of immunoglobulins as biomarkers for systemic sclerosis characteristics, activity and severity / A. Lanteri, V. Sobanski, C. Langlois [et al.] // *Autoimmunity Reviews*. - 2014. - Vol. 13. - № 9. - P. 974–980.

131. Gigante, A. Serum and urine free light chains measurements in patients with systemic sclerosis: novel biomarkers for disease activity / A. Gigante, C. Pellicano, G. Leodori [et al.] // *Clinical and Experimental Immunology*. - 2021. - Vol. 205. - № 2. - P. 135–141.

132. Bosello, S. Free light chains of immunoglobulins in patients with systemic sclerosis: correlations with lung involvement and inflammatory milieu / S. Bosello, U. Basile, E. De Lorenzis [et al.] // *Journal of Clinical Pathology*. - 2018. - Vol. 71. - № 7. - P. 620–625.

133. Martín-Nares, E. Serum immunoglobulin free light chains and their association with clinical phenotypes, serology and activity in patients with IgG4-related disease / E. Martín-Nares, V. Saavedra-González, R. Fagundo-Sierra [et al.] // *Scientific Reports*. - 2021. - Vol. 11. - № 1. - P. 1832.

134. Hassan-Smith, G. High sensitivity and specificity of elevated cerebrospinal fluid kappa free light chains in suspected multiple sclerosis / G. Hassan-Smith, L. Durant, A. Tsentemeidou [et al.] // *Journal of Neuroimmunology*. - 2014. - Vol. 276. - № 1–2. - P. 175–179.

135. Freedman, M.S. Recommended Standard of Cerebrospinal Fluid Analysis in the Diagnosis of Multiple Sclerosis: A Consensus Statement / M.S. Freedman, E. Thompson, F. Deisenhammer [et al.] // *Archives of Neurology*. - 2005. - Vol. 62. - № 6.

136. Rathbone, E. et al. Cerebrospinal fluid immunoglobulin light chain ratios predict disease progression in multiple sclerosis / E. Rathbone, L. Durant, J. Kinsella [et al.] // *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. - 2018. - Vol. 89. - № 10. - P. 1044–1049.

137. Rosenstein, I. Kappa free light chain index as a diagnostic biomarker in multiple sclerosis: A real-world investigation / I. Rosenstein, S. Rasch, M. Axelsson [et al.] // *Journal of Neurochemistry*. - 2021. - Vol. 159. - № 3. - P. 618–628.

138. Cohen, G. Effect of immunoglobulin light chains from hemodialysis and continuous ambulatory peritoneal dialysis patients on polymorphonuclear

leukocyte functions / G. Cohen, M. Haag-Weber, B. Mai [et al.] // *Journal of the American Society of Nephrology*. – 1995. – Vol. 6. - № 6. – P. 1592–1599.

139. Fraser, S.D.S. 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 / S.D.S. Fraser, A. Fenton, S. Harris [et al.] // *Mayo Clinic Proceedings*. – 2017. – Vol. 92. - № 11. – P. 1671–1681.

140. Desjardins, L. Association between Free Light Chain Levels, and Disease Progression and Mortality in Chronic Kidney Disease / L. Desjardins, S. Liabeuf, A. Lenglet [et al.] // *Toxins*. – 2013. - Vol. 5. - № 11. – P. 2058–2073.

141. Haynes, R. Serum Free Light Chains and the Risk of ESRD and Death in CKD / R. Haynes, C. Hutchison, J. Emberson [et al.] // *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*. – 2011. – Vol. 6. - № 12. – P. 2829–2837.

142. Ritchie, J. Association of Serum Ig Free Light Chains with Mortality and ESRD among Patients with Nondialysis-Dependent CKD / J. Ritchie, L.K. Assi, A. Burmeister [et al.] // *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*. – 2015. – Vol. 10. - № 5. – P. 740–749.

143. Hutchison, C.A. Serum Polyclonal Immunoglobulin Free Light Chain Levels Predict Mortality in People With Chronic Kidney Disease / C.A. Hutchison, A. Burmeister, S. Harding [et al.] // *Mayo Clinic Proceedings*. – 2014. - Vol. 89. - № 5. – P. 615–622.

144. Assi, L.K. The Association between Polyclonal Combined Serum Free Light Chain Concentration and Mortality in Individuals with Early Chronic Kidney Disease / L.K. Assi, N. McIntyre, S. Fraser [et al.] // *PLoS ONE*. – 2015. – Vol. 10. - № 7. – P. e0129980.

145. Bohle, A. Correlations between renal interstitium and level of serum creatinine: Morphometric investigations of biopsies in perimembranous glomerulonephritis / A. Bohle, K.E. Grund, S. Mackensen [et al.] // *Virchows Archiv A Pathological Anatomy and Histology*. – 1977. – Vol. 373. - № 1. – P. 15–22.

146. Ma, L.-J. Transforming Growth Factor- $\beta$ -Dependent and -Independent Pathways of Induction of Tubulointerstitial Fibrosis in  $\beta 6^{-/-}$  Mice / L.-J. Ma, H. Yang, A. Gaspert [et al.] // *The American Journal of Pathology*. – 2003. – Vol. 163. - № 4. – P. 1261–1273.
147. Rodríguez-Iturbe, B. Tubulointerstitial damage and progression of renal failure / B. Rodríguez-Iturbe, R.R. Johnson, J. Herrera-Acosta // *Kidney International*. – 2005. – Vol. 68. – P. S82–S86.
148. Neilson, E.G. Mechanisms of Disease: fibroblasts—a new look at an old problem / E.G. Neilson // *Nature Clinical Practice Nephrology*. – 2006. – Vol. 2. - № 2. – P. 101–108.
149. Kapur, U. Expanding the Pathologic Spectrum of Immunoglobulin Light Chain Proximal Tubulopathy / U. Kapur, K. Barton, R. Fresco [et al.] // *Archives of Pathology & Laboratory Medicine*. – 2007. – Vol. 131. - № 9. – P. 1368–1372.
150. Nasr, S.H. Renal Monoclonal Immunoglobulin Deposition Disease: A Report of 64 Patients from a Single Institution / S.H. Nasr, A. Valeri, L.D. Cornell [et al.] // *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*. – 2012. – Vol. 7. - № 2. – P. 231–239.
151. Yang, J. Dissection of Key Events in Tubular Epithelial to Myofibroblast Transition and Its Implications in Renal Interstitial Fibrosis / J. Yang, Y. Liu // *The American Journal of Pathology*. – 2001. – Vol. 159. - № 4. – P. 1465–1475.
152. Rastaldi, M.P. Epithelial-mesenchymal transition of tubular epithelial cells in human renal biopsies / M.P. Rastaldi, F. Ferrario, L. Giardino [et al.] // *Kidney International*. – 2002. – Vol. 62. - № 1. – P. 137–146.
153. Liu, Y. Epithelial to Mesenchymal Transition in Renal Fibrogenesis: Pathologic Significance, Molecular Mechanism, and Therapeutic Intervention / Y. Liu // *Journal of the American Society of Nephrology*. – 2004. – Vol. 15. - № 1. – P. 1–12.

154. Forino, M. TGF $\beta$ 1 induces epithelial–mesenchymal transition, but not myofibroblast transdifferentiation of human kidney tubular epithelial cells in primary culture / M Forino, R. Torregrossa, M. Ceol [et al.] // *International Journal of Experimental Pathology*. – 2006. – Vol. 87. - № 3. – P. 197–208.

155. Mucsi, I. Epithelial-mesenchymal transition in renal tubular cells in the pathogenesis of progressive tubulo-interstitial fibrosis / I. Mucsi, L. Rosivall // *Acta Physiologica Hungarica*. – 2007. – Vol. 94. - № 1–2. – P. 117–131.

156. Burns, W.C. The Role of Tubular Epithelial-Mesenchymal Transition in Progressive Kidney Disease / W.C. Burns, P. Kantharidis, M.C. Thomas // *Cells Tissues Organs*. – 2007. – Vol. 185. - № 1–3. – P. 222–231.

157. Fine, L.G. Mechanisms of tubulo- interstitial injury in progressive renal diseases / L.G. Fine, A.C.M. Ong, J.T. Norman // *European Journal of Clinical Investigation*. – 1993. – Vol. 23. - № 5. – P. 259–265.

158. Nangaku, M. Chronic Hypoxia and Tubulointerstitial Injury: A Final Common Pathway to End-Stage Renal Failure / M. Nangaku // *Journal of the American Society of Nephrology*. – 2006. - Vol. 17. - № 1. – P. 17–25.

159. Hodgkins, K.S. Tubulointerstitial injury and the progression of chronic kidney disease / K.S. Hodgkins, H.W. Schnaper // *Pediatric Nephrology*. – 2012. – Vol. 27. - № 6. – P. 901–909.

160. Zheng, G. The role of tubulointerstitial inflammation / G. Zheng, Y. Wang, D. Mahajan [et al.] // *Kidney International*. – 2005. – Vol. 67. – P. S96–S100.

161. Gorriz, J.L. Proteinuria: detection and role in native renal disease progression / J.L. Gorriz, A. Martinez-Castelao // *Transplantation Reviews*. – 2012. – Vol. 26. - № 1. – P. 3–13.

162. Erkan, E. Proteinuria and progression of glomerular diseases / E. Erkan // *Pediatric Nephrology*. – 2013. – Vol. 28. - № 7. – P. 1049–1058.

163. Gilbert, R.E. The tubulointerstitium in progressive diabetic kidney disease: More than an aftermath of glomerular injury? / R.E. Gilbert, M.E. Cooper // *Kidney International*. – 1999. – Vol. 56. - № 5. – P. 1627–1637.

164. Tonolo, G. Tubulointerstitial disease in diabetic nephropathy / G. Tonolo, S. Cherchi // *International Journal of Nephrology and Renovascular Disease*. – 2014. – P. 107-115.
165. Vallon, V. Pathophysiology of the Diabetic Kidney. *Comprehensive Physiology* / V. Vallon, R. Komers; ed. Y.S. Prakash. - Wiley, 2011. P. 1175–1232.
166. Batuman, V. The Pathogenesis of Acute Kidney Impairment in Patients With Multiple Myeloma / V. Batuman // *Advances in Chronic Kidney Disease*. – 2012. – Vol. 19. - № 5. – P. 282–286.
167. Jackson, C.E. Combined Free Light Chains Are Novel Predictors of Prognosis in Heart Failure / C.E. Jackson, C. Haig, P. Welsh [et al.] // *JACC: Heart Failure*. – 2015. – Vol. 3. - № 8. – P. 618–625.
168. Basile, U. Free light chains a novel biomarker of cardiovascular disease. A pilot study / U. Basile, G. La Rosa, C. Napodano [et al.] // *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*. – 2019. – Vol. 23. - № 6. – P. 2563–2569.
169. Matsumori, A. Management of Atrial Fibrillation Using Immunoglobulin Free Light Chains, Novel Biomarkers of Inflammation / A. Matsumori // *European Cardiology Review*. – 2022. – Vol. 17. – P. e22.
170. Matsumori, A. Immunoglobulin free light chains as an inflammatory biomarker of heart failure with myocarditis / A. Matsumori, T. Shimada, E. Nakatani [et al.] // *Clinical Immunology*. – 2020. – Vol. 217. – P. 108455.
171. McCarthy, C.P. Soluble ST2 in Heart Failure / C.P. McCarthy, J.L. Januzzi // *Heart Failure Clinics*. – 2018. – Vol. 14. - № 1. – P. 41–48.
172. Matsumori, A. Immunoglobulin Free Light Chains as Inflammatory Biomarkers of Atrial Fibrillation / A. Matsumori, T. Shimada, M. Shimada [et al.] // *Circulation: Arrhythmia and Electrophysiology*. – 2020. – Vol. 13. - № 11. – P. e009017.
173. Dispenzieri, A. Use of Nonclonal Serum Immunoglobulin Free Light Chains to Predict Overall Survival in the General Population / A. Dispenzieri, J.

Katzmann, R.A. Kyle [et al.] // Mayo Clinic Proceedings. – 2012. – Vol. 87. - № 6. – P. 517–523.

174. Busse, P.J. Age-related changes in immune function: Effect on airway inflammation / P.J. Busse, S.K. Mathur // Journal of Allergy and Clinical Immunology. – 2010. – Vol. 126. - № 4. – P. 690–699.

175. Shantsila, E. Free Light Chains in patients with acute coronary syndromes: Relationships to inflammation and renal function / E. Shantsila, L.D. Tapp, G.Y.H. Lip // International Journal of Cardiology. – 2015. – Vol. 185. – P. 322–327.

176. Wang, W. Combined serum free light chain predicts prognosis in acute kidney injury following cardiovascular surgery / W. Wang, L. Zhang, T. Yang [et al.] // Renal Failure. – 2022. - Vol. 44. - № 1. – P. 1–10.

177. Inker, L.A. New Creatinine- and Cystatin C–Based Equations to Estimate GFR without Race / L.A. Inker, N. Eneanya, J. Coresh [et al.] // New England Journal of Medicine. – 2021. – Vol. 385. - № 19. – P. 1737–1749.

178. Katzmann, J.A. Serum Reference Intervals and Diagnostic Ranges for Free  $\kappa$  and Free  $\lambda$  Immunoglobulin Light Chains: Relative Sensitivity for Detection of Monoclonal Light Chains / J. Katzmann, R.J. Clark, R. Abraham [et al.] // Clinical Chemistry. – 2002. – Vol. 48. - № 9. – P. 1437–1444.

179. Бобров, А.Л. Клинические нормы. Эхокардиография / А. Л. Бобров. - Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2020. - 80 с

180. Nagueh, S.F. Recommendations for the Evaluation of Left Ventricular Diastolic Function by Echocardiography: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging / S.F. Nagueh, O.A. Smiseth, C.Appleton [et al.] // Journal of the American Society of Echocardiography. – 2016. – Vol. 29. - № 4. – P. 277–314.

181. Терещенко, С. Н. Хроническая сердечная недостаточность. Клинические рекомендации 2020 / С. Н. Терещенко, А. С. Галявич, Т. М. Ускач [и др.]// Российский кардиологический журнал. – 2020. – Т. 25. - №11. – С. 311–374.



182. Devereux, R.B. Echocardiographic assessment of left ventricular hypertrophy: Comparison to necropsy findings / R.B. Devereux, D.R. Alonso, E. Lutas [et al.] // *The American Journal of Cardiology*. – 1986. – Vol. 57. - № 6. – P. 450–458.
183. Нефрология. Клинические рекомендации / под ред. Е. М. Шилова, А. В. Смирнова, Н. Л. Козловской. - Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2016. - 816 с.
184. Драпкина, О.М. Распространенность и динамика курения в России по данным исследования ЭССЕ-РФ / О.М. Драпкина, С.А. Максимов, С.А. Шальнова [и др.] // *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. – 2023. – Т. 22. - №8S. – С. 20–29.
185. Geldenhuys, L. Percutaneous Native Renal Biopsy Adequacy: A Successful Interdepartmental Quality Improvement Activity / L. Geldenhuys, P. Nicholson, N. Sinha // *Canadian Journal of Kidney Health and Disease*. – 2015. – Vol. 2. – P. 43-50.
186. Adroge, H.E. Amyloidosis of the Heart and Kidney / H.E. Adroge // *Methodist DeBakey Cardiovascular Journal*. – 2022. – Vol. 18. - № 4. – P. 27–33.
187. Douglas, P.S. 2019 ACC/AHA/ASE Key Data Elements and Definitions for Transthoracic Echocardiography / P.S. Douglas, B. Carabello, R.M. Lang [et al.] // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2019. – Vol. 74. - № 3. – P. 403–469.
188. Harkness, A. Normal Reference Intervals for Cardiac Dimensions and Function for Use in Echocardiographic Practice: A Guideline from the British Society of Echocardiography / A. Harkness, L. Ring, D. Augustine [et al.] / *Echo Research & Practice*. – 2020. – Vol. 7. - № 1. – P. G1–G18.
189. De Castro, S. Left ventricular remodelling index (LVRI) in various pathophysiological conditions: a real-time three-dimensional echocardiographic study / S. De Castro, S. Caselli, M. Maron [et al.] // *Heart*. – 2005. – Vol. 93. - № 2. – P. 205–209.

190. Rizk, D.V. Colocalization of IgG and IgA Heavy Chains with Kappa and Lambda Light Chains in Glomerular Deposits of IgA Nephropathy Patients Using High-Resolution Confocal Microscopy and Correlation with Oxford MEST-C Scores / D.V. Rizk, L. Novak, S.D. Hall [et al.] // *Journal of Clinical Medicine*. – 2023. – Vol. 12. - № 23. – P. 7361.

191. Merlini, G. Systemic immunoglobulin light chain amyloidosis / G. Merlini, A. Dispenzieri, V. Santhorawala [et al.] // *Nature Reviews Disease Primers*. – 2018. – Vol. 4. - № 1. – P. 38.

192. Del Pozo-Yauner, L. Role of the mechanisms for antibody repertoire diversification in monoclonal light chain deposition disorders: when a friend becomes foe / L. Del Pozo-Yauner, G. Herrera, C.J. Perez [et al.] // *Frontiers in Immunology*. – 2023. - Vol. 14. – P. 1203425.

193. Mishra, S. Human amyloidogenic light chain proteins result in cardiac dysfunction, cell death, and early mortality in zebrafish / S. Mishra, J. Guan, E. Plovie [et al.] // *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*. – 2013. – Vol. 305. - № 1. – P. H95–H103.

194. Palladini, G. Management of AL amyloidosis in 2020 / G. Palladini, P. Milani, G. Merlini // *Blood*. – 2020. – Vol. 136. - № 23. – P. 2620–2627.

195. Баврина, А.П. Современные правила применения корреляционного анализа / А.П. Баврина, И.Б. Борисов // *Медицинский альманах*. – 2021. –Т.3. - №68. – С. 70–79.

196. Weiss, G. Anemia of inflammation / G. Weiss, T. Ganz, L.T. Goodnough // *Blood*. – 2019. – Vol. 133. - № 1. – P. 40–50.

197. Nagai, Y. Toll-like Receptors on Hematopoietic Progenitor Cells Stimulate Innate Immune System Replenishment / Y. Nagai, K.P. Garrett, S. Ohta [et al.] // *Immunity*. – 2006. – Vol. 24. - № 6. – P. 801–812.

198. Bartels, K. Hypoxia and inflammation are two sides of the same coin / K. Bartels, A. Grenz, H.K. Eltzschig // *Proceedings of the National Academy of Sciences*. – 2013. – Vol. 110. - № 46. – P. 18351–18352.

199. Brooks, G.A. Cell–cell and intracellular lactate shuttles / G.A. Brooks // *The Journal of Physiology*. – 2009. – Vol. 587. - № 23. – P. 5591–5600.
200. Benson, M.D. Amyloid nomenclature 2018: recommendations by the International Society of Amyloidosis (ISA) nomenclature committee / M.D. Benson, J.N. Buxbaum, D. Eisenberg [et al.] // *Amyloid*. – 2018. - Vol. 25. - № 4. – P. 215–219.
201. Long, T.E. Defining new reference intervals for serum free light chains in individuals with chronic kidney disease: Results of the iStopMM study / T.E. Long, O. Indridason, R. Palsson [et al.] // *Blood Cancer Journal*. – 2022. – Vol. 12. - № 9. – P. 133.
202. Elendu, C. Comprehensive review of current management guidelines of chronic kidney disease / C. Elendu, R. Elendu, J.M. Enyong // *Medicine*. – 2023. – Vol. – 102. - № 23. – P. e33984.
203. Savira, F. Cardiorenal syndrome: Multi- organ dysfunction involving the heart, kidney and vasculature / F. Savira, R. Magaye, D. Liew [et al.] // *British J Pharmacology*. – 2020. – Vol. 177. - № 13. – P. 2906–2922.
204. Zhang, Y. Chronic Secondary Cardiorenal Syndrome: The Sixth Innovative Subtype / Y. Zhang, Y. Jiang, W. Yang [et al.] // *Frontiers in Cardiovascular Medicine*. – 2021. – Vol. 8. – P. 639959.
205. Zhang, J. From heart failure and kidney dysfunction to cardiorenal syndrome: TMAO may be a bridge / J. Zhang, P. Zhu, S. Li [et al.] // *Frontiers in Pharmacology*. – 2023. – Vol. 14. – P. 1291922.
206. Шутов, А.М. Кардиоренальный континуум или кардиоренальный синдром? / А.М. Шутов, В. А. Серов // *Клиническая нефрология*. – 2010. – Vol. 1. – P. 44–48.
207. Amair, M.P. El continuo cardiorrenal: una propuesta para la prevención de las enfermedades cardiovasculares y renales / M.P. Amair, I. Arocha Rodulfo // *Revista Colombiana de Nefrología*. – 2020. – Vol. 7. - № 1. – P. 60–69.
208. Law, J.P. Hypertension and cardiomyopathy associated with chronic kidney disease: epidemiology, pathogenesis and treatment considerations / J.P.

Law, L. Pickup, D. Pavlovic [et al.] // Journal of Human Hypertension. – 2023. – Vol. 37. - № 1. – P. 1–19.

209. Чазова, И.Е. Артериальная гипертония в свете современных рекомендаций / И.Е. Чазова // Терапевтический архив. – 2018. – Т. 90. - №9. – С. 4-7.

210. Мартынов, С.А. Синдром артериальной гипертонии у больных хроническим гломерулонефритом / С.А. Мартынов, М.Ю. Швецов, И.М. Кутырина // Нефрология и диализ. – 2003. – Т. 5. - № 3. – С. 267.

211. Чихладзе Н.М. Артериальная гипертония и почки / Н.М. Чихладзе, И.Е. Чазова // CONSILIUM MEDICUM. – 2015. – Т.17. - №10. – С. 8–12.

212. Quirós, P.L. Systemic arterial hypertension in primary chronic glomerulonephritis: prevalence and its influence on the renal prognosis / P.L. Quirós, M. Ceballos, C. Remón [et al.] // Nefrologia. – 2005. – Vol. 25. - № 3. – P. 250–257.

213. Bernardi, L. Widespread cardiovascular autonomic dysfunction in primary amyloidosis: does spontaneous hyperventilation have a compensatory role against postural hypotension? / L. Bernardi // Heart. – 2002. – Vol. 88. - № 6. – P. 615–621.

214. Van Weperen, V. Autonomic control of ventricular function in health and disease: current state of the art / V. Van Weperen, C.M. Ripplinger, M. Vaseghi // Clinical Autonomic Research. – 2023. – Vol. 33. - № 4. – P. 491–517.

215. Bonderman, D. Diagnosis and treatment of cardiac amyloidosis: an interdisciplinary consensus statement / D. Bonderman, G. Pözl, K. Ablasser [et al.] // Wiener klinische Wochenschrift. - 2020. – Vol. 132. - № 23–24. – P. 742–761.

216. Stamatelopoulos, K. Reactive Vasodilation Predicts Mortality in Primary Systemic Light-Chain Amyloidosis / K. Stamatelopoulos, G. Georgiopoulos, F. Athanasouli [et al.] // Circulation Research. – 2019. – Vol. 125. - № 8. – P. 744–758.

217. Glassock, R.J. Left Ventricular Mass in Chronic Kidney Disease and ESRD / R.J. Glassock, R. Pecoits-Filho, S.H. Barberato // *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*. – 2009. – Vol. 4. № Supplement\_1. – P. S79–S91.

218. Sági, B. Left ventricular myocardial mass index associated with cardiovascular and renal prognosis in IgA nephropathy / B. Sági, I. Késői, T. Vas [et al.] // *BMC Nephrology*. – 2022. – Vol. 23. - № 1. – P. 285.

219. Oldfield, C.J. Mechanisms for the transition from physiological to pathological cardiac hypertrophy / C.J. Oldfield, T.A. Duhamel, N.S. Dhalla // *Canadian Journal of Physiology and Pharmacology*. – 2020. – Vol. 98. - № 2. – P. 74–84.

220. Kossaify, A. Diastolic Dysfunction and the New Recommendations for Echocardiographic Assessment of Left Ventricular Diastolic Function: Summary of Guidelines and Novelties in Diagnosis and Grading / A. Kossaify, M. Nasr // *Journal of Diagnostic Medical Sonography*. – 2019. – Vol. – 35. - № 4. – P. 317–325.

221. Гогниева, Д.Г. Сравнение диагностической эффективности методик неинвазивного расчета фракционного резерва кровотока, основанных на построении одномерной и трехмерной математических моделей / Д.Г. Гогниева, Е.С. Першина, Ю.О. Митина [и др.] // *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. – 2020. – Т.19. – №.2. – С. 12–18.

222. Глазков, А.А. Оценка диагностической информативности количественных признаков в биомедицинских исследованиях на основании описательных статистик и стандартизованной разности средних значений / А.А. Глазков, Д.А. Куликов, П.А. Глазкова // *Математическая биология и биоинформатика*. – 2020. – Т.15. - № 2. – С. 416–428.

223. Шевченко, А.Н. Оценка прогностической значимости некоторых биологических факторов при локальном и генерализованном светлоклеточном раке почки / А.Н. Шевченко, А.А. Бреус, И.В. Нескубина [и др.] // *Вестник Российской академии наук. Серия биология*. – 2020. – Т. 28. – № 1. – С. 10–17.

др.] // Южно-Российский онкологический журнал. – 2020. – Т.1. - №1. – С. 6–22.

224. Кочкин, А.А. Предикторы летального исхода у пациентов с рефрактерным септическим шоком / А.А. Кочкин, М.Я. Ядгаров, Л.Б. Берикашвили // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2021. – Т.18. - №3. – С. 30–35.

225. Ковалев, А.А. Оценка качества бинарного классификатора в научных исследованиях / А.А. Ковалев, Б.К. Кузнецов, А.А. Ядченко [и др.] // Проблемы здоровья и экологии. – 2020. – Т.4. – С. 105–113.

226. Janeway, C.A. Pillars Article: Approaching the Asymptote? Evolution and Revolution in Immunology / C.A. Janeway // Cold Spring Harbor Symposia on Quantitative Biology. – 1989. - № 54. – P. 1–13.

227. Саидов, М.З. DAMP-опосредованное воспаление и регулируемая гибель клеток при иммуновоспалительных ревматических заболеваниях / М.З. Саидов // Медицинская иммунология. – 2023. – Т.25. – №1. – С. 7–38.

228. Rovin, B.H. KDIGO 2021 Clinical Practice Guideline for the Management of Glomerular Diseases / B.H. Rovin, S.G. Adler, J. Barratt [et al.] // Kidney International. – 2021. – Vol. 100. - № 4. – P. S1–S276.

## Благодарности

Авторы выражают глубокую признательность за содействие в выполнении работы:

Профессору, д.м.н. Смирнову А.В., сотрудникам и заведующему кафедры пропедевтики внутренних болезней с клиникой профессору, д.м.н. Куликову А.Н., доценту кафедры пропедевтики внутренних болезней с клиникой, к.м.н. Храбровой М.С., сотрудникам и заведующему отделения клинической иммуноморфологии, к.м.н. Сиповскому В.Г., заслуженному врачу РФ Кисиной А.А., сотрудникам и руководителям НИИ Нефрологии НКИЦ, сотрудникам и заведующей I нефрологического отделения Сагановой Е.С., сотрудникам и заведующей II нефрологического отделения Шумиловой А.А., сотрудникам и заведующей III нефрологического отделения Буш М.В., заместителю главного врача Клиники по лабораторной диагностике Ковальчуку Ю.П., сотрудникам и заведующей клинико-диагностической лаборатории Черницкой Е.Л., сотрудникам и заведующей лабораторией клинической иммунологии и молекулярной диагностики Зауровой Т.А., сотрудникам и заведующей лаборатории биохимического гомеостаза к.б.н. Галкиной О.В., сотрудникам и заведующей отделения функциональной диагностики №3, к.м.н. Боровской Е.А.