

УДК 616.155.392.2-006.441-002.18

**МОНОКЛОНАЛЬНАЯ ГАММАПАТИЯ НЕУТОЧНЕННОГО ГЕНЕЗА
И МНОЖЕСТВЕННАЯ МИЕЛОМА В ПРАКТИКЕ ТЕРАПЕВТА****Ж. М. Козич¹, Л. А. Смирнова², В. Н. Мартинков¹****¹Государственное учреждение
«Республиканский научно-практический центр
радиационной медицины и экологии человека»
г. Гомель, Республика Беларусь****²Государственное учреждение образования
«Белорусская медицинская академия последипломного образования»
г. Минск, Республика Беларусь**

Множественная миелома является некурабельной опухолью кроветворной ткани, которая характеризуется поражением костного мозга, наличием множественных деструкций костной ткани, поражением почек, инфекционными осложнениями. До 60 % случаев впервые выявленной множественной миеломы дебютируют из моноклональной гаммапатии.

Моноклональная гаммапатия — это большая группа заболеваний, отличительной чертой которых является секреция патологического иммуноглобулина, называемого моноклональным белком (измененные по своему химическому строению, молекулярной массе и иммунологическим свойствам иммуноглобулины одного класса и/или одного типа, которые синтезируются в избыточном количестве). Моноклональный глобулин чаще всего является биомаркером клональной пролиферации клеток. Кроме плазмноклеточных опухолей секреция такого белка-парапротеина нередко встречается при других лимфопролиферативных заболеваниях, а также некоторых заболеваниях почек, системных заболеваниях соединительной ткани, первичном амилоидозе, солидных опухолях, поражениях печени, саркоидозе, болезни Гоше, синдроме Шегрена, болезни холодовых агглютининов и некоторых неврологических патологиях.

В данной статье представлены основные клинические проявления и патологические особенности моноклональной гаммапатии и множественной миеломы, описаны клинические случаи, свидетельствующие о трудностях диагностики множественной миеломы и необходимости постоянного мониторинга пациентов с моноклональной гаммапатией.

Ключевые слова: моноклональная гаммапатия неутонченного генеза, моноклональная гаммапатия почечного генеза, множественная миелома, иммуноглобулины.

Multiple myeloma is an incurable malignancy of hematopoietic tissue characterized by lesions of the bone marrow, presence of multiple destructive processes within bone tissue, kidney damage, and infectious complications. Up to 60 % cases of newly diagnosed multiple myeloma debut from monoclonal gammopathy.

Monoclonal gammopathies are a large group of diseases whose distinctive feature is the secretion of pathologic immunoglobulins called monoclonal proteins (synthesized in abundant quantities immunoglobulins of one class or/and type whose chemical structure, molecular mass, and immunological features have been changed). Most often monoclonal protein is a biomarker of clonal cell proliferation. Besides plasma cell tumors paraprotein secretion is often common for other lymphoproliferative diseases, some kidney diseases, systemic diseases of connective tissue, primary amyloidosis, solid tumors, liver lesions, sarcoidosis, Gaucher disease, Sjogren syndrome, cold agglutinin diseases, and some neurologic pathologies.

The article presents the main clinical and pathologic features of monoclonal gammopathy and multiple myeloma and describes clinical cases indicative of complicated diagnosis of multiple myeloma and the necessity for continuous monitoring of patients with monoclonal gammopathy.

Key words: monoclonal gammopathy of undetermined significance, monoclonal gammopathy of renal significance, multiple myeloma, immunoglobulins.

Zh. M. Kozich, L. A. Smirnova, V. N. Martinkov**Monoclonal Gammopathy of Undetermined Significance and Multiple Myeloma in the Practice of the General Practitioner****Problemy Zdorov'ya i Ekologii. 2020 Jan-Mar; Vol 63 (1): 98–104****Введение**

Начало развития моноклональной гаммапатии (МГ) связано с появлением в сыворотке крови и/или моче моноклональных иммуноглобулинов, секретируемых измененными В-клетками. Появление такого клона ассоциируется с выработкой различных типов иммуноглобулинов, но чаще всего он бывает представлен плазматическими клетками, секрети-

рующими патологические иммуноглобулины классов IgG, IgA, IgD или легкие цепи иммуноглобулинов каппа (κ), лямбда (λ), а также IgM при его лимфоплазмочитарном происхождении [1]. Нарушения функции В-клеток могут возникать при различных хронических инфекциях, аутоиммунных заболеваниях, иммунодефицитных состояниях, нефропатии (не связанной с патологическим белком), амилоидозе,

при периферической нейропатии, дерматопатии, инфильтративной кардиомиопатии, опухолях толстой кишки, легких, простаты, сопровождаться увеличением секреции биклональных иммуноглобулинов и их легких цепей и трактоваться как моноклональная гаммапатия неуточненного генеза (МГНГ) [2]. В то же время МГНГ может рассматриваться как предопухолевое состояние с риском прогрессии 1 % в год во множественную миелому (ММ) или другие опухолевые заболевания лимфоидной природы [2]. Из-за значительной распространенности МГНГ среди населения (встречается у 2-3 % лиц в возрасте старше 50 лет) большое клиническое значение имеет выявление пациентов с высоким риском прогрессии [1].

С целью оценки риска прогрессирования МГНГ используют ряд моделей стратификации, основанных на различных факторах. К таким факторам можно отнести уровень парапротеина в сыворотке, тип иммуноглобулина, соотношение свободных легких цепей имму-

ноглобулинов, инфильтрацию плазматическими клетками костного мозга, снижение содержания одного или двух подтипов иммуноглобулинов, соотношение нормальных и аномальных плазматических клеток в костном мозге и количеством циркулирующих плазматических клеток в периферической крови [3].

Отличительными признаками предопухолевой МГНГ являются наличие моноклонального иммуноглобулина < 30 г/л в сыворотке крови и/или моче, менее 10% патологических плазматических клеток в костном мозге и отсутствие симптомов множественной миеломы (так называемых CRAB-критериев: гиперкальциемии, анемии, поражения почек или синдрома гипервязкости, связанного с пролиферацией патологического иммуноглобулина, наличия очагов деструкций) или других симптомов, характерных для лимфопролиферативных заболеваний [4].

Выделяют 3 типа моноклональной гаммапатии неуточненного генеза [4, 5] (таблица 1).

Таблица 1 — Характеристика типов моноклональной гаммапатии неуточненного генеза

Тип МГНГ	Диагностические критерии	Риск прогрессии	Формы трансформации
IgM МГНГ	Обязательное наличие трех критериев: • Моноклональный белок в сыворотке IgM < 30 г/л • Лимфоплазмцитозидная инфильтрация костного мозга < 10 % • Отсутствие симптомов анемии, гипервязкости, лимфаденопатии или гепатоспленомегалии	1 % в год	Макроглобулинемия Waldenstrom, амилоидоз или редко встречающаяся форма множественной миеломы с IgM
Не-IgM МГНГ	Обязательное наличие трех критериев: • Моноклональный белок в сыворотке (не-IgM) < 30 г/л • Наличие в костном мозге < 10% клональных плазматических клеток • Отсутствие CRAB-критериев (анемии, гиперкальциемии, поражения почек, деструкций костей)	0,5 % в год	Множественная миелома, солитарная плазмцитомы, амилоидоз
МГНГ легкие цепи	Обязательное наличие критериев: • Изменение соотношения легких цепей каппа лямбда (< 0,26 и > 1,65) • Увеличение уровня выявленных цепей (каппа > 1,65 и лямбда < 0,26) • Нет иммуноглобулинов тяжелых цепей (подтвержденных методом иммунофиксации) • Отсутствие поражения органов-мишеней, которые могут быть признаками заболеваний с плазмклеточной инфильтрацией • Наличие в костном мозге < 10 % клональных плазматических клеток • Наличие моноклонального белка в моче < 500 мг/сутки	0,3 % в год	Множественная миелома с легкими цепями, амилоидоз

В большинстве случаев заболевание протекает стабильно, но в некоторых ситуациях в течение небольшого промежутка времени может произойти прогрессирование заболевания в амилоидоз, лимфому, идиопатическую протеинурию Bence Jones, множественную миелому.

Чаще всего это характерно для пациентов с наличием небольшого количества aberrантных или опухолевых клеток (< 10 %), продуцирующих легкие цепи иммуноглобулинов [6].

Пациенты, не имеющие признаков прогрессии, не требуют специфического лечения,

но должны находиться под постоянным наблюдением специалистов.

Всем пациентам с не-IgM МГНГ рекомендовано проведение дообследования с целью исключения парапротеинемических гемобластозов. Исследования должны включать: полный анализ крови, показатели уровня кальция и креатинина сыворотки крови, белков сыворотки крови методом иммунофиссации, количественное определение иммуноглобулинов сыворотки крови и их легких цепей, электрофорез и иммунофиссацию белка мочи. При выявлении патологического состояния показано проведение аспирационной биопсии костного мозга с иммунофенотипированием методом проточной цитометрии и генетическое тестирование, гистологическое исследование костного мозга с проведением иммуногистохимического анализа, а также рентгенологическое исследование костей скелета (обычная рентгенография, компьютерная томография (КТ), магнитно-резонансная томография (МРТ)) [7].

Органом, наиболее часто вовлекаемым в патологический процесс при МГНГ, является почка. В то же время секреция легких цепей иммуноглобулинов может выявляться при различных заболеваниях почек, поэтому бывает трудно дифференцировать, какой процесс является первичным.

Парапротеин играет ключевую роль в патогенезе многих заболеваний почек независимо от его концентрации или наличия опухоли. Поражение почек имеют около 36 % пациентов с моноклональной гаммапатией [5, 7].

Впервые термин «моноклональная гаммапатия почечного генеза» (МГПГ) был предложен International Kidney and Monoclonal Gammopathy Research Group с целью выделения предопухолевых и опухолевых заболеваний из группы почечных нарушений [8].

МГПГ связана с различными формами почечной патологии, возникающими в результате отложения иммуноглобулина или его компонентов в почках. Вероятность развития прогрессирующего хронического заболевания почек у таких пациентов очень высока. По этой причине при наблюдении пациентов с подозрением на МГПГ необходимо проводить полное клиническое, гематологическое и биохимическое исследования. Эти исследования позволяют определить тип и степень выраженности нарушений при данной патологии с целью индивидуализации терапии и повышения выживаемости при МГПГ.

Сочетание клинических проявлений заболевания с отложением моноклональных иммуноглобулинов в почках, подтвержденное гистологическим или иммунофлуоресцентным исследованием, доказывающим повреждение по-

чек патогенным иммуноглобулином, является критерием для постановки диагноза МГПГ [9].

Спектр почечных заболеваний при МГНГ очень широк. К ним можно отнести такие заболевания, как амилоидоз, гломерулонефрит с моноклональными отложениями Ig и C3 компонента комплемента, гломерулопатия с моноклональной гаммапатией. При выявлении у пациентов изменений в виде протеинурии, гематурии с выявляемым моноклональным глобулином показано проведение биопсии почек с целью подтверждения МГПГ или исключения опухолевых заболеваний, таких как множественная миелома или макроглобулинемия Вальденстрема [10]. Выявление повышенной секреции IgG, IgA, IgM или легких цепей иммуноглобулинов (κ , λ) при наличии > 10 % плазматических клеток или клональных лимфоцитов при аспирационной биопсии костного мозга подтверждает опухолевую природу МГНГ [11].

Выделение группы пациентов с МГПГ обусловлено необходимостью назначения своевременного специфического лечения с целью восстановления почечной функции.

В зависимости от преобладающей локализации патологических изменений была предложена классификация МГПГ, в соответствии с которой выделяют:

Заболевания, связанные с поражением клубочков:

- пролиферативный гломерулонефрит с моноклональными отложениями Ig;
- криоглобулинемия типа 1, связанная с гломерулонефритом;
- фибриллярный гломерулонефрит;
- иммунная гломерулопатия;
- гломерулопатия C3/атипичный гемолизико-уремический синдром, связанный с моноклональной гаммапатией.

Заболевания, связанные с поражением канальцев:

- цилиндрическая нефропатия;
- проксимальная тубулопатия легкой цепи (кристаллический гистиоцитоз).

Заболевания, связанные со смешанными поражениями (канальцев и клубочков):

- Ig-связанный амилоидоз (AL, AH, AHL);
- болезнь отложения моноклональных Ig (заболевание с отложением легких или тяжелых цепей или их сочетание) [12].

В 2013 году Международная рабочая группа по почечной и моноклональной гаммапатии опубликовала согласованный документ о схемах лечения, рекомендованных для МГПГ, на основе клинического опыта лечения злокачественных заболеваний крови с использованием цитостатиков [13, 14].

Частым проявлением различных воспалительных процессов является повышение ско-

рости оседания эритроцитов (СОЭ). В некоторых случаях повышение СОЭ является первым признаком опухолевого процесса. Ускоренное оседание эритроцитов — диагноз, с которым врачи разных специальностей направляют пациентов к гематологу. Под его маской могут скрываться грозные заболевания, одним из которых является множественная миелома.

Ниже мы приводим описание нескольких клинических случаев, нередко встречающихся в практике врачей-терапевтов.

Клиническое наблюдение 1

Пациентка Ж., 55 лет, обратилась к гематологу с синдромом ускоренной СОЭ, наблюдаемым терапевтом в течение 3 лет и достигающим уровня 40 мм/ч. В течение последнего года отмечался рост показателя СОЭ до 60–65 мм/ч. Пациентке проведены исследования с целью исключения инфекции и онкопатологии. Патологии со стороны внутренних органов не выявлено. На момент осмотра пациентка жалоб не предъявляла. При осмотре гематологом объективно патологии не выявлено. С учетом длительно наблюдаемого синдрома ускоренной СОЭ назначено дообследование (исследование общего белка, протеинограммы, иммуноглобулинов крови, легких цепей каппа и лямбда, уровня кальция, β 2-микроглобулина, низкодозная КТ костей скелета и диффузно-взвешенная МРТ).

В результате проведенных исследований в общем анализе крови выявлено повышение СОЭ (53 мм/ч) при нормальном содержании форменных элементов (эритроциты — $4,16 \times 10^{12}/л$, лейкоциты — $4,41 \times 10^9/л$, гемоглобин — 128 г/л, тромбоциты $196 \times 10^9/л$, лейкоцитарная формула — без отклонений), в биохимическом анализе крови — повышение уровня общего белка (92 г/л), наличие патологического протеина (М-градиент — 20,21 %), представленного иммуноглобулином G-лямбда (IgG — 38,25 г/л, лямбда — 11,12 г/л), содержание кальция — 2,51 ммоль/л, β 2-микроглобулина — 2,93 мг/л.

Пациентке выполнено цитологическое исследование костного мозга, обнаружен 21 % плазматических клеток с иммунофенотипическим подтверждением их клональности. Также проведено гистологическое исследование с иммуногистохимией. В гистологическом препарате выявлено диффузное поражение костного мозга опухолевыми плазматическими клетками ($CD138+ > 50\%$) с наличием очагового фиброза. По данным низкодозной КТ всего тела очаги деструкции костей скелета отсутствовали. Дополнительно пациентке выполнена диффузно-взвешенная МРТ всего тела, по результатам которой выявлены множественные очаги поражения всех костей скелета (позвоночника, костей черепа, таза, ребер).

Пациентке выставлен диагноз множественной миеломы диффузно-очаговой формы с секрецией IgG лямбда с наличием множественного остеодеструктивного синдрома. В настоящее время пациентка проходит курс лечения.

Этот клинический случай показывает, что при выявлении у пациента синдрома ускоренной СОЭ, превышающей значение 50 мм/ч, необходимо проведение комплексного обследования с целью исключения парапротеинемических гемобластозов, в частности, множественной миеломы.

Клиническое наблюдение 2

Пациент Х, 42 года, поступил в отделение нефрологии с диагнозом ОПН. Жалобы при поступлении: слабость, нарушение функции мочеиспускания. Со слов пациента — болен в течение месяца.

При обследовании в стационаре выявлен анемический синдром (гемоглобин — 86 г/л, эритроциты — $2,68 \times 10^{12}/л$), также в общем анализе крови лейкоциты — $8,94 \times 10^9/л$, тромбоциты — $184 \times 10^9/л$, лейкоцитарная формула — без отклонений, СОЭ — 69 мм/ч. В биохимическом анализе крови: общий белок — 85 г/л, показатели мочевины — 31,4 мкмоль/л, креатинина — 1046 мкмоль/л, в анализе мочи: белок — 1,38 г/л. Выставлен диагноз: «Острое повреждение почек» и начато проведение сеансов гемодиализа. При первичном осмотре гематолога данных за множественную миелому не выявлено (при аспирационной биопсии в костном мозге 2,2 % плазматических клеток). Рекомендовано дообследование: протеинограмма, анализ мочи на белок Бенс-Джонса, исследование костей скелета.

При обследовании через 2 недели: общий белок — 94 г/л, патологический протеин (М-градиент — 12,98 %), уровень кальция — 3,32 ммоль/л, β 2-микроглобулин — 3,29 мг/л, показатели мочевины — 14,2 мкмоль/л, креатинина — 794 мкмоль/л (на фоне проводимого гемодиализа), в анализе мочи: белок — 1,24 г/л, выявлена секреция белка Бенс-Джонса. При повторной аспирационной биопсии выявлено 44 % опухолевых плазматических клеток, в трепанобиоптате — массивные скопления плазматических клеток $CD138+$ на фоне гипоклеточного костного мозга, что явилось подтверждением диагноза множественной миеломы с секрецией белка Бенс-Джонса.

В костях скелета при низкодозной КТ всего тела определены множественные очаги деструкции в ребрах, грудине, позвоночнике, костях свода черепа, характерные для ММ. Начато проведение химиотерапии на фоне гемодиализа. Функция почек не восстановлена, по данным аспирационной биопсии костного мозга в настоящее время достигнута фаза плато.

Данный случай демонстрирует сложность диагностики ММ, учитывая развитие на начальных этапах почечной недостаточности и диффузно-очагового распространения опухоли.

Клиническое наблюдение 3

Пациентка Т., 48 лет, обратилась к гематологу с жалобами на слабость, подверженность частым простудным заболеваниям, снижение веса. При обследовании в общем анализе крови выявлена лейкопения — $2,91 \times 10^9/\text{л}$, гемоглобин — 122 г/л, эритроциты — $4,45 \times 10^{12}/\text{л}$, тромбоциты — $159 \times 10^9/\text{л}$, относительный лимфоцитоз (55 %), СОЭ — 42 мм/ч. С целью исключения лимфопролиферативного заболевания пациентке выполнена аспирационная биопсия костного мозга. Выявлено небольшое превышение относительного содержания лимфоцитов — 16,0 % (при норме — 13,7 %) без признаков клональности, плазматических клеток — 3,8 % (при норме до 1,8 %) без признаков клональности.

При дальнейшем дообследовании в биохимическом анализе крови выявлено повышение уровня общего белка — 88 г/л, в протеинограмме — гипергаммаглобулинемия (46,9 %), повышение уровня IgG — 5,25 г/л и IgM — 5,79 г/л, каппа — 10,15 г/л, лямбда — 9,03 г/л, повышение показателя $\beta 2$ -микроглобулина — 6,37 мг/л, нормальные уровни кальция, мочевины, креатинина, С-реактивного белка. При объективном осмотре изменений не выявлено. Учитывая повышение уровня общего белка, наличие гипергаммаглобулинемии, повышение уровня IgG и М, пациентке рекомендована повторная аспирационная биопсия костного мозга через 3 месяца.

Спустя 3 месяца в общем анализе крови: эритроциты — $4,17 \times 10^{12}/\text{л}$, лейкоциты — $4,85 \times 10^9/\text{л}$, гемоглобин — 113 г/л, тромбоциты — $166 \times 10^9/\text{л}$, лейкоцитарная формула — без отклонений, СОЭ — 36 мм/ч. В биохимическом анализе крови: повышение уровня общего белка — 95 г/л, иммуноглобулин G-лямбда — IgG > 38,25 г/л, IgM — 5,55 г/л, каппа — 10,05 г/л, лямбда — 5,04 г/л, уровень кальция — 2,26 ммоль/л, $\beta 2$ -микроглобулин — 2,12 мг/л. При аспирационной биопсии выявлено 3,8 % плазматических клеток, из которых 1,4 % имели признаки опухолевой трансформации, 11 % лимфоцитов — без признаков клональности.

Были проведены рентгенологические исследования: низкодозная КТ всего тела и прицельное рентгенологическое исследование костей таза и позвоночника с целью поиска очагов деструкций. Очагов поражения костей не было выявлено. При ультразвуковом исследовании внутренних органов выявлена гемангиома печени и гиперплазированный узел в воротах печени.

Пациентке выполнено гистологическое исследование костного мозга с иммуногистохимией и выявлено увеличение количества опухолевых плазматических клеток CD138+, каппа — до 10 %. На основании полученных данных пациентке выставлен диагноз: «Моноклональная гаммапатия неуточненного генеза», рекомендовано повторное исследование крови и аспирационной биопсии костного мозга через 3 месяца.

Через 6 месяцев после первого обращения пациентка обратилась с жалобами на слабость, быструю утомляемость, повышение температуры до субфебрильных цифр, увеличение шейных и подмышечных лимфоузлов. При объективном осмотре — увеличены шейные и подмышечные лимфоузлы (1,5–2,5 см), плотной консистенции. По данным УЗИ-исследования — увеличены размеры селезенки (14,5 × 7,8 см). В общем анализе крови — нормальные показатели гемоглобина, тромбоцитов, сохранялась лейкопения ($2,9 \times 10^9/\text{л}$) и относительный лимфоцитоз (58,5 %). В биохимическом анализе крови: общий белок — 82 г/л, повышение уровня IgG — 42,25 г/л, IgM — 10,39 г/л, легких цепей каппа — 9,31, появление М-протеина — 21,1 г/л, значительное увеличение уровня $\beta 2$ -микроглобулина — 9,39 мг/л, нормальные показатели кальция, креатинина, С-реактивного белка, отсутствие поражения костей скелета. При аспирационной биопсии костного мозга выявлено 1,7 % аберрантных плазматических клеток, 5,6 % лимфоцитов. При биопсии шейного лимфоузла и иммуногистохимическом исследовании выявлены маркеры неходжкинской лимфомы. Пациентка переведена для дальнейшего лечения в химиотерапевтический стационар онкологического диспансера.

Данный случай трансформации МГНГ в лимфопролиферативное заболевание — неходжкинскую лимфому — отражает многогранность проявлений МГНГ и ее исходов и вследствие этого необходимость постоянного мониторинга таких пациентов.

Заключение

Множественная миелома — опухолевое заболевание системы кроветворения, которое может начинаться из неспецифических симптомов и иметь различные начальные клинические проявления. В большинстве случаев множественной миеломе предшествует моноклональная гаммапатия неуточненного генеза. В настоящее время нет достоверных сведений о факторах, способствующих прогрессированию МГНГ в опухолевые заболевания, и отсутствуют данные об оптимальной частоте наблюдения за такими пациентами.

Приведенные клинические случаи свидетельствуют о многообразии первоначальных

клинических симптомов множественной миеломы и необходимости постоянного мониторинга пациентов с моноклональной гаммапатией неуточненного генеза, учитывая риск прогрессии во множественную миелому или другие лимфопролиферативные заболевания.

ЛИТЕРАТУРА

1. Kyle RA, Rajkumar SV. Monoclonal gammopathies of undetermined significance. *Best Pract Res Clin Haematol.* 2005;18(4):689-707. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16026745>.
2. Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Palumbo A, Blade J, Merlini G, Mateos M-V, et al. International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma. *Lancet Oncol.* 2014 Nov;15(12):e538-48. <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1470204514704425>.
3. Kyle RA, Therneau TM, Rajkumar SV, Offord JR, Larson DR, Plevak MF, et al. A long-term study of prognosis in monoclonal gammopathy of undetermined significance. *N Engl J Med.* 2002 Feb 21;346(8):564-9. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11856795>.
4. Kyle RA, Rajkumar SV. Monoclonal gammopathy of undetermined significance. *Br J Haematol.* 2006 Sep;134(6):573-89. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16938117>.
5. Kyle RA, Larson DR, Therneau TM, Dispenzieri A, Kumar S, Cerhan JR, et al. Long-Term Follow-up of Monoclonal Gammopathy of Undetermined Significance. *N Engl J Med.* 2018;378(3):241-9. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29342381>.
6. Dhodapkar MV, Sexton R, Waheed S, Usmani S, Papanikolaou X, Nair B, et al. Clinical, genomic, and imaging predictors of myeloma progression from asymptomatic monoclonal gammopathies (SWOG S0120). *Blood.* 2014 Jan 2;123(1):78-85. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24144643>.
7. Gregersen H, Mellemkjaer L, Ibsen JS, Dahlerup JF, Thomassen L, Sørensen HT. The impact of M-component type and immunoglobulin concentration on the risk of malignant transformation in patients with monoclonal gammopathy of undetermined significance. *Haematologica.* 2001 Nov;86(11):1172-9. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11694403>.
8. Leung N, Bridoux F, Hutchison CA, Nasr SH, Cockwell P, Fermand J-P, et al. Monoclonal gammopathy of renal significance: when MGUS is no longer undetermined or insignificant. *Blood.* 2012 Nov 22;120(22):4292-5. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23047823>.
9. Rosner MH, Edeani A, Yanagita M, Glezerman IG, Leung N, American Society of Nephrology Onco-Nephrology Forum. Paraprotein-Related Kidney Disease: Diagnosing and Treating Monoclonal Gammopathy of Renal Significance. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2016;11(12):2280-7. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27526705>.
10. Lorenz EC, Sethi S, Poshusta TL, Ramirez-Alvarado M, Kumar S, Lager DJ, et al. Renal failure due to combined cast nephropathy, amyloidosis and light-chain deposition disease. *Nephrol Dial Transplant.* 2010 Apr;25(4):1340-3. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20061318>.
11. Bridoux F, Leung N, Hutchison CA, Touchard G, Sethi S, Fermand J-P, et al. Diagnosis of monoclonal gammopathy of renal significance. *Kidney Int.* 2015 Apr;87(4):698-711. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25607108>.
12. Sethi S, Fervenza FC, Rajkumar SV. Spectrum of manifestations of monoclonal gammopathy-associated renal lesions. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2016 Mar;25(2):127-37. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26735145>.
13. Cohen C, Royer B, Javaugue V, Szalat R, El Karoui K, Caulier A, et al. Bortezomib produces high hematological response rates with prolonged renal survival in monoclonal immunoglobulin deposition disease. *Kidney Int.* 2015 Nov;88(5):1135-43. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26176826>.
14. Fermand J-P, Bridoux F, Kyle RA, Kastiris E, Weiss BM, Cook MA, et al. How I treat monoclonal gammopathy of renal significance (MGRS). *Blood.* 2013 Nov 21;122(22):3583-90. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24108460>.

REFERENCES

1. Kyle RA, Rajkumar SV. Monoclonal gammopathies of undetermined significance. *Best Pract Res Clin Haematol.* 2005;18(4):689-707. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16026745>.
2. Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Palumbo A, Blade J, Merlini G, Mateos M-V, et al. International Myeloma Working

Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma. *Lancet Oncol.* 2014 Nov;15(12):e538-48. <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1470204514704425>.

3. Kyle RA, Therneau TM, Rajkumar SV, Offord JR, Larson DR, Plevak MF, et al. A long-term study of prognosis in monoclonal gammopathy of undetermined significance. *N Engl J Med.* 2002 Feb 21;346(8):564-9. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11856795>.

4. Kyle RA, Rajkumar SV. Monoclonal gammopathy of undetermined significance. *Br J Haematol.* 2006 Sep;134(6):573-89. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16938117>.

5. Kyle RA, Larson DR, Therneau TM, Dispenzieri A, Kumar S, Cerhan JR, et al. Long-Term Follow-up of Monoclonal Gammopathy of Undetermined Significance. *N Engl J Med.* 2018;378(3):241-9. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29342381>.

6. Dhodapkar MV, Sexton R, Waheed S, Usmani S, Papanikolaou X, Nair B, et al. Clinical, genomic, and imaging predictors of myeloma progression from asymptomatic monoclonal gammopathies (SWOG S0120). *Blood.* 2014 Jan 2;123(1):78-85. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24144643>.

7. Gregersen H, Mellemkjaer L, Ibsen JS, Dahlerup JF, Thomassen L, Sørensen HT. The impact of M-component type and immunoglobulin concentration on the risk of malignant transformation in patients with monoclonal gammopathy of undetermined significance. *Haematologica.* 2001 Nov;86(11):1172-9. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11694403>.

8. Leung N, Bridoux F, Hutchison CA, Nasr SH, Cockwell P, Fermand J-P, et al. Monoclonal gammopathy of renal significance: when MGUS is no longer undetermined or insignificant. *Blood.* 2012 Nov 22;120(22):4292-5. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23047823>.

9. Rosner MH, Edeani A, Yanagita M, Glezerman IG, Leung N, American Society of Nephrology Onco-Nephrology Forum. Paraprotein-Related Kidney Disease: Diagnosing and Treating Monoclonal Gammopathy of Renal Significance. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2016;11(12):2280-7. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27526705>.

10. Lorenz EC, Sethi S, Poshusta TL, Ramirez-Alvarado M, Kumar S, Lager DJ, et al. Renal failure due to combined cast nephropathy, amyloidosis and light-chain deposition disease. *Nephrol Dial Transplant.* 2010 Apr;25(4):1340-3. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20061318>.

11. Bridoux F, Leung N, Hutchison CA, Touchard G, Sethi S, Fermand J-P, et al. Diagnosis of monoclonal gammopathy of renal significance. *Kidney Int.* 2015 Apr;87(4):698-711. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25607108>.

12. Sethi S, Fervenza FC, Rajkumar SV. Spectrum of manifestations of monoclonal gammopathy-associated renal lesions. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2016 Mar;25(2):127-37. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26735145>.

13. Cohen C, Royer B, Javaugue V, Szalat R, El Karoui K, Caulier A, et al. Bortezomib produces high hematological response rates with prolonged renal survival in monoclonal immunoglobulin deposition disease. *Kidney Int.* 2015 Nov;88(5):1135-43. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26176826>.

14. Fermand J-P, Bridoux F, Kyle RA, Kastiris E, Weiss BM, Cook MA, et al. How I treat monoclonal gammopathy of renal significance (MGRS). *Blood.* 2013 Nov 21;122(22):3583-90. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24108460>.

Адрес для корреспонденции

246046, Республика Беларусь,
г. Гомель, ул. Ильича 290,
ГУ «Республиканский научно-практический центр радиационной медицины и экологии человека», гематологическое отделение для взрослых.
Тел./факс: (0232) 38-97-51, 37-80-97,
Тел. моб.: +375 29 1425136,
e-mail: jannakozl@rambler.ru
Козич Жанна Михайловна

Сведения об авторах

Козич Ж.М., к.м.н., врач-гематолог гематологического отделения для взрослых ГУ «Республиканский научно-практический центр радиационной медицины и экологии человека», г. Гомель.

<https://orcid.org/0000-0002-3488-6650>

Смирнова Л.А., д.м.н., профессор, заведующий кафедрой клинической гематологии и трансфузиологии УО «Белорусская медицинская академия последипломного образования», г. Минск.

<https://orcid.org/0000-0001-9146-0237>

Мартинков В.Н., к.б.н., доцент, старший научный сотрудник лаборатории молекулярной генетики ГУ «Республиканский научно-практический центр радиационной медицины и экологии человека», г. Гомель.

<https://orcid.org/0000-0001-7029-5500>

Address for correspondence

290 Ilyicha Street, 246046,
Gomel, Republic of Belarus
SI “Republican Research Center for Radiation Medicine and Human Ecology”, Adult Hematology Ward.
Tel./fax: (0232) 38-97-51, 37-80-97,
Tel. mob.: +375 29 1425136,
e-mail: jannakozi@rambler.ru
Kozich Zhanna Mikhailovna

Information about the authors

Kozich Zh.M., Candidate of Medical Sciences, hematologist of the Adult Hematology Ward of the SI “Republican Research Center for Radiation Medicine and Human Ecology”, Gomel.

<https://orcid.org/0000-0002-3488-6650>

Smirnova L.A., Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Hematology and Transfusiology Department of the EI “Belarusian Medical Academy of Postgraduate Education”, Minsk.

<https://orcid.org/0000-0001-9146-0237>

Martinkov V.N., Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, senior researcher at the Laboratory of Molecular Genetics of the SI “Republican Research Center for Radiation Medicine and Human Ecology”, Gomel.

<https://orcid.org/0000-0001-7029-5500>

Поступила 30.01.2020

УДК 616.91:578.833.28(476.2)

**ПЕРВЫЙ СЛУЧАЙ ДИАГНОСТИКИ ЛИХОРАДКИ ЗАПАДНОГО НИЛА
В ГОМЕЛЬСКОЙ ОБЛАСТИ**

Е. Л. Красавцев¹, И. А. Разуванова¹, М. Э. Терешкова²

¹ Учреждение образования

«Гомельский государственный медицинский университет»

г. Гомель, Республика Беларусь

² Учреждение

«Гомельская областная инфекционная клиническая больница»

г. Гомель, Республика Беларусь

В настоящее время все более актуальным заболеванием для многих стран становится лихорадка Западного Нила (ЛЗН), характеризующаяся разнообразием клинических форм, тяжести течения, а также высокой летальностью. Отмечается рост заболеваемости ЛЗН и в странах бывшего Советского Союза. Тенденция постепенного роста заболеваемости ЛЗН в странах Европейского Союза (ЕС) и сопредельных с ними странах, начавшаяся с 2015 г., привела к эпидемическому подъему заболеваемости, причем регистрируются не только завозные, но и местные случаи заболеваний. В статье представлено описание клинического случая ЛЗН, выявленной в Гомельской области. Учитывая отсутствие у большинства врачей настороженности и нацеленности на выявление ЛЗН, приводятся также общие сведения об этом заболевании.

Ключевые слова: лихорадка Западного Нила, серозный менингит, трансмиссивные вирусные инфекции.

Currently, West Nile Fever (WNF), which is characterized by a variety of its clinical forms, severity, and high mortality, is becoming common in many countries. There is an increase in the WNF incidence in the countries of the former Soviet Union. The trend of a gradual increase of the WNF incidence in the countries of the European Union (EU) and neighboring countries, which began in 2015, led to an epidemic increase in the incidence, and both imported and local cases of the disease are recorded. The article describes a clinical case of WNF. Due to the lack of awareness and focus on the WNF detection by most doctors, general information about this disease is also provided.

Key words: West Nile Fever, aseptic meningitis, vector borne viral infections.

E. L. Krasavtsev, I. A. Razuvanova, M. E. Tereshkova
First-time Diagnosis of West Nile Fever in Gomel Region

Problemy Zdorov'ya i Ekologii. 2020 Jan-Mar; Vol 63 (1): 104–108

В современном мире актуальными для здравоохранения многих стран становятся инфекции, ранее не встречавшиеся на этих территориях. Это относится, в частности, к такому заболеванию, как лихорадка Западного Нила (ЛЗН). Она характеризуется полиморфизмом клинических форм и высокой летальностью [1, 2]. ЛЗН (синоним: энцефалит Западного Нила) — острое трансмиссивное вирусное заболевание, сопровождающееся повышением температуры, иногда развитием менингита, высыпаниями на коже, увеличением лимфатических узлов, а также мышечными и суставными болями. В

соответствии с классификацией патогенных для человека микроорганизмов вирус лихорадки Западного Нила (ВЛЗН) относится ко II группе патогенности [1, 2]. Переносчиками этого вируса являются комары, которые питаются кровью зараженных птиц. ВЛЗН был обнаружен у 65 видов комаров, однако чаще всего это были комары рода *Culex* [1, 2].

В Европе начиная с 1950-х годов стало вести наблюдение за ЛЗН. Самая крупная вспышка этого заболевания произошла в 1996–1997 гг. в Румынии с летальностью 4,3 %, но в сезон 2018 г. этот показатель в Румынии был