

**А.В. Смирнов¹, Б.В. Афанасьев^{2,3}, И.В. Поддубная⁴, В.А. Добронравов¹,
М.С. Храброва^{5*}, Е.В. Захарова^{6,7,8}, Е.А. Никитин^{9,10}, Л.В. Козловская¹¹,
И.Н. Бобкова^{11,12}, В.В. Рамеев¹¹, М.М. Батюшин¹³, И.С. Моисеев^{2,3},
Е.И. Дарская², О.В. Пирогова², Л.П. Менделеева¹⁴, Л.С. Бирюкова^{7,14} —
от имени специалистов-нефрологов, специалистов-гематологов РФ
и профессиональных сообществ — участников консенсуса¹⁵**

¹ — Научно-исследовательский институт нефрологии, кафедра пропедевтики внутренних болезней с клиникой, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия

² — Научно-исследовательский институт детской онкологии, гематологии и трансплантологии костного мозга им. Р.М. Горбачевой, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия

³ — кафедра гематологии, трансфузиологии, трансплантологии факультета постдипломного образования, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия

⁴ — кафедра онкологии, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования, Москва, Россия

⁵ — кафедра пропедевтики внутренних болезней с клиникой, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия

⁶ — кафедра нефрологии, Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова, Москва, Россия

⁷ — кафедра нефрологии и диализа, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования, Москва, Россия

⁸ — отделение нефрологии, Городская клиническая больница им. С.П. Боткина, Москва, Россия

⁹ — кафедра гематологии и трансфузиологии, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования, Москва, Россия

¹⁰ — Дневной стационар гематологии, онкологии и химиотерапии городского гематологического центра, Городская клиническая больница им. С.П. Боткина, Москва, Россия

¹¹ — кафедра внутренних, профессиональных болезней и ревматологии Института клинической медицины, Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), Москва, Россия

¹² — научно-исследовательской отдел Здоровье сберегающих технологий Научно-технологического парка биомедицины, Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), Москва, Россия

¹³ — Кафедра внутренних болезней № 2, Ростовский государственный медицинский университет, г. Ростов-на-Дону, Россия

¹⁴ — Национальный медицинский исследовательский центр гематологии, Москва, Россия

¹⁵ — полный список участников консенсуса представлен в конце статьи

МОНОКЛОНАЛЬНАЯ ГАММАПАТИЯ РЕНАЛЬНОГО ЗНАЧЕНИЯ: КОНСЕНСУС ГЕМАТОЛОГОВ И НЕФРОЛОГОВ РОССИИ ПО ВВЕДЕНИЮ НОЗОЛОГИИ, ДИАГНОСТИКЕ И ОБОСНОВАННОСТИ КЛОН-ОРИЕНТИРОВАННОЙ ТЕРАПИИ

*Контакты: Мария Сергеевна Храброва, e-mail: hrabrovamc@gmail.com
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-8141-4488>

**A.V. Smirnov¹, B.V. Afanasyev^{2,3}, I.V. Poddubnaya⁴, V.A. Dobronravov¹,
M.S. Khrabrova^{*5}, E.V. Zakharova^{6,7,8}, E.A. Nikitin^{9,10}, L.V. Kozlovskaya¹¹,
I.N. Bobkova^{11,12}, V.V. Rameev¹¹, M.M. Batyushin¹³, I.S. Moiseev^{2,3}, E.I. Darskaya²,
O.V. Pirogova², L.P. Mendeleeva¹⁴, L.S. Biryukova^{7,14} — on behalf of Consensus
Participants-nephrologists and hematologists of Russian Federation and
professional societies¹⁵**

¹— Scientific Research Institute of Nephrology, Department of Propaedeutics of Internal diseases, Pavlov First St-Petersburg State Medical University, St-Petersburg, Russia

²— Raisa Gorbacheva Memorial Research Institute of Children Oncology, Hematology and Transplantation, Pavlov First St-Petersburg State Medical University, St-Petersburg, Russia

³— Department of Hematology, Transfusiology, Transplantology of Postgraduate Education Faculty, Pavlov First St-Petersburg State Medical University, St-Petersburg, Russia

⁴— Oncology Department, Russian Medical Academy of Postgraduate Education, Moscow, Russia;

⁵— Department of Propaedeutics of Internal diseases, Pavlov First St-Petersburg State Medical University, St-Petersburg, Russia

⁶— Nephrology Department, A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russia

⁷— Nephrology and dialysis Department, Russian Medical Academy of Postgraduate Education, Moscow, Russia

⁸— Nephrology Department, City Botkin Memorial Hospital, Moscow, Russia

⁹— Department of Hematology and Transfusiology, Russian Medical Academy of Postgraduate Education, Moscow, Russia

¹⁰— Outpatient department for hematology, oncology and chemotherapy, City Botkin Memorial Hospital, Moscow, Russia

¹¹— Department of Internal and occupational diseases and rheumatology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

¹²— Biomedical Science and Technology Park, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

¹³— Department of Internal diseases № 2, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia

¹⁴— National Research Center of Hematology, Moscow, Russia

¹⁵— Consensus Participants' list is present below the article text

Monoclonal Gammopathy of Renal Significance: Consensus of Hematologists and Nephrologists of Russia on the Establishment of Nosology, Diagnostic Approach and Rationale for Clone Specific Treatment

Резюме

Моноклональная гаммапатия ренального значения (МГРЗ) представляет собой новую нозологическую группу в современной нефрологии и онкогематологии. Под МГРЗ понимают поражение почек, обусловленное действием нефротоксичного моноклонального иммуноглобулина, продуцируемого клоном В-клеточной линии, который не достигает критериев, необходимых для начала противоопухолевой терапии по онкогематологическим показаниям. Результатом воздействия моноклонального белка на почечную паренхиму является неуклонное прогрессирование дисфункции почек вплоть до утраты функции органа, что в соответствии с единой позицией международного консенсуса гематологов и нефрологов определенно указывает на необходимость клон-ориентированного лечения МГРЗ, несмотря на отсутствие критерияльных онкогематологических показаний. Основной проблемой МГРЗ в Российской Федерации является недоступность для большинства пациентов своевременной диагностики и лечения данной патологии, что обусловлено, во-первых, недостаточной осведомленностью гематологов и нефрологов страны в отношении МГРЗ, во-вторых, отсутствием в большинстве медицинских учреждений необходимых диагностических ресурсов, в-третьих, отсутствием утвержденных рекомендаций и медико-экономических стандартов лечения этой болезни. Текст настоящего Консенсуса заключает в себе мнение специалистов Российской Федерации в отношении нозологической классификации, диагностики и подходов к терапии МГРЗ и основан на итогах проведенного совместного совещания ведущих гематологов и нефрологов страны. Совещание состоялось 15–16 марта 2019 года в рамках симпозиума «Плазмоклеточные дискразии и лимфопролиферативные заболевания: новые подходы к терапии», проведенного в Первом Санкт-Петербургском государственном медицинском университете им. акад. И.П. Павлова. Настоящий Консенсус гематологов и нефрологов призван наметить основные практические пути решения проблемы МГРЗ в Российской Федерации, которые кратко сформулированы в виде заключительных положений.

Ключевые слова: моноклональная гаммапатия ренального значения, моноклональная гаммапатия неопределенного значения, онко-нефрология, поражение почек, клон-ориентированное лечение, парапротеин, нефробиопсия, плазмоклеточные дискразии, легкие цепи

*Contacts: Maria S. Khrabrova, e-mail: khrabrovamc@gmail.com
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-8441-4488>

Конфликт интересов

Авторы заявляют, что данная работа, её тема, предмет и содержание не затрагивают конкурирующих интересов

Источники финансирования

Авторы заявляют об отсутствии финансирования при проведении исследования

Первоисточник

Опубликовано с разрешения журнала

Нефрология 2019; 23(6): 9-28. doi: 10.36485/1561-6274-2019-23-6-9-28

Для цитирования: Смирнов А.В., Афанасьев Б.В., Поддубная И.В. и др. Моноклональная гаммапатия ренального значения: консенсус гематологов и нефрологов России по введению нозологии, диагностике и обоснованности клон-ориентированной терапии. Архивъ внутренней медицины. 2020; 10(2): 102-118. DOI: 10.20514/2226-6704-2020-10-2-102-118

Abstract

Monoclonal gammopathy of renal significance (MGRS) is a new nosology in modern nephrology and oncohematology. MGRS is defined as kidney injury due to nephrotoxic monoclonal immunoglobulin produced by the B-cell line clone which does not reach the hematological criteria for specific treatment initiation. Monoclonal protein's pathological effects on kidney parenchyma result in irreversible decline of kidney function till the end stage renal disease that in line with the position of International Consensus of hematologists and nephrologists determinates critical necessity for clone specific treatment in patients with MGRS despite the absence of hematological indications for treatment initiation. Main challenge of MGRS in Russian Federation is an inaccessibility of an in-time diagnostic and appropriate treatment for the great majority of patients due to the following reasons: i) limited knowledge about the MGRS among hematologists and nephrologists; ii) lack of necessary diagnostic resources in most health-care facilities; iii) lack of approved clinical recommendations and medical economic standards for treatment of this pathological entity. Consensus document comprises the opinion of experts — leading nephrologists and hematologists of Russian Federation — on the problem of MGRS including the incoherence in nosology classification, diagnostics approach and rationale for clone specific treatment. Consensus document is based on conclusions and agreements reached during the conference of leading nephrologists and hematologists of Russia which was held in the framework of symposia «Plasma cell dyscrasias and lymphoproliferative diseases: modern approaches to therapy», 15-16 of March 2019, Pavlov First St-Petersburg State Medical University, St-Petersburg, Russia. The present Consensus is intended to define the principal practical steps to resolve the problem of MGRS in Russian Federation that are summarized as final clauses.

Key words: monoclonal gammopathy of renal significance, monoclonal gammopathy of undetermined significance, onconeurology, kidney injury, clone specific treatment, paraprotein, kidney biopsy, plasma cell dyscrasias, light chains

Conflict of interests

The authors declare no conflict of interests

Sources of funding

The authors declare no funding for this study

Primary source

Published with permission of the journal

Nephrology 2019; 23 (6): 9-28. DOI: 10.36485 / 1561-6274-2019-23-6-9-28

For citation: Smirnov A.V., Afanasyev B.V., Poddubnaya I.V. et al. Monoclonal Gammopathy of Renal Significance: Consensus of Hematologists and Nephrologists of Russia on the Establishment of Nosology, Diagnostic Approach and Rationale for Clone Specific Treatment. The Russian Archives of Internal Medicine. 2020; 10(2): 102-118. DOI: 10.20514/2226-6704-2020-10-2-102-118

ИГХ — иммуногистохимия, ИФ — иммунофлюоресценция, МГ — моноклональная гаммапатия, МГРЗ — моноклональная гаммапатия ренального значения, ММ — множественная миелома, ХБП — хроническая болезнь почек, ХЛЛ — хронический лимфолейкоз

Введение

Концепция моноклональной гаммапатии ренального значения (МГРЗ), предложенная Международной группой по изучению поражения почек и моноклональной гаммапатии (International Kidney and Monoclonal Gammopathy Research group) [1, 2], подразумевает **патологическое состояние, обусловленное пролиферацией клона В-клеток или плазматических клеток, не достигающего критериев, необходимых для начала лечения по онкогематологическим показаниям, но продуцирующего нефротоксичный моноклональный иммуноглобулин (ИГ), что приводит к специфическому повреждению почек с неуклонным прогрессированием ренальной**

дисфункции и ухудшением прогноза болезни.

Прогрессирование дисфункции почек, вплоть до утраты функции органа, согласно принятому международными экспертами мнению, является **определяющим при решении вопроса в пользу назначения лечения, направленного на элиминацию патологического клона, несмотря на отсутствие критериальных онкогематологических показаний.** В России в последние годы появились ряд публикаций, посвященных МГРЗ, авторами которых являлись нефрологи [3–6]. Вместе с тем, такие клинические случаи очевидной связи aberrантного клона (порой минорного) и поражения почек остаются недостаточно распознаваемыми и врачами, и органами управления здравоохранением. В связи с недостаточной осведомленностью

гематологов и нефрологов в отношении МГРЗ, отсутствием утвержденных рекомендаций и медико-экономических стандартов лечения возникает ряд организационных проблем, включая недоступность для большинства пациентов эффективной, своевременной диагностики и лечения. Применение эффективной терапии ограничено устаревшими подходами и стандартами оказания медицинской помощи, **основанными, главным образом, на гематологических критериях начала лечения.** Современные рекомендации по лечению лимфатических опухолей, сопровождающихся секрецией моноклонального парапротеина, предполагают проведение специфической терапии при наличии клинических показаний. Эта практика в настоящее время подвергается пересмотру, в особенности у пациентов с множественной миеломой (ММ). Моноклональный лимфоцитоз и моноклональная гаммапатия неопределенного значения (МГНЗ) в современных определениях расцениваются не как болезни, а как состояния предрасположенности к лимфатическим опухолям

с разным риском трансформации и поэтому не подлежат терапии. Такой подход не является верным в отношении МГРЗ, при которой «небольшой» клон опасен и угрожает жизни [7–11], а своевременная терапия приводит к значимому улучшению прогноза [12–15]. Настоящий консенсус ведущих гематологов и нефрологов страны призван наметить пути практического решения проблем диагностики и лечения МГРЗ в РФ, критичных для этой категории больных.

Понятие о моноклональной гаммапатии ренального значения

Под моноклональной гаммапатией (МГ) понимают наличие аберрантного клона В-клеточной линии дифференцировки, продуцирующего молекулу ИГ или ее части. Современный взгляд в отношении группы нозологий, обусловленных МГ, и место МГРЗ в классификации представлены на рис. 4.

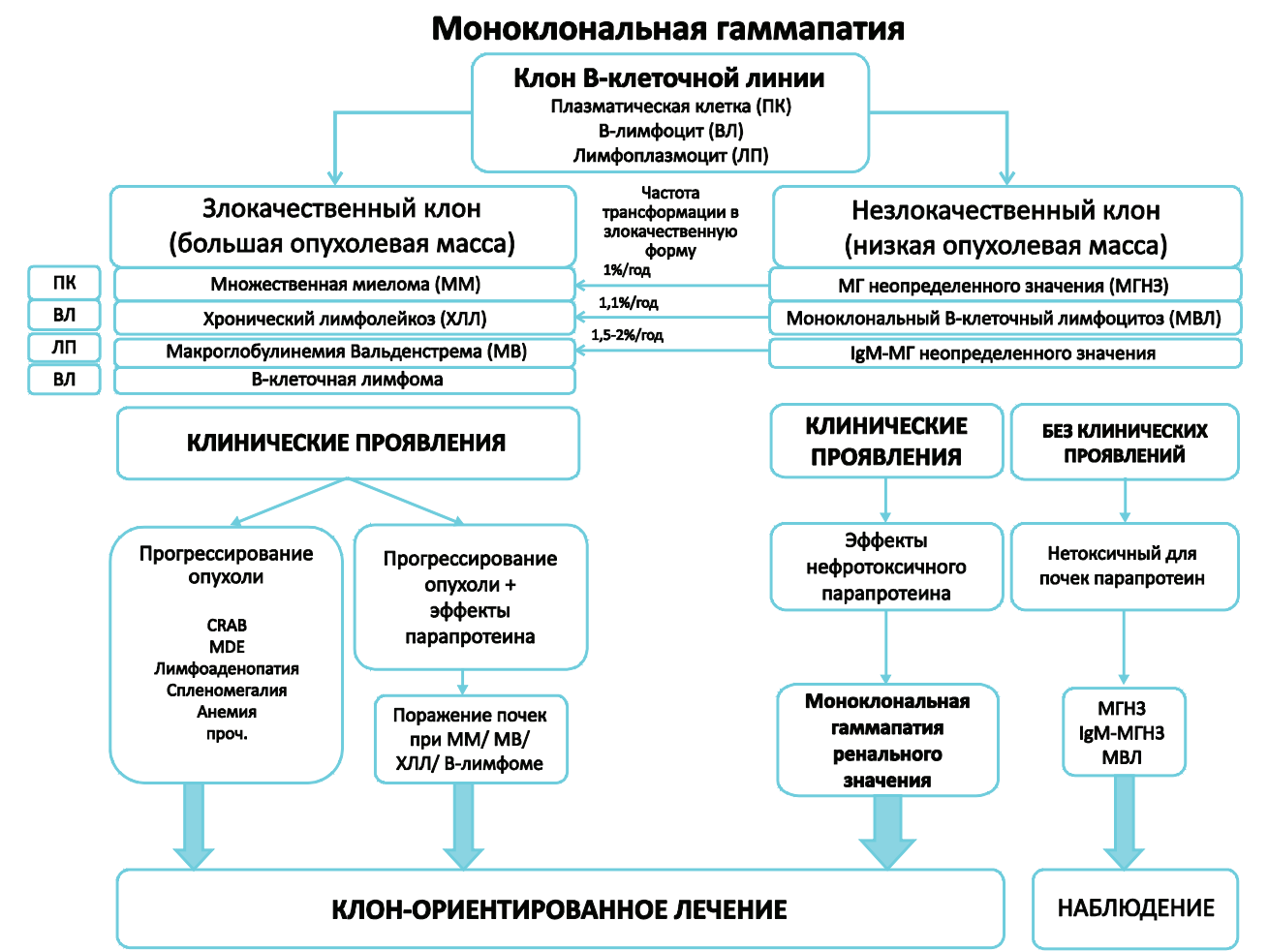


Рисунок 1. Клинические варианты моноклональных гаммапатий
Figure 1. Clinical variants of monoclonal gammopathies
CRAB — критерии поражения органов, обусловленные плазмоклеточной пролиферацией при множественной миеломе (hypercalcemia, renal insufficiency, anemia, bone lesions); MDE — события, определяющие миелому (myeloma defined events); ВЛ — В-лимфоцит; ЛП — лимфоплазмоцит; МВ — макроглобулинемия Вальденстрема; МВЛ — моноклональный В-клеточный лимфоцитоз; МГ — моноклональная гаммапатия; МГНЗ — моноклональная гаммапатия неопределенного значения; ММ — множественная миелома, ПК — плазматическая клетка, ХЛЛ — хронический лимфолейкоз

Клон — популяция клеток, возникшая из одной клетки-предшественницы и наследующая все ее свойства, в том числе способность продуцировать моноклональный парапротеин. Вырабатываемый моноклональный белок, называемый парапротеином или М-протеином, может обладать патологическими свойствами, которые реализуются различными путями, включая депозицию в органах и тканях, приводя к их повреждению. Клональные клетки могут продуцировать полноразмерную молекулу ИГ или его часть (только легкую цепь (ЛЦ) или только тяжелую цепь). Возможны случаи с продукцией двух изотипов ЛЦ, двух и более полноразмерных иммуноглобулинов. В зависимости от этапа дифференцировки В-клеток клональную пролиферацию можно разделить на: 1) лимфоцитарную; 2) лимфо-плазмочитарную; 3) плазмоклеточную. Классификация МГ на основании типа клональной линии, а также критерии каждого из состояний приведены в табл. 1 [16–20]. Клинические проявления МГ свя-

заны с: а) увеличением опухолевой массы; б) патологическими эффектами ИГ. Основная часть случаев МГ протекает субклинически, что отражает более ранние стадии болезни и входит в понятие МГНЗ (или моноклонального В-клеточного лимфоцитоза в случае лимфоцитарной пролиферации). В большинстве случаев МГНЗ продуцируемый парапротеин не обладает нефротоксичностью (т.е. способностью оказывать то или иное повреждающее воздействие на орган). Это состояние имеет благоприятное течение с частотой прогрессирования в злокачественную форму около 1 % в год [21–23]. Для оценки низкого, промежуточного и высокого риска трансформации МГНЗ используют шкалы, основанные на оценке соотношения свободных ЛЦ и количества М-протеина, а лечение начинают только при появлении клинических симптомов опухоли (см. табл. 1). В качестве примера можно привести шкалу оценки риска прогрессирования МГНЗ в ММ, разработанную в клинике Мэйо [24].

Таблица 1. Классификация и критерии моноклональных гаммапатий (по Leung N. et al. [2] с изменениями)
Table 1. Classification and Criteria of Monoclonal Gammopathies (According to Leung N. et al. [2] as amended)

Тип клона	Болезнь	Объем клона в КМ/ периферической крови	М-градиент в перифериче- ской крови	Конечное органо- повреждение внутренних органов, (критерии для начала лечения)
Клон плазматической клетки	МГНЗ	<10 %	<30 г/л	Нет
	Тлеющая (индолентная) миелома	10–60 %	≥30 г/л	Нет
	Множественная миелома (симптоматическая)	≥10 % или плазмацитома	≥30 г/л	Есть*
Клон лимфо- плазмочитарной линии	IgM-МГНЗ	<10 %	<30 г/л	Нет
	Тлеющая макроглобулинемия Вальденстрема	>10 %	≥30 г/л	Нет
	Макроглобулинемия Вальденстрема (симптоматическая)	>10 %	≥30 г/л	Есть**
Клон В-лимфо- цита	Моноклональный В-клеточный лимфоцитоз	Моноклональные В-клетки в периферической крови <5×10 ⁹ /л	любой	Нет лимфо- аденопатии
	Хронический лимфолейкоз	Моноклональные В-клетки в периферической крови >5×10 ⁹ /л	любой	Есть***
	Другие формы В-клеточного ЛПЗ	+/-	любой	

Примечание: МГНЗ — моноклональная гаммапатия неопределенного значения; КМ — костный мозг; ЛПЗ — лимфопролиферативное заболевание.
*CRAB [15]
С — hypercalcemia — гиперкальциемия, R — renal insufficiency — «почечная недостаточность» в нефрологической литературе является устаревшим термином. В данном случае речь идет о цилиндровой нефропатии, которая проявляет себя острым повреждением почек (ОПП). Ранее критерий подразумевал креатинин сыворотки >0,177 ммоль/л, в настоящее время добавлен и клиренс креатинина <40 мл/мин [18]. Факт ОПП не указан как неотъемлемое условие. Прежде чем руководствоваться данным критерием, необходимо убедиться, что у пациента отсутствует поражение почек какой-либо другой этиологии (диабетическая нефропатия, нефроангиосклероз вследствие артериальной гипертензии и др.). В противном случае назначение токсичного лечения таким пациентам может сопровождаться тяжелыми побочными реакциями.
A — anemia — анемия. В — bone lesions — повреждение костей
*События, определяющие миелому (MDE — myeloma defined events) [16]
• > 60% плазматических клеток в костном мозге
• соотношение вовлеченной/невовлеченной свободной ЛЦ сыворотки > 400
• > 1 фокального очага вовлечения костного мозга по магнитно-резонансной томографии диаметром более 5 мм
** Показания для начала лечения макроглобулинемии Вальденстрема [17, 27]
• Симптомы, ассоциированные с ростом опухолевой массы: лимфоаденопатия, спленомегалия, гепатомегалия, органо-мегалия, анемия, тромбоцитопения, В-симптомы
• Симптомы, ассоциированные с гиперпродукцией IgM: криоглобулинемия, иммунная гемолитическая анемия и/или тромбоцитопения, нефропатия, нейропатия, амилоидоз, синдром гипервязкости (повышение вязкости крови вследствие крайне высокого содержания белка в плазме за счет парапротеина с развитием следующих симптомов: кровоточивость слизистых, неврологический дефицит, нарушение зрения), уровень IgM >50 г/л
*** Симптоматическая лимфоаденопатия/цитопения/спленомегалия/органомегалия/В-симптомы

Увеличение массы опухоли приводит к поражению органов в виде симптомов «CRAB» (C — hypercalcemia; R — renal insufficiency; A — anemia; B — bone lesions) при ММ; лимфоаденопатии, гепатоспленомегалии, признаков неопластического подавления кроветворения и пр. — при хроническом лимфолейкозе (ХЛЛ) и макроглобулинемии Вальденстрема. Появление таких симптомов является показанием к лечению. Другая часть клинического спектра обусловлена эффектами парапротеина и его повреждающим действием на ткани и органы, включая почки. Симптомы, обусловленные парапротеином, могут возникать даже при низкой опухолевой массе и небольшой концентрации парапротеина в циркуляции. Концепция «небольшого, но опасного клона» при МГ, впервые предложенная G. Merlini и M.J. Stone в 2006 г. [25], предполагает клинически доминирующие органные поражения и ухудшение прогноза, вызванные патологическими эффектами парапротеина, но не прогрессией опухоли как таковой. Для описания подобных случаев недавно предложен термин МГ клинического значения [26].

МГРЗ — термин, который дифференцирует известное понятие МГНЗ, выводя ряд клинических случаев из рамок «неопределенности». МГРЗ также характеризуется клоном, который ниже уровня, соответствующего критериальному диагнозу ММ или лимфопролиферативного заболевания, требующего начала лечения. По данным НИИ нефрологии, среднее значение плазматизации костного мозга при МГРЗ составило 2,2 %, а уровень парапротеина в сыворотке — 1,1 г/л [4]. Вместе с тем, в отличие от случаев МГНЗ, продуцируемый М-протеин при МГРЗ обладает нефротоксичностью и приводит к клинически значимому повреждению почек, а также других органов. Нефротоксичный моноклональный ИГ может вырабатываться как при низкой, так и большой опухолевой массе. Если имеют место основания для критериального диагноза злокачественной пролиферации клона В-клеточной линии дифференцировки и поражения почек, это говорит о том, что продуцируемый парапротеин нефротоксичен. Такие случаи не относят к МГРЗ, при формулировке диагноза на первое место ставят гематологическую опухоль, а поражение почек считают осложнением. В случае нефротоксичности моноклонального парапротеина и «небольшого» клона диагноз должен быть определен как «МГРЗ» с расшифровкой характера поражения почек, ключевым в определении которого является морфологическое исследование почечной ткани. Согласно консенсусу Международной группы по изучению поражения почек и моноклональной гаммапатии 2019 г. [2], понятие МГРЗ было расширено по сравнению с консенсусом 2012 г. [1]. В группу МГРЗ были дополнительно включены такие В-клеточные/плазмноклеточные пролиферации, как «тлеющая ММ, тлеющая макроглобулинемия Вальденстрема, моно-

клональный В-клеточный лимфоцитоз, а также ХЛЛ и лимфомы низкой степени злокачественности (лимфома маргинальной зоны, мантийноклеточная лимфома, МАЛТ-лимфома)» — состояния, при которых клон продуцирует нефротоксичный ИГ, но при этом не требует терапии по онкогематологическим показаниям.

Эпидемиология

Поражение почек, обусловленное парапротеином, — нечастая патология в структуре болезней почек. По данным НИИ нефрологии, распространенность патологии почек, связанной с каким-либо вариантом МГ, составляет 7,5 % среди всех пациентов, которым была выполнена диагностическая нефробиопсия. При этом МГРЗ была выявлена у 4 % пациентов [4]. Эти цифры соотносятся с данными, представленными в мировой литературе [11, 28]. По данным Министерства здравоохранения РФ, заболеваемость «Гломерулярными, тубулоинтерстициальными болезнями почек, другими болезнями почек и мочеточника» в 2017 году составила 255 случаев на 100 000 взрослого населения. Принимая во внимание, что существенная часть этих случаев представлены заболеваниями, для диагностики которых не требуется выполнение морфологического исследования нефробиоптата (инфекционный тубулоинтерстициальный нефрит, рефлюкс-нефропатия и проч.), и частоту МГРЗ 4 %, основанную на морфологической верификации диагноза, можно заключить, что заболеваемость МГРЗ, в целом, близка к критериям орфанного заболевания (10,2 случая на 100 000 взрослого населения/год).

Прогноз

МГРЗ **нельзя считать доброкачественным состоянием**, поскольку клон за счет эффектов парапротеина неуклонно ведет к прогрессии дисфункции почек и, в итоге, к гибели органа (терминальной стадии хронической болезни почек, ХБП). Медико-экономическое значение ХБП определяется резким увеличением рисков нефатальных и фатальных событий, инвалидизацией больных, а также значительными расходами на проведение диализа [29–33]. Почечный прогноз при МГРЗ сопоставим с таковым при ММ с поражением почек и значительно хуже, чем при других вариантах нефропатий (рис. 2). Кроме того, при наличии МГРЗ риск прогрессии клона в злокачественный выше, а значит, хуже прогноз в отношении продолжительности жизни. Так, риск трансформации клона в злокачественную форму при МГРЗ в 3,3 раза выше и в течение первого года составляет 10 % [11], что сопоставимо с частотой прогрессирования тлеющей ММ в симптоматическую [34].



Рисунок 2. Почечный прогноз при множественной миеломе с поражением почек, моноклональной гаммапатии ренального значения и других нефропатиях (по данным НИИ нефрологии)
Figure 2. Renal prognosis in multiple myeloma with renal impairment, monoclonal gammopathy of renal significance and other nephropathies (based on the data of Research Institute of Nephrology).

АНЦА-асс. ГН — гломерулонефрит, ассоциированный с антителами к цитоплазме нейтрофилов; ММ — множественная миелома; МГРЗ — моноклональная гаммапатия ренального значения; МПГН — мембранопролиферативный гломерулонефрит; ФСГС — фокально-сегментарный гломерулосклероз

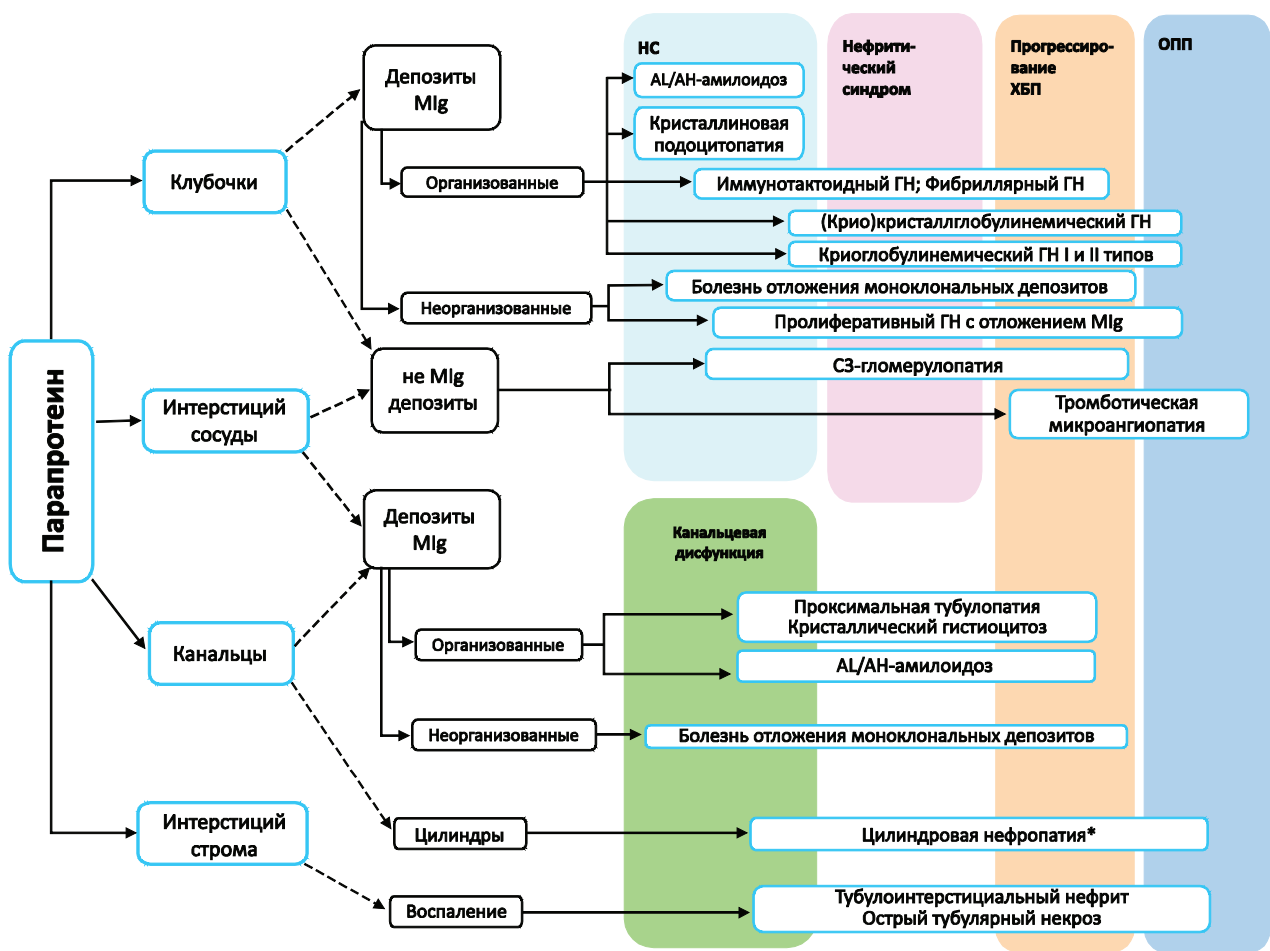


Рисунок 3. Патоморфологические варианты поражения почек, обусловленные парапротеином, и их клиническая манифестация
Figure 3. Morphological types of kidney injury associated with paraprotein and its clinical manifestation

К вариантам повреждения почек, связь которых с моноклональной гаммапатией пока не имеет достаточной доказательной базы, относят: гломерулонефрит, ассоциированный с антителами к гломерулярной базальной мембране; мембранозную нефропатию, в том числе ассоциированную с антителами к рецептору фосфолипазы A2; IgA-нефропатию при болезни Шенляйна–Геноха, ассоциированную с моноклональным IgA [2].
*Цилиндровая нефропатия в основном возникает при избыточной продукции легких цепей при множественной миеломе, не относится к МГРЗ.
Mlg — моноклональный иммуноглобулин; ГН — гломерулонефрит; НС — нефритический синдром; ОПП — острое повреждение почек; ХБП — хроническая болезнь почек

Обоснование необходимости введения нозологической группы моноклональной гаммапатии ренального значения

Неблагоприятное прогностическое значение МГРЗ делает очевидным необходимость лечения такого «неопасного», с формальной точки зрения классической онкогематологии, клонального процесса [2]. Подобный «прецедент» хорошо известен в онкогематологии — это системный AL-амилоидоз, тяжелое заболевание с минимальным клоном плазмочитов в костном мозге, но крайне неблагоприятным в отсутствие лечения прогнозом, которое длительное время являлось предметом неразрешимых противоречий между гематологами и нефрологами. Достаточно давно разработаны и применяются, в том числе и в России, эффективные схемы химиотерапии AL-амилоидоза, направленные на элиминацию опухолевого клона [35–38]. Такая же лечебная стратегия должна быть применена и при неамилоидных формах поражения почек, ассоциированных с МГ [42, 39–43]. Преодоление стереотипа лечения только злокачественного клона в международной практике происходило поэтапно по мере накопления данных в отношении патофизиологии МГ, что отражено в ряде работ первого десятилетия XXI века [7, 25, 44–46]. Наиболее значимой вехой стала известная работа N.Leung и соавт., опубликованная в 2012 году в журнале «Blood» от имени Международной группы по изучению почек и моноклональной гаммапатии (International Kidney and Monoclonal Gammopathy Research Group) [1]. Название этой статьи «Monoclonal gammopathy of renal significance: when MGUS is no longer undetermined or insignificant» («Моноклональная гаммапатия ренального значения: когда моноклональная гаммапатия неопределенного значения становится определенной и значимой») раскрывает существенные перемены в понимании ведущими гематологами и нефрологами мира проблемы поражения почек при МГ и осознании необходимости лечения подобного состояния. Впоследствии опубликованы многочисленные статьи по этой проблематике [47–50], интерес к которой со стороны, в первую очередь, нефрологов обусловлен возможностью эффективного этиотропного лечения, минимизации/устранения эффектов нефротоксичного М-протеина, а в результате улучшения общего и почечного прогноза. Признание зарубежными медицинскими сообществами, в том числе Международной рабочей группой по миеломе (International Myeloma Working Group) [48], взаимосвязи клона и поражения почек — моноклональной гаммапатии ренального значения — открыло возможность назначения таким пациентам высокоэффективной химиотерапии. Терапевтическое воздействие, направленное на подавление клона, оказалось эффективным как в отношении почечных исходов, так и общей выживаемости [7, 9, 42–44].

Механизмы и структура поражения почек при МГ

Механизмы воздействия парапротеина на почечную ткань и структуры организма крайне разнообразны и пока окончательно не выяснены [26, 51]. В силу особенностей строения и соответствующим образом измененных физико-химических свойств самой молекулы парапротеина, а также действия местных факторов аномальные ИГ и/или ЛЦ способны: 1) оказывать токсическое влияние на клетки; 2) действовать наподобие антител по отношению к различным молекулам; 3) активировать иммунную систему, в частности систему комплемента; 4) взаимодействовать с мезангиоцитами и другими клетками нефрона и аккумулироваться в виде депозитов различной структуры, например в виде амилоидных фибрилл. При МГРЗ патологическое действие моноклонального ИГ может быть реализовано на уровне любого компартмента нефрона: клубочка, канальцев, интерстиция, сосудов [52]. Отсюда происходит и разнообразие клинических проявлений МГРЗ, которое может заключаться в любом синдроме поражения почечной паренхимы или их комбинации (рис. 3). В связи с тем, что клон ПК или В-лимфоцита «небольшой» и, как правило, не вызывает явных симптомов, ассоциированных с опухолью, **пациенты с МГРЗ, имеющие преимущественно почечные проявления, первично оказываются пациентами нефролога**, обращаясь по поводу развития «почечных» симптомов (артериальной гипертензии, отеков, гематурии, протеинурии, дисфункции почек и др.). На рис. 4 представлены варианты нефропатий, ассоциированных с МГ, по данным отделения нефрологии ГБУЗ ГКБ им. С.П. Боткина ДЗМ и клиники НИИ нефрологии ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова.

В зависимости от профиля и научно-практической направленности стационара структура ассоциированных с моноклональной гаммапатией поражений почек может различаться при сохранении тенденции к доминированию AL-амилоидоза. Так, по данным многопрофильного терапевтического стационара Первого МГМУ им. И.М. Сеченова, клиники им. Е.М. Тареева, диагностированы 276 больных с моноклональной гаммапатией, в том числе у 51 % выявлен AL-амилоидоз [3]. Среди неамилоидных нефропатий (n=63, 23 %) при эквивалентной частоте в сравнении с выборкой ГКБ им. С.П. Боткина морфологически подтвержденного хронического гломерулонефрита (мембранопролиферативный – 4 %, фокально-сегментарный гломерулосклероз — 1 %, мембранозный – 1 %, минимальные мезангиальные изменения — 1 %) более значительную часть (6 %) занимает криглобулинемический гломерулонефрит, в основном при НСВ-ассоциированной криоглобулинемии II типа, меньшая часть приходится на болезни депозиции моноклональных иммуноглобулинов (1 %) и цилиндровую нефропатию (1 %).

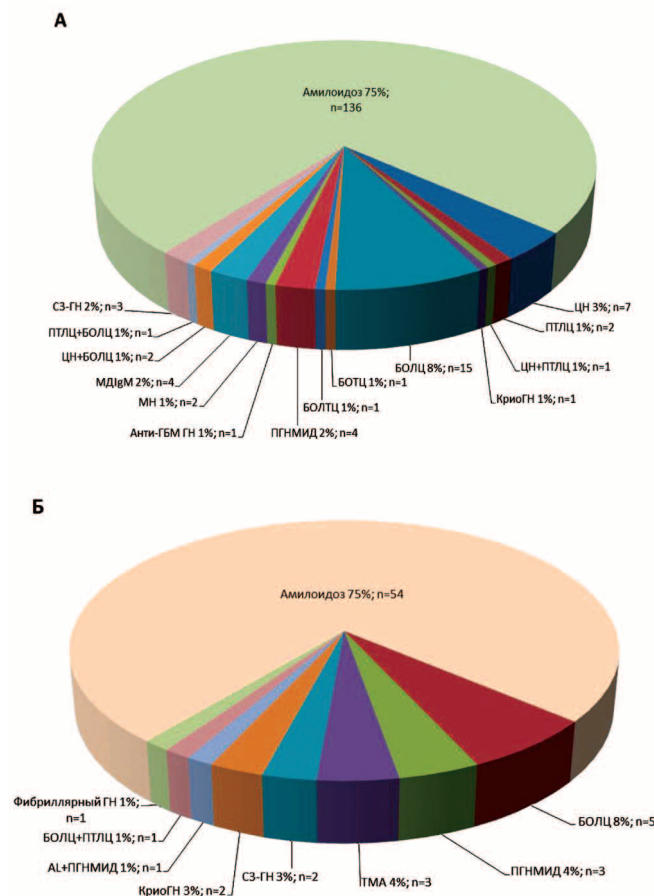


Рисунок 4. Спектр нефропатий, ассоциированных с моноклональными иммуноглобулинами

Figure 4. Spectrum of nephropathies associated with monoclonal immunoglobulin

А — по данным отделения нефрологии ГБУЗ ГКБ им. С.П. Боткина ДЗМ, 481 пациент; Б — по данным клиники НИИ нефрологии ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова, 72 пациента. АЛ — AL-амилоидоз; СЗ-ГН — СЗ-гломерулонефрит; Анти-ГБМ ГН — гломерулонефрит, вызванный антителами к гломерулярной базальной мембране; БОЛЦ — болезнь отложения легких и тяжелых цепей; БОЛЦ — болезнь отложения легких цепей; БОТЦ — болезнь отложения тяжелых цепей; КриоГН — криоглобулинемический гломерулонефрит; МДlgM — гломерулонефрит, вызванный моноклональными депозитами IgM; МН — мембранозная нефропатия; ПГНМИД — пролиферативный гломерулонефрит с отложением моноклональных иммуноглобулинов; ПТЛЦ — проксимальная тубулопатия, ассоциированная с легкими цепями; ТМА — тромботическая микроангиопатия, ассоциированная с моноклональной гаммапатией; ЦН — цилиндровая нефропатия.

МГРЗ и структура МКБ

Признание международным сообществом МГРЗ, как отдельной нозологии, находит отражение и в Международной классификации болезней (МКБ). Проект МКБ-11, представленный на официальном сайте [53] и планируемый к утверждению в 2019 году, включает два наиболее распространенных варианта поражения почек при МГ — AL-амилоидоз и болезнь отложения моноклонального иммуноглобулина (Randall type monoclonal immunoglobulin deposition disease, MIDD). В новой версии МКБ MIDD является подразделом главы «Плазмоклеточные новообразования» (2A83.0). Вышеизложенное является основанием для признания МГРЗ как отдельной нозологической груп-

пы в структуре моноклональных гаммапатий, в том числе на уровне управления органами здравоохранения РФ. Нозологии, которые входят в группу МГРЗ, представлены в табл. 2.

Гематологи и нефрологи — авторы настоящего консенсуса — на период до появления в РФ перевода на русский язык текста МКБ-11 пришли к заключению о необходимости применения кодов МКБ-10 для характеристики разных вариантов МГРЗ (табл. 3). В случае поражения почек, ассоциированного с МГ, следует комбинировать код гематологической нозологии с кодом нефрологической нозологии.

Мультидисциплинарный подход к диагностике и лечению МГРЗ

МГРЗ — проблема, находящаяся на стыке двух специальностей — гематологии и нефрологии, для решения которой **требуется мультидисциплинарный подход**.

В рамках реализации последней задачей гематолога является верификация клональности, а на заключительном этапе принятия решения о характере клон-ориентированной терапии, т. е. терапии, направленной на контроль пролиферации клона, включающей методы высокодозной химиотерапии и трансплантации гемопоэтических стволовых клеток. Необходимость участия нефролога обусловлена тем, что при МГРЗ продуцируется нефротоксичный М-протеин, который приводит к самым различным типам поражения почек и ренальной дисфункции. Клинико-морфологический паттерн МГРЗ трудно дифференцировать от других многочисленных патологий, не связанных с МГ, без применения и интерпретации сложных методов поэтапных исследований.

Диагностика МГРЗ

Для установления диагноза МГРЗ необходимо: 1) определить наличие клона В-клеточной линии дифференцировки и 2) установить специфичность поражения почек, обусловленного воздействием продуцируемого клоном моноклонального белка. В этой связи диагностика включает гематологические и нефрологические методы исследования [2, 52]. Принимая во внимание существенное разнообразие вариантов поражения почек МГРЗ, очевидно, что ключевым этапом диагностики этого состояния является морфологическое исследование почечной ткани [54]. Результат гистологического исследования и клинико-морфологический анализ раскрывают особенности МГРЗ в каждом конкретном случае, а также несут крайне важную для нефролога информацию в отношении почечного прогноза.

Таблица 2. Перечень нозологий для включения в группу МГРЗ
Table 2. Nosologies for inclusion in MGRS group

AL-амилоидоз
АН-амилоидоз
Болезнь отложения легких цепей иммуноглобулинов
Болезнь отложения тяжелых цепей иммуноглобулинов
Болезнь отложения тяжелых и легких цепей иммуноглобулинов
Пролиферативный гломерулонефрит с отложением моноклональных иммуноглобулинов
Иммунотактоидный гломерулонефрит
Моноклональный фибриллярный гломерулонефрит
Кристаллическая подоцитопатия, ассоциированная с моноклональной гаммапатией
С3-гломерулопатия, ассоциированная с моноклональной гаммапатией
Тромботическая микроангиопатия, ассоциированная с моноклональной гаммапатией
Криоглобулинемический гломерулонефрит в рамках криоглобулинемии I или II типов
Проксимальная тубулопатия, ассоциированная с легкими цепями
Кристаллический гистиоцитоз
Тубулоинтерстициальный нефрит, ассоциированный с моноклональной гаммапатией
(Крио)кристаллглобулинемический гломерулонефрит
Иные формы гломерулопатий, связь которых с моноклональной гаммапатией доказана, в том числе анти-ГБМ нефрит, ассоциированный с моноклональной гаммапатией, и мембранозная нефропатия, ассоциированная с моноклональной гаммапатией

Примечание: МГРЗ — моноклональная гаммапатия ренального значения; анти-ГБМ нефрит — гломерулонефрит, вызванный антителами к гломерулярной базальной мембране.

Таблица 3. Кодирование поражений почек, ассоциированных с моноклональной гаммапатией, по МКБ-10
Table 3. ICD-10 coding for kidney injury associated with monoclonal gammopathy

Тип клона	Номенклатура в зависимости от степени пролиферации клона и код гематологической нозологии	Тип МГРЗ и код нефрологической нозологии
Клон плазматической клетки	МГНЗ	Неамилоидное поражение почек
	D47.2 Моноклональная гаммапатия неопределенного значения	
	D89.4 Криоглобулинемия	N00-08 Гломерулярные болезни, в том числе
	Тлеющая (индолентная) миелома	
Клон лимфо-плазматичарной линии	C90 Множественная миелома и злокачественные плазмоклеточные новообразования	N08.4 Гломерулярные болезни при новообразованиях (ММ, МВ)
	AL/АН-амилоидоз	N08* Гломерулярные поражения при болезнях, классифицированных в других рубриках
	E85.8 Другие формы амилоидоза	
	IgM-МГНЗ	N10-16 Тубулоинтерстициальные болезни почек, в том числе
	D47.2 Моноклональная гаммапатия неопределенного значения	
	D89.4 Криоглобулинемия	N16* Тубулоинтерстициальные поражения почек при болезнях, классифицированных в других рубриках
	D89.8 Другие уточненные нарушения с вовлечением иммунного механизма, не классифицированные в других рубриках	N16.1 Тубулоинтерстициальное поражение почек при новообразованиях (лейкозе, лимфоме, ММ)
	Тлеющая макроглобулинемия Вальденстрема	
	C88.0 Макроглобулинемия Вальденстрема	N17-19 Почечная недостаточность
	Моноклональный В-клеточный лимфоцитоз	
Клон В-лимфоцита	D 72.8 Другие уточненные нарушения белых кровяных клеток	Амилоидоз могут быть применимы вышеуказанные коды, а также
	Хронический лимфолейкоз	
	В-клеточная неходжкинская лимфома	N08.4 Гломерулярные болезни при амилоидозе
	C91.1 Хронический лимфоцитарный лейкоз	
	C82 Фолликулярная неходжкинская лимфома	
	C83 Диффузная неходжкинская лимфома	
	D89.4 Криоглобулинемия	

Примечание. МГНЗ — моноклональная гаммапатия неопределенного значения; МГРЗ — моноклональная гаммапатия ренального значения; МВ — макроглобулинемия Вальденстрема; МКБ — Международная классификация болезней; ММ — множественная миелома

Морфологическая диагностика МГРЗ

С целью полноценной диагностики МГРЗ морфологическое исследование почечной ткани должно включать:

- 1) **светооптическое исследование** с применением окрасок: гематоксилин/эозин, ШИК-реакция, серебрение по Джонсу, Конго-рот, трихромальная окраска по Массону, окраска на эластические волокна;
- 2) **иммуноморфологическое исследование:** иммунофлюоресценция (ИФ) или иммуногистохимия (ИГХ) для выявления в почечной паренхиме депозитов молекул моноклонального ИГ [панель антител к IgA, IgM, IgG (типирование IgG), IgD, карра, lambda, C3, C1q]. В ряде случаев иммуноморфологические методы должны быть дополнены энзимным демаскированием эпитопов антигенов моноклонального ИГ, что позволяет более эффективно диагностировать МГРЗ, когда результата не дают рутинные ИГХ/ИФ-исследования [55–57]. С целью дифференциальной диагностики фибриллярного гломерулонефрита, депозиты при котором могут обладать конгофильностью, применяют ИГХ-исследование на DNAJB9 — белок семейства шаперонов, крайне не специфичный для этого типа гломерулонефрита [58, 59].
- 3) **ультраструктурное исследование** позволяет оценить степень повреждения структур почки на субмикроскопическом уровне и характер депозитов, образованных моноклональным белком (организованные, неорганизованные). Последнее является ключевым в дифференциальной диагностике таких форм МГРЗ, как иммунотактоидный, фибриллярный, криоглобулинемический гломерулонефриты и др. Иногда с целью детекции моноклонального белка исследование может быть дополнено ультраструктурной ИГХ с мечеными наночастицами золота [60, 61]. На завершающих этапах морфологической дифференциальной диагностики МГРЗ в рамках omics-технологий и, в частности, протеомики в некоторых зарубежных центрах применяют лазерную микродиссекцию с последующими разделением белковых компонентов почечной ткани методом капиллярного электрофореза и идентификацией молекулярного состава с помощью MALDI-TOF (матрично-активи-

рованная лазерная десорбция/ионизация с время-пролетным анализом и визуализирующей масс-спектрометрией) [54, 62, 63].
Вышеописанные подходы к морфологической диагностике должны быть осуществлены исключительно в высокоспециализированной и хорошо оснащенной морфологической лаборатории, где все необходимые методики будут применены и оценены опытным нефропатологом.

Гематологическая диагностика МГРЗ

Целью гематологического обследования является выявление парапротеина и клона В-клеточной линии дифференцировки. Объем обследования соответствует таковому при ММ, В-лимфоме или макроглобулинемии Вальденстрема и подробно описан в соответствующих рекомендациях [17–21, 27].
Для успешной верификации «небольшого» клона важным является применение высокочувствительных методик, позволяющих обнаруживать даже небольшой клон и малое количество парапротеина: иммунофенотипирование костного мозга, генетические исследования, иммунофиксация сыворотки крови и мочи, определение в сыворотке свободных ЛЦ методом Freelite или иными методами, сопоставимость которых с Freelite доказана. Данные методики являются основой не только для первичной гематологической диагностики, но и для оценки эффективности лечения и прогрессии заболевания.

Лечение МГРЗ

На **мультидисциплинарном** подходе должно быть основано и лечение МГРЗ, которое должно быть клон-ориентированным и включать известные препараты и схемы химиотерапии, применяемые при ММ, В-лимфоме, ХЛЛ и макроглобулинемии Вальденстрема [16–20, 27, 39, 42, 64, 65]. Кратко современные подходы к этиотропной терапии МГРЗ отражены в табл. 4. Цель лечения — снижение продукции патогенных ЛЦ/ИГ, уменьшение отложения парапротеина в органах и тканях, предупреждение дальнейшего прогрессирования их дисфункции,

Таблица 4. Препараты и методы, применяемые для лечения клональной пролиферации В-клеточной линии [17]
Table 4. Medications and approaches for treatment in B-cell line clonal proliferation [17]

Цитостатики (циклофосфамид, бендамустин, хлорамбуцил, флударабин, доксорубин, винкристин, мелфалан и др.)
Кортикостероиды (дексаметазон, преднизолон)
Ингибиторы протеасом (бортезомиб, карфилзомиб, др.)
Моноклональные антитела (анти-CD20 — ритуксимаб, обинутузумаб, офатумумаб; анти-CD 38 — даратумумаб; др.)
Ингибиторы тирозинкиназы Брутона (ибрутиниб)
Иммуномодуляторы (леналидомид, помалидомид, др.)
Высокодозная полихимиотерапия с последующей аутотрансплантацией стволовых гемопоэтических клеток крови

а также предотвращение трансформации клона в злокачественную форму [11]. Помимо химиотерапии, в качестве опции лечения МГРЗ должна рассматриваться высокодозная полихимиотерапия с поддержкой аутотрансплантацией гемопоэтических стволовых клеток (аутоТГСК).

В задачи комплексного нефрологического сопровождения терапии входят разнообразные мероприятия, заключающиеся в коррекции доз препаратов с учетом их потенциальной нефротоксичности, профилактике и лечении ОПП, воздействию на специфические патогенетические механизмы повреждения почек (лечение тромботической микроангиопатии, иммунокомплексного повреждения органа, увеличение клиренса депозитов ИГ), оценке функций почек в динамике и коррекции их нарушений, оценке почечного ответа, а также применение методов экстракорпоральной элиминации ЛЦ. К последним относятся методы заместительной почечной терапии, например, гемодиализ/ гемодиафильтрация с применением мембран «высокой отсечки» (high cut-off membrane), а также SUPRA-HFR (haemodiafiltration with ultrafiltrate regeneration by adsorption on resin). Эти методики позволяют удалить свободные ЛЦ из организма и снизить их токсическое действие на ткани и органы, способствуя повышению эффективности лечения [66–68]. Важным также является подготовка потенциальных реципиентов аллотрансплантата почки и включение таких больных в лист ожидания. С учетом высокой частоты возврата МГРЗ в трансплантат почки первым этапом необходимо проводить клон-ориентированную терапию и консолидацию гематологического ответа с помощью аутоТГСК [69].

Консенсус не преследует цели подробно осветить методы лечения МГРЗ. Вопросы терапии обсуждаемой нозологии будут подробно описаны в виде клинических рекомендаций в дальнейшем.

Проблемы лечения МГРЗ в РФ

В настоящее время в практической медицине в РФ МГРЗ не рассматривается как нозология, а таких пациентов формально относят к группе МГНЗ или случаям В-клеточной пролиферации без критериев для начала терапии. В результате традиционных, но сейчас устаревших представлений о том, что в случаях МГ лечению должен подвергаться исключительно злокачественный опухолевый клон, эффективной клон-ориентированной химиотерапией (бортезомиб, леналидомид, ритуксимаб и др.) обеспечены только пациенты со злокачественными формами МГ — ММ, лимфомами, ХЛЛ. В то же время, пациенты с МГРЗ, включая AL-амилоидоз, не соответствующей формальным критериям злокачественности, не входят в программы обеспечения необходимыми лекарствами (Федеральный закон № 299 от 03.08.2018 г. «О внесении изменений в Федераль-

ный закон “Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации”») и остаются без возможности получать адекватную характеру и прогнозу болезни терапию. Безусловно, в отношении МГРЗ подобный подход неприемлем. Недоступность лечения, обусловленная, в первую очередь, тем, что диагноз «в списках не значится», а также непониманием истинной природы болезни и недооценкой ее клинико-прогностического значения, губительна для больных [70]. Пациенты с данной патологией должны быть обеспечены необходимыми препаратами и возможностью проведения лечения в рамках финансирования по каналу высоких технологий, включая аутоТГСК.

Предпосылки для создания онконефрологического центра

Патология почек, ассоциированная с МГ, стоит на стыке двух специальностей — гематологии и нефрологии. Понимание крайней актуальности этой проблемы в мире привело к возникновению новой узкоспециализированной области — онконефрологии [71, 72]. Очевидно, что диагностика МГРЗ, наблюдение и лечение таких пациентов должно осуществляться в специализированном онконефрологическом центре. Опыт создания и работы таких центров реализован за рубежом [73]. Создание онконефрологического центра в РФ возможно на базе многопрофильного стационара, имеющего в своем составе отделения гематологии, нефрологии, заместительной почечной терапии, трансплантации стволовых клеток и почки. Другим определяющим моментом является наличие соответствующих диагностических ресурсов, включая иммуноморфологическую лабораторию, обладающую необходимыми для полноценной диагностики МГРЗ методиками. Следует отметить, что интересы онконефрологии не ограничиваются только заболеваниями почек, ассоциированными с МГ, но включают острое повреждение почек в результате лечения опухолевых процессов, поражения почек, ассоциированные с солидными опухолями и трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток, вторичные опухоли у больных с почечным аллографтом и т.д. [74].

Заключение консенсуса гематологов и нефрологов по МГРЗ

МГРЗ — это не самостоятельное заболевание почек, не «хронический гломерулонефрит», а состояние, при котором поражение почек вторично по отношению к клональной В-клеточной пролиферации. Иными словами, МГРЗ — это предопухолевое заболевание в сочетании с ХБП, которое требует незамедлительного начала лечения. Последнее, однако,

невозможно для пациентов в РФ в связи с отсутствием диагноза МГРЗ в перечне нозологий, а значит, отсутствием помощи при данной патологии.

В рамках данного консенсуса нефрологи и гематологи ведущих клиник страны пришли к общему мнению в отношении МГРЗ и выносят на рассмотрение профессионального сообщества и органов управления здравоохранением РФ ряд предложений, реализация которых позволит существенно улучшить ситуацию в диагностике и лечении этой категории больных.

Заключительные положения консенсуса сформулированы ниже:

1. МГРЗ представляет собой группу заболеваний, при которых повреждение почек происходит в результате патологического действия моноклонального белка (иммуноглобулина или его части), продуцируемого опухолевым клоном В-клеточной линии дифференцировки. При этом критериев, позволяющих начать специфическую терапию лимфатической опухоли, нет.

2. МГРЗ — гетерогенная группа заболеваний, при которой результат воздействия моноклонального белка на почечную ткань может быть различным, однако неизбежно приводит к прогрессирующей дисфункции почек, вплоть до полной утраты функции органа и к уменьшению продолжительности жизни.

3. Принимая во внимание крайне неблагоприятный прогноз в отношении функции почек и жизни, МГРЗ должна быть включена в реестр «жизнеугрожающих и хронических прогрессирующих (орфанных) заболеваний, приводящих к сокращению продолжительности жизни пациентов или их инвалидности», в виде общего названия, объединяющего ряд отдельных нозологий, включая AL-амилоидоз, болезнь отложения моноклональных депозитов и др. (табл. 2).

4. При МГРЗ диагностика клональной пролиферации требует выполнения иммунофенотипических и молекулярных исследований, направленных на выявление «небольшого» клона, включая выявление парапротеина в крови и моче с использованием иммунофиссации и определения свободных легких цепей методом Freelite или иными методами, сопоставимость которых с Freelite доказана. Данные методики должны быть доступны, в первую очередь, в специализированных онкогематологических центрах, а также в других крупных стационарах РФ, так как являются основой не только для первичной гематологической диагностики, но и для оценки эффективности лечения и прогрессии заболевания.

5. Наряду с выявлением опухолевого клона, диагностика МГРЗ требует обязательного проведения биопсии почки с морфологическими исследованиями, позволяющими подтвердить специфическое поражение органа. Морфологическое исследование нефробиоптата должно включать светооптический, иммуноморфологический, ультраструктурный мето-

ды. Основным признаком МГРЗ являются организованные и/или неорганизованные депозиты парапротеина моноклональной природы в компартментах почки. Тип моноклонального парапротеина, выявленного в сыворотке крови или в моче, должен совпадать с типом моноклонального белка, определенного морфологически и вызвавшего поражение почек.

6. Диагноз МГРЗ должен быть обсужден консилиумом в составе гематолога, нефролога и почечного патолога и быть основан на констатации патогенетической связи поражения почек и имеющейся моноклональной пролиферации — клона В-лимфоцита/плазматической клетки и/или выявленного в сыворотке/крови парапротеина.

7. Любой вариант МГРЗ требует начала клон-ориентированного лечения, финальной целью которого является сохранение функции почек и предупреждение прогрессирования клона в сторону опухолевого процесса. Характер химиотерапии зависит от типа клональной пролиферации. Лечение должно быть назначено и проведено на мультидисциплинарной основе в соответствии с типом клона/парапротеина и особенностями повреждения почек гематологом и нефрологом, имеющими подобный опыт.

8. Группу онкогематологических болезней, объединенных термином МГРЗ, необходимо включить в перечень патологий, требующих назначения дорогостоящих химиотерапевтических препаратов. Пациенты должны получать лечение в рамках канала финансирования «высокие технологии».

9. Консолидация гематологического ответа может быть достигнута с помощью проведения высокодозной полихимиотерапии с последующей аутоТГСК, в связи с чем целесообразно расширить показания для аутоТГСК и включить в стандарты оказания данного вида помощи, помимо AL-амилоидоза, и другие типы МГРЗ.

10. С целью успешной диагностики, своевременного эффективного лечения МГРЗ и долгосрочного наблюдения за пациентами с данной патологией целесообразно открытие специализированных отделений/центров онконефрологии в учреждениях, имеющих соответствующие ресурсы для диагностики и лечения и квалифицированные врачебные кадры, имеющие соответствующий опыт в онкогематологии и нефрологии.

11. На основании положений консенсуса целесообразно создание национальных рекомендаций по этой клинической проблеме.

Вклад авторов:

Все авторы внесли существенный вклад в подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией

Смирнов А.В. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-7863-9080>)

Афанасьев Б.В. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-1235-4530>)

Поддубная И.В. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-0995-1801>)

Добронравов В.А. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-7179-5520>)

Храброва М.С. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-8141-4488>)
Захарова Е.В. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-0178-7549>)
Никитин Е.А. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2490-1263>)
Козловская (Лысенко) Л.В. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-1166-7308>)
Бобкова И.Н. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-8007-5680>)
Рамеев В.В. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-4260-0226>)
Батюшин М.М. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2733-4524>)
Моисеев И.С. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-4332-0114>)
Дарская Е.И.
Пирогова О.В.
Менделеева Л.В. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-4966-8146>)
Бирюкова Л.С.

Author Contribution:

Smirnov A.V. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-7863-9080>)
Afanasyev B.V. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-1235-4530>)
Poddubnaya I.V. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-0995-1801>)
Dobronravov V.A. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-7179-5520>)
Khrabrova M.S. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-8141-4488>)
Zakharova E.V. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-0178-7549>)
Nikitin E.A. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2490-1263>)
Kozlovskaya (Lysenko) L.V. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-1166-7308>)
Bobkova I.N. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-8007-5680>)
Rameev V.V. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-4260-0226>)
Batyushin M.M. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2733-4524>)
Moiseev I.S. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-4332-0114>)
Darskaya E.I.
Pirogova O.V.
Mendeleva L.P. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-4966-8146>)
Biryukova L.S.

¹⁵ – С данным документом ознакомились и выразили солидарность от имени профессиональных сообществ участники Консенсуса:

От имени Ассоциации нефрологов России и Научного общества нефрологов России

ФИО, город	Должность, место работы
Ватазин Андрей Владимирович (Москва)	президент Ассоциации нефрологов, руководитель хирургического отделения трансплантации почки ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского, главный внештатный специалист нефролог МЗ РФ по Центральному Федеральному Округу, заместитель председателя профильной комиссии МЗ РФ по специальности «Нефрология», доктор медицинских наук, профессор
Каюков Иван Глебович (Санкт-Петербург)	заведующий лабораторией клинической физиологии почек НИИ нефрологии, профессор кафедры нефрологии и диализа ФПО ГБОУ ВПО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова», доктор медицинских наук, профессор

Кучер Анатолий Григорьевич (Санкт-Петербург)	профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней с клиникой, заместитель директора по лечебной работе Научно-клинического исследовательского центра ГБОУ ВПО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова», доктор медицинских наук, профессор
Попова Светлана Ивановна (Самара)	заведующая нефрологическим отделением (амбулаторным) консультативной поликлиники главного корпуса Самарской областной клинической больницы им. В.Д. Середавина
Прокопенко Елена Ивановна (Москва)	председатель Ассоциации нефрологов Центрального Федерального Округа, профессор кафедры трансплантологии, нефрологии и искусственных органов ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского, доктор медицинских наук
Пуштов Алексей Александрович (Самара)	заведующий нефрологическим отделением ГУЗ «Самарская областная клиническая больница им. М.И. Калинина, главный внештатный специалист по нефрологии МЗ РФ Самарской области
Румянцев Александр Шаликович (Санкт-Петербург)	профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней с клиникой ГБОУ ВПО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова», профессор кафедры факультетской терапии медицинского факультета Санкт-Петербургского государственного университета, доктор медицинских наук, профессор

От имени Национального гематологического общества, Российского общества онкогематологов

ФИО, город	Должность, место работы
Давыдкин Игорь Леонидович (Самара)	заведующий кафедрой и клиникой госпитальной терапии с курсом поликлинической терапии и трансфузиологии, проректор по научной и инновационной работе, главный внештатный специалист по гематологии МЗ Самарской области, доктор медицинских наук, профессор
Кулагин Александр Дмитриевич (Санкт-Петербург)	профессор кафедры гематологии, трансфузиологии, трансплантологии ФПО, заместитель главного врача по гематологии, онкогематологии и ревматологии ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова», доктор медицинских наук
Птушкин Вадим Вадимович (Москва)	заместитель главного врача Городской клинической больницы им. С.П. Боткина по гематологии, главный гематолог Департамента здравоохранения Москвы, профессор кафедры онкологии, гематологии и лучевой терапии Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова, доктор медицинских наук, профессор

Рехтина Ирина Германовна (Москва)	заведующая отделением химиотерапии плазмноклеточных дискразий ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» МЗ РФ, доктор медицинских наук
Смирнова Анна Геннадьевна (Санкт-Петербург)	заведующая поликлиническим отделением НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии костного мозга им. Р.М. Горбачевой, кандидат медицинских наук
Шатохин Юрий Васильевич (Ростов-на-Дону)	заведующий кафедрой гематологии и трансфузиологии ФПК и ППС с курсом клинической лабораторной диагностики, генетики и лабораторной генетики, заведующий гематологическим отделением ФГБОУ ВО РостГМУ МЗ РФ, главный внештатный гематолог ЮФО, СКФО, доктор медицинских наук, профессор

От имени Российского общества патологов

ФИО, город	Должность, место работы
Байков Вадим Валентинович (Санкт-Петербург)	заведующий лабораторией патоморфологии НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии костного мозга им. Р.М. Горбачевой, профессор кафедры патологической анатомии с патологоанатомическим отделением ГБОУ ВПО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова», член профильной комиссии Министерства здравоохранения РФ по специальности «Молекулярная медицина», доктор медицинских наук
Сиповский Василий Георгиевич (Санкт-Петербург)	заведующий лабораторией клинической иммунологии и морфологии НИИ нефрологии ГБОУ ВПО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова», кандидат медицинских наук
Столяревич Екатерина Сергеевна (Москва)	профессор кафедры нефрологии ФПДО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова», врач-патологоанатом Городской клинической больницы № 52 г. Москвы, доктор медицинских наук
Тодоров Сергей Сергеевич (Ростов-на-Дону)	руководитель морфологического отдела ФГБОУ ВО РостГМУ МЗ РФ, доктор медицинских наук
Воробьева Ольга Алексеевна (Санкт-Петербург)	врач-патологоанатом отделения нефропатологии и сложных морфологических исследований Национального центра клинической морфологической диагностики, руководитель направления патологии собственной и трансплантированной почки, кандидат медицинских наук
Лебедев Кирилл Игоревич (Санкт-Петербург)	младший научный сотрудник лаборатории клинической иммунологии и морфологии НИИ нефрологии ГБОУ ВПО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова»

Список литературы / References:

1. Leung N, Bridoux F, Hutchison CA et al. Monoclonal gammopathy of renal significance: when MGUS is no longer undetermined or insignificant. Blood 2012;120(22):4292–4295. doi: 10.1182/blood-2012-07-445304

2. Leung N, Bridoux F, Batuman V et al. The evaluation of monoclonal gammopathy of renal significance: a consensus report of the International Kidney and Monoclonal Gammopathy Research Group. Nat Rev Nephrol 2019;15(1):45–59. doi: 10.1038/s41581-018-0077-4

3. Козловская ЛВ, Рамеев ВВ, Когарко ИН и др. Поражения почек, ассоциированные с моноклональной гаммапатией неопределенного значения: клинические формы, механизмы развития, подходы к лечению. Клин мед 2016; 94(12):892–901. doi: 10.18821/0023-2149-2016-94-12-892-901
Kozlovskaya LV, Rameev VV, Kogarko IN et al. Renal lesions associated with monoclonal gammopathies of undetermined significance: clinical forms, mechanisms of development, approaches to treatment. Klin med 2016;94(12):892–901. (In Russ.) doi: 10.18821/0023-2149-2016-94-12-892-901

4. Храброва МС, Добронравов ВА, Смирнов АВ. Поражения почек, ассоциированные с моноклональными гаммапатиями: одноцентровое исследование. Нефрология 2018;22(6):38–46. doi: 10.24884/1561-6274-2018-22-6-38-46
Khrabrova MS, Dobronravov VA, Smirnov AV. Kidney disease associated with monoclonal gammopathies: single-center study. Nephrology (Saint-Petersburg) 2018;22(6):38–46. (In Russ.) doi: 10.24884/1561-6274-2018-22-6-38-46

5. Захарова ЕВ, Столяревич ЕС. Особенности нефропатий при лимфопролиферативных и плазмноклеточных заболеваниях (опыт одного центра). Альманах клинической медицины 2014;(30):3–11. doi: 10.18786/2072-0505-2014-30-3-11
Zakharova EV, Stolyarevich ES. Kidney damage in lymphoproliferative and plasma cell disorders (one center experience). Almanac of Clinical Medicine 2014;(30):3–11. (In Russ.) doi: 10.18786/2072-0505-2014-30-3-11

6. Zakharova EV, Stolyarevich ES. Renal consequences of Lymphoproliferative Disorders and Monoclonal Gammopathy. Urol Nephrol Open Access 2015;2(4):47–55. doi: 10.15406/unoaj.2015.02.00047

7. Zand L, Nasr SH, Gertz MA et al. Clinical and prognostic differences among patients with light chain deposition disease, myeloma cast nephropathy and both. Leuk Lymphoma 2015;56(12):3357–3364. doi: 10.3109/10428194.2015

8. Lin J, Markowitz GS, Valeri AM et al. Renal monoclonal immunoglobulin deposition disease: the disease spectrum. J Am Soc Nephrol 2001;12(7):1482–1492

9. Nasr SH, Valeri AM, Cornell LD et al. Renal monoclonal immunoglobulin deposition disease: A report of 64 patients from a single institution. Clin J Am Soc Nephrol 2012;7:231–239

10. Nasr SH, Valeri AM, Cornell LD et al. Fibrillary glomerulonephritis: A report of 66 cases from a single institution. Clin J Am Soc Nephrol 2011;6:775–784

11. Steiner N, Göbel G, Suchecki P et al. Monoclonal gammopathy of renal significance (MGRS) increases the risk for progression to multiple myeloma: an observational study of 2935 MGUS patients. Oncotarget 2017;9(2):2344–2356. doi: 10.18632/oncotarget.23412

12. Kourelis TV, Nasr SH, Dispenzieri A et al. Outcomes of patients with renal monoclonal immunoglobulin deposition disease. Am J Hematol 2016;91(11):1123–1128. doi: 10.1002/ajh.24528

13. Cohen C, Royer B, Javaugue V et al. Bortezomib produces high hematological response rates with prolonged renal survival in monoclonal immunoglobulin deposition disease. *Kidney Int* 2015;88:1135–1143
14. Ziogas DC, Kastritis E, Terpos E, Roussou M et al. Hematologic and renal improvement of monoclonal immunoglobulin deposition disease after treatment with bortezomib-based regimens. *Leuk Lymphoma* 2017;58(8):1832–1839. doi: 10.1080/10428194.2016.1267349
15. Gumber R, Cohen JB, Palmer MB et al. A clone-directed approach may improve diagnosis and treatment of proliferative glomerulonephritis with monoclonal immunoglobulin deposits. *Kidney Int* 2018;94(1):199–205. doi: 10.1016/j.kint.2018.02.020
16. Менделеева ЛП, Вотякова ОМ, Покровская ОС и др. Национальные клинические рекомендации по диагностике и лечению множественной миеломы. *Гематология и трансфузиология* 2016;61(1, Прил.2):1–24. doi: 10.18821/0234-5730-2016-61-1
Mendeleeva LP, Votyakova OM, Pokrovskaya OS et al. National clinical recommendations on diagnosis and treatment of multiple myeloma. *Hematology and Transfusiology. Russian journal (Gematologiya i transfusiologya)* 2016;61(1, Suppl.2): 1–24. (In Russ.) doi: 10.18821/0234-5730-2016-61-1
17. Российские клинические рекомендации по диагностике и лечению лимфопролиферативных заболеваний под руководством проф. И.В. Поддубной, проф. В.Г. Савченко. 2016 г. Режим доступа: http://www.hematology.ru/oncohematology/standarts/clinical_guidelines-draft.pdf
Russian clinical recommendations on diagnostic and treatment of lymphoproliferative disorders under the leadership of prof. I.V. Poddubnaya, prof. B.G. Savchenko. 2016. Available at: http://www.hematology.ru/oncohematology/standarts/clinical_guidelines-draft.pdf
18. Dimopoulos MA, Sonneveld P, Leung N et al. International Myeloma Working Group Recommendations for the Diagnosis and Management of Myeloma-Related Renal Impairment. *J Clin Oncol* 2016;34(13):1544–1557. doi: 10.1200/JCO.2015.65.0044
19. Клинические рекомендации по обследованию и лечению больных хроническим лимфолейкозом (2014). Коллектив авторов под руководством акад. В.Г. Савченко, проф. И.В. Поддубной. Режим доступа: <https://blood.ru/documents/clinical%20guidelines/26.%20klinicheskie-rekomendacii-2014-xll.pdf>
Clinical recommendations on investigation and treatment of patients with chronic lymphocytic leukemia (2014). Group of authors under the leadership of prof. V.G. Savchenko, prof. I.V. Poddubnaya. Available at: <https://blood.ru/documents/clinical%20guidelines/26.%20klinicheskie-rekomendacii-2014-xll.pdf>
20. Swerdlow SH, Campo E, Pileri SA et al. The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. *Blood* 2016;127(20):2375–2390. doi: 10.1182/blood-2016-01-643569
21. Kyle RA. Monoclonal gammopathy of undetermined significance. Natural history in 241 cases. *Am J Med* 1978;64(5):814–826
22. Vardi A, Dagklis A, Scarfò L et al. Immunogenetics shows that not all MBL are equal: the larger the clone, the more similar to CLL. *Blood* 2013;121(22):4521–4528. doi: 10.1182/blood-2012-12-471698
23. Kyle RA, Benson J, Larson D et al. IgM monoclonal gammopathy of undetermined significance and smoldering Waldenström's macroglobulinemia. *Clin Lymphoma Myeloma* 2009;9(1):17–18. doi: 10.3816/CLM.2009.n.002
24. Rajkumar SV, Kyle RA, Buadi FK. Advances in the diagnosis, classification, risk stratification, and management of monoclonal gammopathy of undetermined significance: implications for recategorizing disease entities in the presence of evolving scientific evidence. *Mayo Clin Proc* 2010;85(10):945–948. doi: 10.4065/mcp.2010.0520
25. Merlini G, Stone MJ. Dangerous small B-cell clones. *Blood* 2006;108(8):2520–2530. doi: 10.1182/blood-2006-03-001164
26. Feraud JP, Bridoux F, Dispenzieri A et al. Monoclonal gammopathy of clinical significance: a novel concept with therapeutic implications. *Blood* 2018;132(14):1478–1485. doi: 10.1182/blood-2018-04-839480
27. Gertz MA. Waldenström macroglobulinemia: 2018 update on diagnosis, risk stratification, and management. *Am J Hematol* 2018;1–11. doi: 10.1002/ajh.25292
28. Fish R, Pinney J, Jain P et al. The Incidence of major hemorrhagic complications after renal biopsies in patients with monoclonal gammopathies. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010;5(11):1977–1980. doi: 10.2215/CJN.00650110
29. Matsushita K, van der Velde M, Astor BC et al. Chronic Kidney Disease Prognosis Consortium. Association of estimated glomerular filtration rate and albuminuria with all-cause and cardiovascular mortality in general population cohorts: a collaborative meta-analysis. *Lancet* 2010;375(9731):2073–2081
30. Смирнов АВ, Добронравов ВА, Каюков ИГ. Кардио-ренальный континуум: патогенетические основы превентивной нефрологии. *Нефрология* 2005;9(3):7–15. doi: 10.24884/1561-6274-2005-9-3-7-15
Smirnov AV, Dobronravov VA, Kayukov IG. Cardiorenal continuum, pathogenetical grounds of preventive nephrology. *Nephrology (Saint-Petersburg)* 2005;9(3):7–15. (In Russ.) doi: 10.24884/1561-6274-2005-9-3-7-15
31. Thomas B, Matsushita K, Abate KH et al. Global Cardiovascular and Renal Outcomes of Reduced GFR. *J Am Soc Nephrol* 2017;28(7):2167–2179. doi: 10.1681/ASN.2016050562
32. van der Velde M, Matsushita K, Coresh J et al. Chronic Kidney Disease Prognosis Consortium: Lower estimated glomerular filtration rate and higher albuminuria are associated with all-cause and cardiovascular mortality. A collaborative meta-analysis of high-risk population cohorts. *Kidney Int* 2011;79:1341–1352
33. Hui X, Matsushita K, Sang Y et al. CKD and cardiovascular disease in the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study: Interactions with age, sex, and race. *Am J Kidney Dis* 2013; 62: 691–702
34. Kyle RA, San-Miguel JF, Mateos MV, Rajkumar SV. Monoclonal gammopathy of undetermined significance and smoldering multiple myeloma. *Hematol Oncol Clin North Am* 2014;28(5):775–790. doi: 10.1016/j.hoc.2014.06.005
35. Buxbaum JN, Hurley ME, Chuba J, Spiro T. Amyloidosis of the AL type. Clinical, morphologic and biochemical aspects of the response to therapy with alkylating agents and prednisone. *Am J Med* 1979;67(5):867–878
36. Benson MD. Treatment of AL amyloidosis with melphalan, prednisone, and colchicine. *Arthritis Rheum* 1986;29(5):683–687
37. Vaxman I, Gertz M. Recent Advances in the Diagnosis, Risk Stratification, and Management of Systemic Light-Chain Amyloidosis. *Acta Haematol* 2019;141(2):93–106
38. Zakharova EV, Stolyarevich ES. Chemotherapy for renal AL amyloidosis: treatment results and outcomes in 49 patients from a single center. *Clinical Practice* 2016;13(1):11–18
39. Feraud JP, Bridoux F, Kyle RA et al. How I treat monoclonal gammopathy of renal significance (MGRS). *Blood* 2013;122(22):3583–3590. doi: 10.1182/blood-2013-05-495929

40. Heilman RL, Velosa JA, Holley KE et al. Long-term follow-up and response to chemotherapy in patients with light-chain deposition disease. *Am J Kidney Dis* 1992;20(1):34–41
41. Cohen C, Royer B, Javaugue V et al. Bortezomib produces high hematological response rates with prolonged renal survival in monoclonal immunoglobulin deposition disease. *Kidney Int* 2015; 88: 1135–1143
42. Gavriatopoulou M, Musto P, Caers J et al. European myeloma network recommendations on diagnosis and management of patients with rare plasma cell dyscrasias. *Leukemia* 2018; 32(9):1883–1898. doi: 10.1038/s41375-018-0209-7
43. Ziogas DC, Kastiris E, Terpos E et al. Hematologic and renal improvement of monoclonal immunoglobulin deposition disease after treatment with bortezomib-based regimens. *Leuk Lymphoma* 2017;58(8):1832–1839. doi: 10.1080/10428194.2016.1267349
44. Nasr SH, Markowitz GS, Stokes MB et al. Proliferative glomerulonephritis with monoclonal IgG deposits: a distinct entity mimicking immune-complex glomerulonephritis. *Kidney Int* 2004; 65(1):85–96
45. Nasr SH, Snyder RW, Bhagat G, Markowitz GS. Chronic lymphocytic leukemia and cryoglobulinemic glomerulonephritis. *Kidney Int* 2007;71(2):93
46. Herrera GA, Joseph L, Gu X et al. Renal pathologic spectrum in an autopsy series of patients with plasma cell dyscrasia. *Arch Pathol Lab Med* 2004;128(8):875–879
47. Ciocchi M, Arbelbide J, Musso CG. Monoclonal gammopathy of renal significance (MGRS): the characteristics and significance of a new meta-entity. *Int Urol Nephrol* 2017;49(12):2171–2175. doi: 10.1007/s11255-017-1594-y
48. Kanzaki G, Okabayashi Y, Nagahama K et al. Monoclonal Immunoglobulin Deposition Disease and Related Diseases. *J Nippon Med Sch* 2019;86(1):2–9. doi: 10.1272/jnms.JNMS.2019_86-1
49. Caravaca-Fontán F, Gutiérrez E, Delgado Lillo R, Praga M. Monoclonal gammopathies of renal significance. *Nefrologia* 2017;37(5):465–477. doi: 10.1016/j.nefro.2017.03.012
50. Mehtat Ünlü Ş, Özsan H, Sarioğlu S et al. The Scope of Kidney Affection in Monoclonal Gammopathies at All Levels of Clinical Significance. *Turk J Haematol* 2017;34(4):282–288. doi: 10.4274/tjh.2017.0197
51. Sethi S, Rajkumar SV. Monoclonal gammopathy-associated proliferative glomerulonephritis. *Mayo Clin Proc* 2013; 88(11):1284–1293. doi: 10.1016/j.mayocp.2013.08.002
52. Bridoux F, Leung N, Hutchison CA et al. Diagnosis of monoclonal gammopathy of renal significance. *Kidney Int* 2015; 87(4):698–711. doi: 10.1038/ki.2014.408
53. Режим доступа:
<https://icd.who.int/browse11/l-m/en#/http%3a%2f%2fid.who.int%2fid%2fentity%2f1815409370>
[Available at: <https://icd.who.int/browse11/l-m/en#/http%3a%2f%2fid.who.int%2fid%2fentity%2f1815409370>]
54. Sethi S, Rajkumar SV, D'Agati VD. The Complexity and Heterogeneity of Monoclonal Immunoglobulin-Associated Renal Diseases. *J Am Soc Nephrol* 2018;29(7):1810–1823. doi: 10.1681/ASN.2017121319
55. Larsen CP, Messias NC, Walker PD et al. Membranoproliferative glomerulonephritis with masked monotypic immunoglobulin deposits. *Kidney Int* 2015;88(4):867–873. doi: 10.1038/ki.2015.195
56. Nasr SH, Fidler ME, Said SM. Paraffin Immunofluorescence: A Valuable Ancillary Technique in Renal Pathology. *Kidney Int Rep* 2018;3(6):1260–1266. doi: 10.1016/j.ekir.2018.07.008
57. Messias NC, Walker PD, Larsen CP et al. Paraffin immunofluorescence in the renal pathology laboratory: more than a salvage technique. *Mod Pathol* 2015;28(6):854–860. doi: 10.1038/modpathol.2015.1
58. Alexander MP, Dasari S, Vrana JA et al. Congophilic Fibrillary Glomerulonephritis: A Case Series. *Am J Kidney Dis* 2018; 72(3):325–336. doi: 10.1053/j.ajkd.2018.03.017
59. Nasr SH, Vrana JA, Dasari S et al. DNAJB9 Is a Specific Immunohistochemical Marker for Fibrillary Glomerulonephritis. *Kidney Int Rep* 2017;3(1):56–64. doi: 10.1016/j.ekir.2017.07.017
60. Herrera GA, Sanders PW, Reddy BV. Ultrastructural immunolabeling: a unique diagnostic tool in monoclonal light chain–related renal diseases. *Ultrastruct Pathol* 1994;18:401–416
61. Gu X, Herrera GA. Light-chain-mediated acute tubular interstitial nephritis: a poorly recognized pattern of renal disease in patients with plasma cell dyscrasia. *Arch Pathol Lab Med* 2006; 130(2):165–169
62. Royal V, Quint P, Leblanc M et al. IgD heavy-chain deposition disease: detection by laser microdissection and mass spectrometry. *J Am Soc Nephrol* 2015;26(4):784–790. doi: 10.1681/ASN.2014050481
63. Leung N, Barnidge DR, Hutchison CA et al. Laboratory testing in monoclonal gammopathy of renal significance (MGRS). *Clin Chem Lab Med* 2016;54(6):929–937. doi: 10.1515/ccclm-2015-0994
64. Rosner MH, Edeani A, Yanagita M et al. Paraprotein-related kidney disease: diagnosing and treating monoclonal gammopathy of renal significance. *Clin J Am Soc Nephrol* 2016;11(12): 2280–2287. doi: 10.2215/CJN.02920316
65. Gertz MA. Immunoglobulin light chain amyloidosis: 2016 update on diagnosis, prognosis, and treatment. *Am J Hematol* 2016;91(9):947–956. doi: 10.1002/ajh.24433
66. Pasquali S, Iannuzzella F, Corrandini M et al. A novel option for reducing free light chains in myeloma kidney: Supra-hemodiafiltration with endogenous reinfusion (HFR). *J Nephrol* 2015;28(2):251–254
67. Pendón-Ruiz de Mier MV, Alvarez-Lara MA et al. Effectiveness of haemodiafiltration with ultrafiltrate regeneration in the reduction of light chains in multiple myeloma with renal failure. *Nefrologia* 2013;33(6):788–796
68. Mene P, Giammarioli E, Fofi C et al. Serum free light chains removal by HFR hemodiafiltration in patients with multiple myeloma and acute kidney injury: a case series. *Kidney Blood Press Res* 2018;43(4):1263–1272
69. Sayed RH, Wechalekar AD, Gilbertson JA et al. Natural history and outcome of light chain deposition disease. *Blood* 2015;126(26):2805–2810. doi: 10.1182/blood-2015-07-658872
70. Decourt A, Gondouin B, Delarozziere JC et al. Trends in survival and renal recovery in patients with multiple myeloma or light-chain amyloidosis on chronic dialysis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2016; 11(3):431–441. doi: 10.2215/CJN.06290615
71. Abudayyeh AA, Lahoti A, Salahudeen AK et al. Onconeurology: the need and the emergence of a subspecialty in nephrology. *Kidney Int* 2014;85(5):1002–1004. doi: 10.1038/ki.2014.29
72. Cohen EP, Krzesinski JM, Launay-Vacher V, Sprangers B. Onconeurology: Core Curriculum 2015. *Am J Kidney Dis* 2015;66(5):869–883. doi: 10.1053/j.ajkd.2015.04.042
73. Cosmai L, Porta C, Perazella MA et al. Opening an onconeurology clinic: recommendations and basic requirements. *Nephrol Dial Transplant* 2018;33(9):1503–1510. doi: 10.1093/ndt/gfy188
74. Capasso A, Benigni A, Capitanio U et al. Summary of the International Conference on Onco-Nephrology: an emerging field in medicine. *Kidney Int* 2019; article in press. doi: 10.1016/j.kint.2019.04.043