

# Поражение почек при моноклональной гаммапатии: мультидисциплинарный подход в онкогематологии и нефрологии

А.В. Смирнов<sup>1</sup>, В.А. Добронравов<sup>1</sup>, М.С. Храброва<sup>2</sup>, Б.В. Афанасьев<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Научно-исследовательский институт нефрологии, кафедра пропедевтики внутренних болезней с клиникой ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России; Россия, 197022 Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6–8;

<sup>2</sup>кафедра пропедевтики внутренних болезней с клиникой ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России; Россия, 197022 Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6–8;

<sup>3</sup>Научно-исследовательский институт детской онкологии, гематологии и трансплантологии костного мозга им. Р.М. Горбачевой, кафедра гематологии, трансфузиологии, трансплантологии факультета постдипломного образования ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России; Россия, 197022 Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6–8

**Контакты:** Мария Сергеевна Храброва hrabrovamc@gmail.com

Патогенетическая связь поражения почек и аберрантного клона В-клеточной линии, продуцирующего нефротоксичный моноклональный иммуноглобулин, лежит в основе понятия «моноклональная гаммапатия ренального значения» (МГРЗ). При этом аберрантный клон не достигает критериев, необходимых для начала противоопухолевой терапии по онкогематологическим показаниям. МГРЗ представляет собой новую нозологическую группу в современных нефрологии и онкогематологии, а диагностика и лечение этого состояния требуют мультидисциплинарного подхода. 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 критериев онкогематологических показаний. Основной проблемой МГРЗ в России 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 этого заболевания. В целях преодоления этих ограничений ведущими онкогематологами и нефрологами России от имени профессиональных сообществ в конце 2019 г. был опубликован согласительный документ «Моноклональная гаммапатия ренального значения: консенсус гематологов и нефрологов России по введению нозологии, диагностике и обоснованности клон-ориентированной терапии». Текст консенсуса включает в себя мнение специалистов России в отношении нозологической классификации, диагностики и подходов к терапии МГРЗ и основан на итогах проведенного совместного совещания ведущих онкогематологов и нефрологов страны. Совещание состоялось 15–16 марта 2019 г. в рамках симпозиума «Плазмоклеточные дискразии и лимфолифферативные заболевания: новые подходы к терапии», проведенного в Первом Санкт-Петербургском государственном медицинском университете им. акад. И.П. Павлова. Консенсус онкогематологов и нефрологов призван наметить основные практические пути решения проблемы МГРЗ в России, сформулированные в виде заключительных положений, которые мы приводим здесь в целях ознакомления широкого круга специалистов-гематологов.

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

**Для цитирования:** Смирнов А.В., Добронравов В.А., Храброва М.С., Афанасьев Б.В. Поражение почек при моноклональной гаммапатии: мультидисциплинарный подход в онкогематологии и нефрологии. Онкогематология 2020;15(2):49–60.

DOI: 10.17650/1818-8346-2020-15-2-49-60



## Kidney involvement in monoclonal gammopathies: multidisciplinary approach in oncohematology and nephrology

A. V. Smirnov<sup>1</sup>, V. A. Dobronravov<sup>1</sup>, M. S. Khrabrova<sup>2</sup>, B. V. Afanasyev<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Scientific Research Institute of Nephrology, Department of Propaedeutics of Internal Diseases, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Ministry of Health of Russia; 6–8 L'va Tolstogo St., Saint Petersburg 197022, Russia;

<sup>2</sup>Department of Propaedeutics of Internal Diseases, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Ministry of Health of Russia; 6–8 L'va Tolstogo St., Saint Petersburg 197022, Russia;

<sup>3</sup>Raisa Gorbacheva Memorial Research Institute of Children Oncology, Hematology and Transplantation, Department of Hematology, Transfusiology, Transplantology of Postgraduate Education Faculty, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Ministry of Health of Russia; 6–8 L'va Tolstogo St., Saint Petersburg 197022, Russia

*The pathogenetic relationship of kidney damage and an aberrant clone of the B-cell line producing nephrotoxic monoclonal immunoglobulin underlies the concept of “monoclonal gammopathy of renal significance” (MGRS). Herein the aberrant clone does not reach the criteria necessary for initiating antitumor therapy according to oncohematological indications. MGRS is a new nosology in modern nephrology and oncohematology. 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 determines 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. In order to overcome these limitations, leading oncohematologists and nephrologists of the Russian Federation on behalf of professional communities at the end of 2019 published a conciliation document: “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”. 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 Saint Petersburg State Medical University, Saint Petersburg, Russia. Consensus is intended to define the principal practical steps to resolve the problem of MGRS in Russian Federation that are summarized as final clauses which we present here.*

**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

**For citation:** Smirnov A.V., Dobronravov V.A., Khrabrova M.S., Afanasyev B.V. Kidney involvement in monoclonal gammopathies: multidisciplinary approach in oncohematology and nephrology. *Onkogematologiya = Oncohematology* 2020;15(2):49–60. (In Russ.).

## Введение

В онкогематологической практике хорошо известно такое осложнение множественной миеломы (ММ), как цилиндрическая нефропатия. Развитие острого повреждения почек в этом случае обусловлено массивной интратубулярной обструкцией кристаллами легких цепей (ЛЦ) иммуноглобулинов (ИГ) и отражает наличие «большого» по объему вовлечения костного мозга клона плазматической клетки, закономерно являясь критерием ММ (renal insufficiency) и одним из показаний к терапии [1, 2]. Однако поражение почек при моноклональных гаммапатиях (МГ) не ограничивается только цилиндрической нефропатией и имеет в своей основе разнообразные варианты воздействия парапротеина на почечную паренхиму. Более того, клон В-клеточной линии дифференцировки, продуцирующий патологический ИГ/ЛЦ и приводящий к ренальному повреждению, может иметь «небольшую» массу и соответствовать МГ неопределенного значения или моноклональному В-клеточному лимфоцитозу. При таких, с точки зрения онкогематолога, «субклинических» состояниях aberrantный клон также вырабатывает моноклональный белок, который способен оказывать патологическое воздействие на органы и ткани, в том числе на почку, приводя к развитию необратимых изменений почечной паренхимы и, соответственно, прогрессирующей дисфункции органа [3]. В такой ситуации МГ перестает иметь неопределенное значение,

которое теперь определяется патогенетической связью клона и ренального поражения продуцируемым им моноклональным белком и почечным прогнозом. Понимание этой патогенетической связи между поражением почек и парапротеином, продуцируемым «небольшим» клоном, лежит в основе понятия МГ ренального значения (МГРЗ) — новой нозологической группы в нефрологии и онкогематологии.

Концепция МГРЗ была предложена Международной группой по изучению поражения почек и моноклональной гаммапатии (International Kidney and Monoclonal Gammopathy Research group) [4, 5] и 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 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 критерияльных онкогематологических показаний [6].

В настоящее время в России существует ряд ограничений в отношении назначения своевременного

лечения при МГРЗ, что связано прежде всего с недостаточной осведомленностью как специалистов, так и представителей управления здравоохранением с данной нозологией и отсутствием необходимых положений, регулирующих применение определенных методов диагностики и терапии. Клон-ориентированное лечение доступно главным образом в случаях, когда выраженность клональной пролиферации соответствует онкогематологическим критериям начала лечения [7]. Подобный подход является неверным при МГРЗ, когда «небольшой» клон опасен и угрожает жизни [8–12], а своевременная терапия приводит к значимому улучшению прогноза [13–16].

В связи со сложившейся ситуацией в отношении группы нозологий, объединенных термином МГРЗ, и существующими ограничениями в ведении таких пациентов инициативная группа, включившая ведущих специалистов-онкогематологов и специалистов-нефрологов России, провела межцентровой анализ данных, накопленных ведущими гематологическими и нефрологическими клиниками страны и касающихся клинической манифестации, морфологических проявлений, подходов к терапии и исходов при МГРЗ [17–20]. Итогом этой работы стало создание согласительного документа «Моноклональная гаммапатия ренального значения: консенсус гематологов и нефрологов России по введению нозологии, диагностике и обоснованности клон-ориентированной терапии» [21]. Консенсус преследует цель привлечь внимание специалистов и органов управления здравоохранением России к междисциплинарной проблеме МГРЗ и наметить пути ее решения. Текст документа создан Рабочей группой — ведущими специалистами в данной области — от имени профессиональных сообществ России. Приводим заключительные положения консенсуса и краткие комментарии.

### Положение консенсуса 1

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

### Комментарий

При МГ клиническая манифестация может быть обусловлена как увеличением опухолевой массы, так и патологическим воздействием ИГ (рис. 1). Увеличение массы опухоли приводит к поражению органов в виде симптомов CRAB (C — hypercalcemia; R — renal insufficiency; A — anemia; B — bone lesions) при ММ; к лимфоаденопатии, гепатоспленомегалии, признакам неопластического подавления кроветворения и др. при хроническом лимфолейкозе и макроглобулинемии

Вальденстрема. Появление таких симптомов служит показанием к лечению. Другая часть клинического спектра МГ обусловлена эффектами моноклонального ИГ 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. [3], предполагает клинически доминирующие органые поражения и ухудшение прогноза, вызванные патологическими эффектами парапротеина, но не прогрессией опухоли как таковой. Для описания подобных случаев недавно предложен термин «моноклональная гаммапатия клинического значения» [22]. 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 [18]. Вместе с тем, в отличие от случаев МГ неопределенного значения, продуцируемый М-протеин при МГРЗ обладает нефротоксичностью и приводит к клинически значимому повреждению почек, а также других органов. 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.

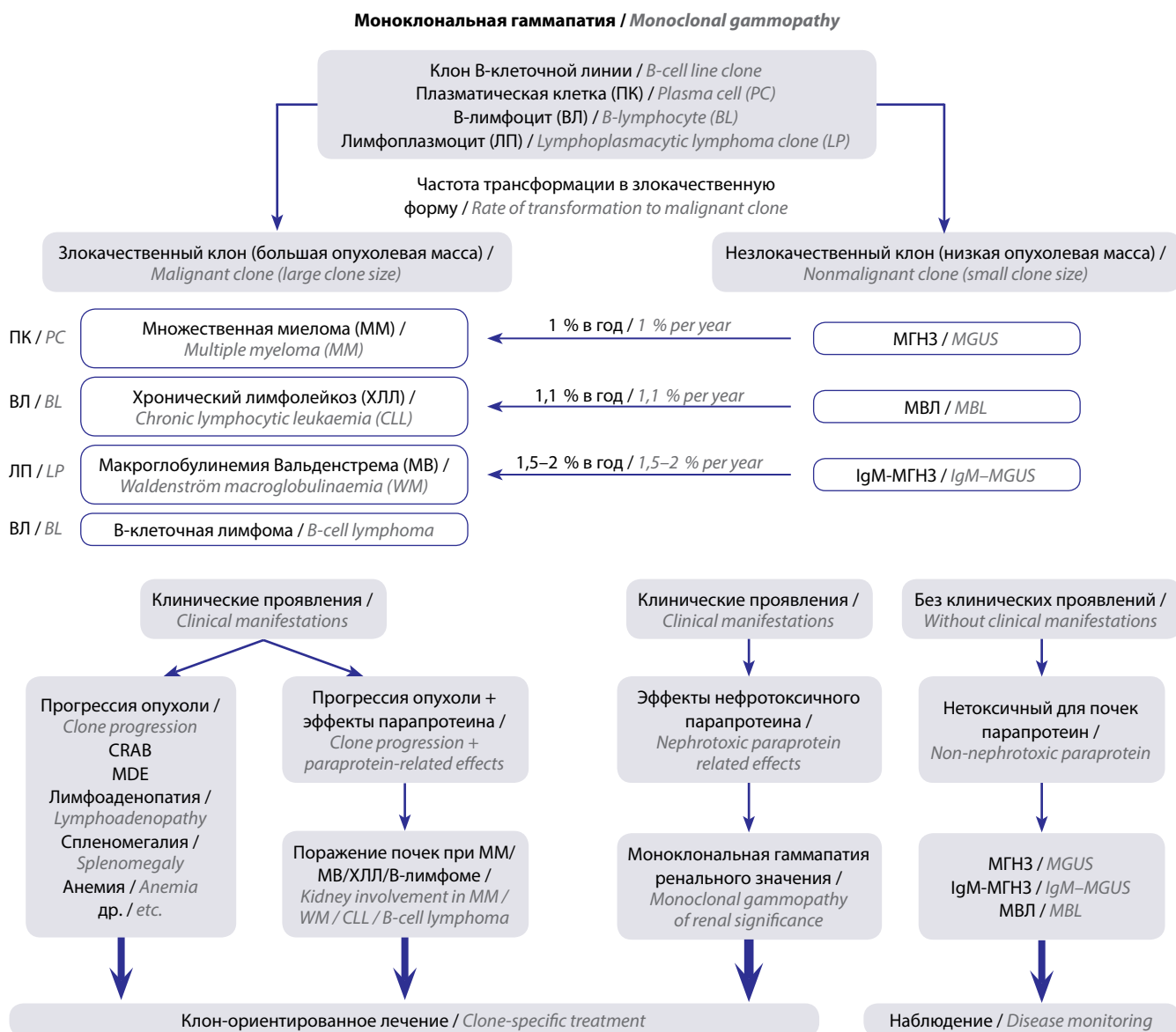
Согласно консенсусу Международной группы по изучению поражения почек и моноклональной гаммапатии 2019 г. [5] понятие МГРЗ было расширено по сравнению с консенсусом 2012 г. [4]. В группу МГРЗ были дополнительно включены такие В-клеточные/плазмноклеточные пролиферации, как тлеющая ММ, тлеющая макроглобулинемия Вальденстрема, моноклональный В-клеточный лимфоцитоз, а также ХЛЛ и лимфомы низкой степени злокачественности (лимфома маргинальной зоны, мантийноклеточная лимфома, MALT-лимфома), — состояния, при которых клон продуцирует нефротоксичный ИГ, но при этом не требует терапии по онкогематологическим показаниям.

### Положение консенсуса 2

Моноклональная гаммапатия ренального значения — 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 уменьшению продолжительности жизни.

### Положение консенсуса 3

С учетом крайне неблагоприятного прогноза в отношении функции почек и жизни МГРЗ должна быть



**Рис. 1.** Клинические варианты моноклональных гаммапатий. CRAB – критерии поражения органов, обусловленные плазмоклеточной пролиферацией при множественной миеломе; MDE – события, определяющие миелому; МГНЗ – моноклональная гаммапатия неопределенного значения; МВЛ – моноклональный В-клеточный лимфоцитоз

**Fig. 1.** Clinical variants of monoclonal gammopathies. CRAB – hypercalcemia, renal insufficiency, anemia, bone lesions; MDE – myeloma defined events; MGUS – monoclonal gammopathy of undetermined significance; MBL – monoclonal B-cell lymphocytosis

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. 1).

#### Комментарий

Механизмы воздействия парапротеина на почечную ткань и структуры организма крайне разнообразны и пока окончательно не выяснены [22–24]. 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 накапливаться 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 [5, 24, 25]. Отсюда происходит и разнообразие клинических проявлений МГРЗ, которое может заключаться



Таблица 1. Перечень нозологий для включения в группу моноклональной гаммапатии ренального значения

Table 1. Nosologies for inclusion in monoclonal gammopathy of renal significance group

AL-амилоидоз AL-amyloidosis	Тромботическая микроангиопатия, ассоциированная с моноклональной гаммапатией Thrombotic microangiopathy associated with monoclonal gammopathy
АН-амилоидоз AN-amyloidosis	Криоглобулинемический гломерулонефрит в рамках криоглобулинемии I или II типов Cryoglobulinaemic glomerulonephritis type I and type II
Болезнь отложения легких цепей иммуноглобулинов Light chain deposition disease	Проксимальная тубулопатия, ассоциированная с легкими цепями Light-chain proximal tubulopathy
Болезнь отложения тяжелых цепей иммуноглобулинов Heavy chain deposition disease	Кристаллический гистиоцитоз Crystal storing histiocytosis
Болезнь отложения тяжелых и легких цепей иммуноглобулинов Light and heavy chain deposition disease	Тубулоинтерстициальный нефрит, ассоциированный с моноклональной гаммапатией Tubular and interstitial nephritis associated with monoclonal gammopathy
Пролиферативный гломерулонефрит с отложением моноклональных иммуноглобулинов Proliferative glomerulonephritis with monoclonal immunoglobulin deposits	(Крио)кристалглобулинемический гломерулонефрит (Cryo)crystalglobulin glomerulonephritis
Иммунотактоидный гломерулонефрит Immunotactoid glomerulonephritis	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 Other types of glomerulopathies which are evidently related to monoclonal gammopathy including anti-GBM-glomerulonephritis associated with monoclonal gammopathy and membranous nephropathy associated with monoclonal gammopathy
Моноклональный фибриллярный гломерулонефрит Monoclonal fibrillary glomerulonephritis	
Кристаллическая подоцитопатия, ассоциированная с моноклональной гаммапатией Crystalline podocytopathy associated with monoclonal gammopathy	
С3-гломерулопатия, ассоциированная с моноклональной гаммапатией C3-glomerulopathy associated with monoclonal gammopathy	

**Примечание.** Анти-ГБМ-нефрит — гломерулонефрит, вызванный антителами к гломерулярной базальной мембране.

**Note.** Anti-GBM-glomerulonephritis — glomerulonephritis associated with anti-glomerular basement membrane antibodies.

в любом синдроме поражения почечной паренхимы или их комбинации (рис. 2). В связи с тем что клон плазматической клетки 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.).

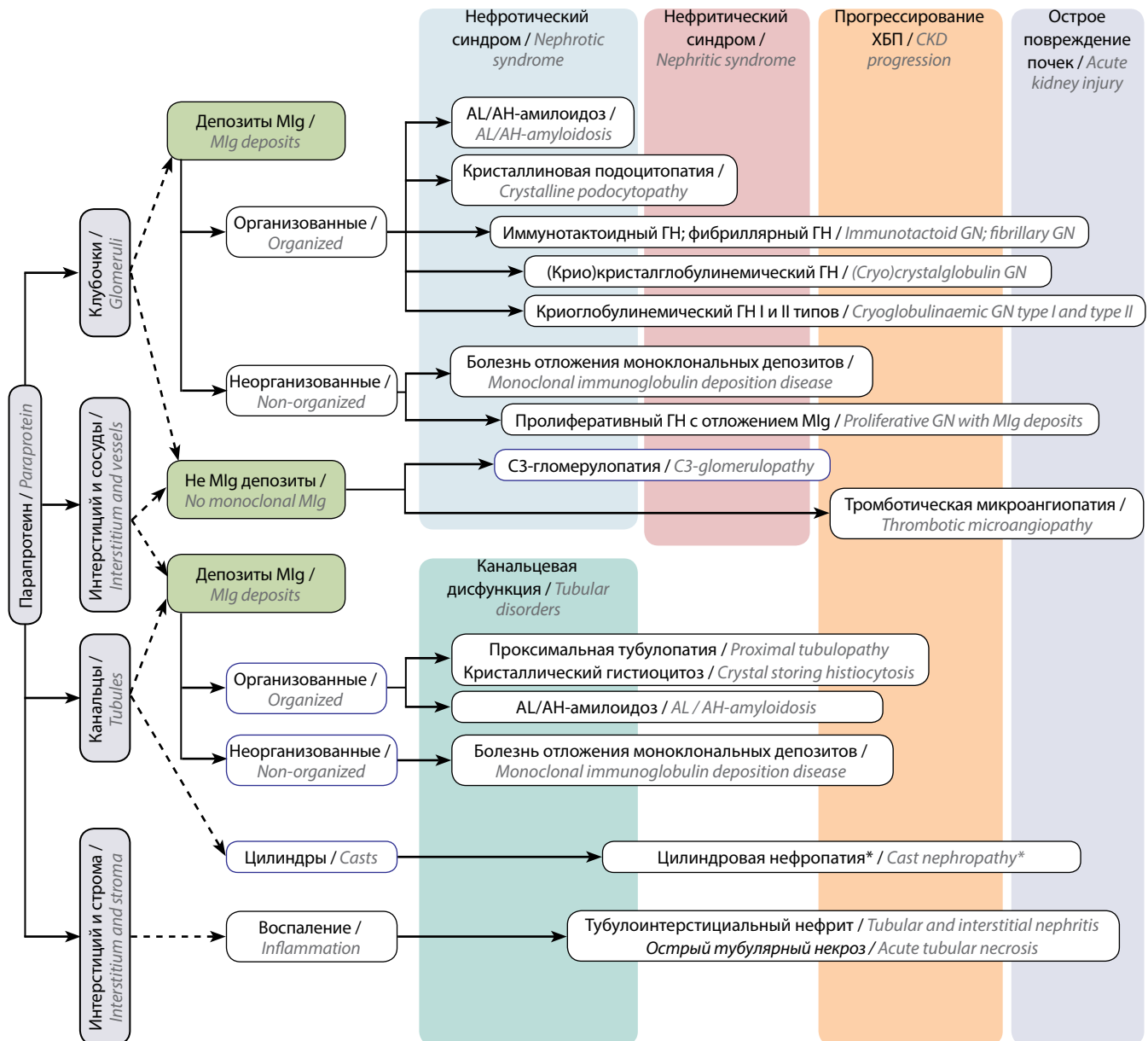
Прогноз при МГРЗ нельзя считать благоприятным, поскольку клон за счет эффектов парапротеина неуклонно ведет к прогрессированию дисфункции почек и в итоге к гибели органа (терминальной стадии хронической болезни почек). Медико-экономическое значение хронической болезни почек определяется резким увеличением рисков нефатальных и фатальных событий, инвалидизацией больных, а также значительными расходами на проведение диализа [26, 27]. Почечный прогноз при МГРЗ сопоставим с таковым при ММ с поражением почек и значительно хуже, чем при других вариантах нефропатий (рис. 3). Кроме этого, при наличии МГРЗ риск прогрессии клона в злокачественный выше, а значит, хуже прогноз в от-

ношении продолжительности жизни. Так, риск трансформации клона в злокачественную форму при МГРЗ в 3,3 раза выше и в течение первого года составляет 10 % [12], что сопоставимо с частотой прогрессирования тлеющей ММ в симптоматическую [28].

Вышеизложенное является основанием: 1) для признания МГРЗ как отдельной нозологической группы в структуре МГ, в том числе на уровне управления органами здравоохранения России; 2) включения МГРЗ в реестр жизнеугрожающих и хронических прогрессирующих (орфанных) заболеваний, приводящих к сокращению продолжительности жизни пациентов или их инвалидности наряду с ММ и другими онкогематологическими патологиями, в том числе в целях повышения обеспеченности таких пациентов эффективными методами лечения. Нозологии, которые входят в группу МГРЗ, представлены в табл. 1.

#### Положение Консенсуса 4

При МГРЗ диагностика клональной пролиферации требует выполнения иммунофенотипических и молекулярных исследований, направленных на обнаружение «небольшого» клона, включая выявление парапротеина в крови и моче с использованием иммунофиксации и оп-



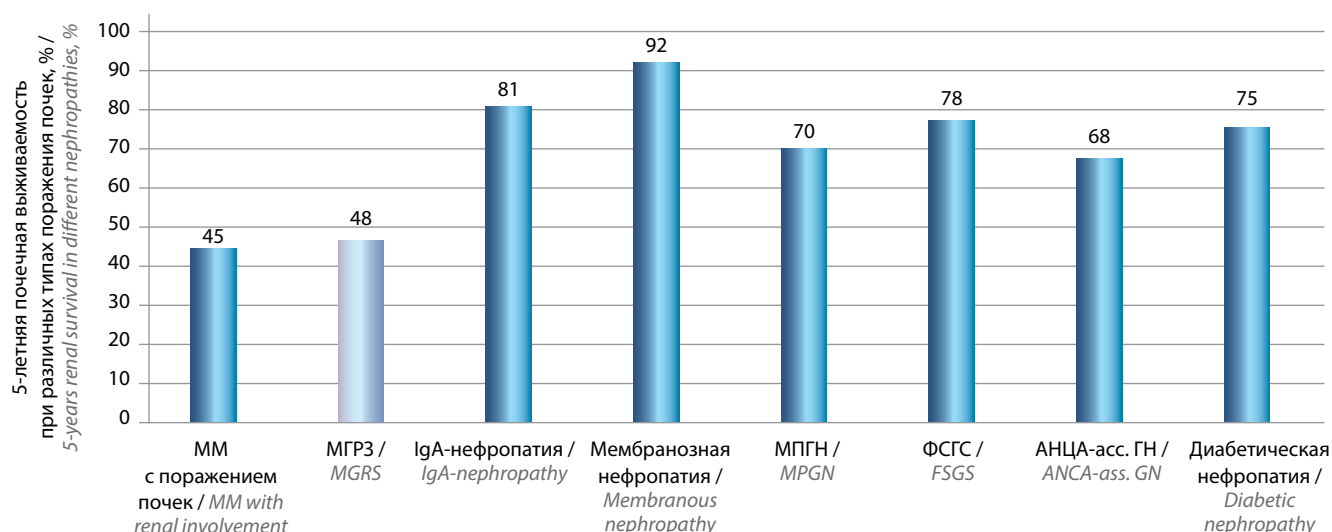
**Рис. 2.** Патоморфологические варианты поражения почек, обусловленные парапротеином, и их клиническая манифестация. К вариантам повреждения почек, связь которых с моноклональной гаммапатией пока не имеет достаточной доказательной базы, относят ГН, ассоциированный с антителами к гломерулярной базальной мембране; мембранозную нефропатию, в том числе ассоциированную с антителами к рецептору фосфолипазы A2; IgA-нефропатию при болезни Шенляйна–Геноха, ассоциированную с моноклональным IgA [5]. \*Цилиндровая нефропатия в основном возникает при избыточной продукции легких цепей при множественной миеломе, не относится к моноклональной гаммапатии ренального значения. Mlg – моноклональный иммуноглобулин; ГН – гломерулонефрит; ХБП – хроническая болезнь почек

**Fig. 2.** Morphological types of kidney injury associated with paraprotein and its clinical manifestation. The miscellaneous types of kidney injury that could be pathologically related to paraprotein include glomerulonephritis associated with anti-glomerular basement membrane antibodies, membranous nephropathy including associated with antibodies to phospholipase A2 receptor, IgA-nephropathy in Henoch-Schönlein purpura, associated with monoclonal IgA [5]. \*Cast nephropathy usually appears in excess production of light chains in multiple myeloma that's why is not related to monoclonal gammopathy of renal significance. Mlg – monoclonal immunoglobulin; GN – glomerulonephritis; CKD – chronic kidney disease

ределения свободных ЛЦ 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 России, так как являются основой не только для первичной гематологической диагностики, но и для оценки эффективности лечения и прогрессирования заболевания.

### Комментарий

Моноклональная гаммапатия ренального значения – проблема, находящаяся на стыке 2 специальностей – гематологии и нефрологии, для решения которой требуется мультидисциплинарный подход. Роль онкогематолога заключается в определении клональности, а нефролога – в установлении специфичности поражения почек, обусловленного воздействием про-



**Рис. 3.** Почечный прогноз при множественной миеломе (ММ) с поражением почек, моноклональной гаммапатии ренального значения (МГРЗ) и других нефропатиях (по данным НИИ нефрологии); МПГН — мембранопролиферативный гломерулонефрит; ФСГС — фокально-сегментарный гломерулосклероз; АНЦА-асс. ГН — гломерулонефрит, ассоциированный с антителами к цитоплазме нейтрофилов

**Fig. 3.** Renal prognosis in multiple myeloma (MM) with renal impairment, monoclonal gammopathy of renal significance (MGRS) and other nephropathies (based on the data of Research Institute of Nephrology). MPGN — membranoproliferative glomerulonephritis; FSGS — focal segmental glomerulosclerosis; ANCA-ass. GN — glomerulonephritis associated with anti-neutrophil cytoplasmic autoantibodies

дуцируемого клоном моноклонального белка. В связи с этим диагностика включает гематологические и нефрологические методы исследования [5, 25]. Цель гематологического обследования — 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 [1, 7, 29–31]. 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 прогрессирования заболевания, в связи с чем должны быть доступны в первую очередь в специализированных онкогематологических центрах.

#### Положение консенсуса 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 светоптический, иммуноморфологический, ультраструктурный методы. 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.

#### Комментарий

С учетом существенного разнообразия вариантов поражения почек МГРЗ очевидно, что ключевым этапом диагностики этого состояния является морфологическое исследование почечной ткани [32]. Результат гистологического исследования и клиничко-морфологический анализ раскрывают особенности МГРЗ в каждом конкретном случае, а также несут крайне важную для нефролога информацию в отношении почечного прогноза. В целях полноценной диагностики МГРЗ морфологическое исследование почечной ткани должно включать: 1) светоптическое исследование с применением окрасок (гематоксилин/эозин, ШИК-реакция, серебрение по Джонсу, Конго-рот, трихромальная окраска по Массону, окраска на эластические волокна); 2) иммуноморфологическое исследование; 3) ультраструктурное исследование. Иммуноморфологический анализ включает иммунофлуоресценцию или иммуногистохимию (ИГХ), позволяющие выявить в почечной паренхиме депозиты молекул моноклонального ИГ (панель антител к IgA, IgM, IgG различных классов, IgD, kappa, lambda, C3, C1q). В ряде случаев иммуноморфологические методы должны быть дополнены энзимным демаскированием эпитопов антигенов моноклонального ИГ, что позволяет более эффективно диагностировать МГРЗ, когда рутинные исследования не дают результата (ИГХ и иммунофлуоресценция) [33–35]. В целях

дифференциальной диагностики фибриллярного гломерулонефрита, депозиты при котором могут обладать конгофильностью, применяют ИГХ-исследование на DNAJB9 — белок семейства шаперонов, крайне специфичный для этого типа гломерулонефрита [36, 37]. Ультроструктурное исследование (электронная микроскопия) 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 в целях детекции моноклонального белка исследование может быть дополнено ультроструктурным ИГХ-исследованием с мечеными наночастицами золота [38, 39].

На завершающих этапах морфологической дифференциальной диагностики МГРЗ в рамках omics-технологий и, в частности, протеомики в некоторых зарубежных центрах применяют лазерную микродиссекцию с последующим разделением белковых компонентов почечной ткани методом капиллярного электрофореза и идентификацией молекулярного состава с помощью MALDI-TOF (матрично-активированная лазерная десорбция/ионизация с времяпролетным анализом и визуализирующей масс-спектрометрией) [32, 40, 41].

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.

#### Положение консенсуса 6

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

#### Комментарий

В рамках реализации мультидисциплинарного подхода задачей гематолога является верификация клональности. Необходимость участия нефролога и почечного патолога 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, позволяющих гематологу, нефрологу и почечному патологу прийти к общему заключению о наличии патогенетической связи поражения почек и моноклональной пролиферации.

#### Положение консенсуса 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.

#### Комментарий

Неблагоприятное прогностическое значение МГРЗ делает очевидным необходимость лечения такого «неоопасного», с формальной точки зрения классической онкогематологии, клонального процесса [5]. 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 [42–47]. Такая же лечебная стратегия должна быть применена и при неамилоидных формах поражения почек, ассоциированных с МГ [6, 13–15, 48–50]. Терапевтическое воздействие, направленное на подавление клона, оказалось эффективным в отношении как почечных исходов, так и общей выживаемости [8, 10, 13–15].

Безусловно, лечение МГРЗ требует мультидисциплинарного подхода. Роль онкогематолога заключается в принятии решения о характере клон-ориентированной терапии, которая должна включать известные препараты и схемы химиотерапии, применяемые при ММ, В-лимфоме, ХЛЛ и макроглобулинемии Вальденстрема [1, 2, 7, 29–31, 46–48, 50–52]. Кратко современные подходы к этиотропной терапии МГРЗ отражены в табл. 2. Цель лечения — снижение продукции патогенных ЛЦ/ИГ, уменьшение отложения парапротеина в органах и тканях, предупреждение дальнейшего прогрессирования их дисфункции, а также предотвращение трансформации клона в злокачественную форму [12]. Помимо химиотерапии в качестве опции лечения МГРЗ при наличии соответствующих показаний должна рассматриваться высокодозная полихимиотерапия с поддержкой аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток (аутоТГСК), эффективность которой в целях консолидации гематологического ответа описана в ряде работ [53–55].

В задачи комплексного нефрологического сопровождения терапии входят разнообразные мероприятия: 1) коррекция доз препаратов с учетом их



**Таблица 2.** Препараты и методы, применяемые для лечения клональной пролиферации В-клеточной линии [7]

Table 2. Medications and approaches for treatment in B-cell line clonal proliferation [7]

Цитостатики (циклофосфамид, бендамустин, хлорамбуцил, флударабин, доксорубицин, винкристин, мелфалан и др.) Cytostatic agents (cyclophosphamide, bendamustine, chlorambucil, fludarabine, doxorubicin, vincristine, melphalan etc.)
Кортикостероиды (дексаметазон, преднизолон) Corticosteroids (dexamethasone, prednisolone)
Ингибиторы протеасом (бортезомиб, карфилзомиб др.) Proteasome inhibitors (bortezomib, carfilzomib etc.)
Моноклональные антитела (анти-CD20 — ритуксимаб, обинутумаб, офатумаб; анти-CD38 — даратумаб и др.) Monoclonal antibodies (anti-CD20 — rituximab, obinutuzumab, ofatumumab; anti-CD38 — daratumumab etc.)
Ингибиторы тирозинкиназы Брутона (ибрутиниб) Bruton's tyrosine kinase inhibitors (ibrutinib)
Иммуномодуляторы (леналидомид, помалидомид и др.) Immunomodulatory drugs (lenalidomide, pomalidomide etc.)
Высокодозная полихимиотерапия с последующей аутоаутологичной трансплантацией стволовых гемопоэтических клеток крови High-dose chemotherapy with subsequent autologous stem cell transplantation

потенциальной нефротоксичности; 2) профилактика и лечение острого повреждения почек; 3) воздействие на специфические патогенетические механизмы повреждения почек (лечение тромботической микроангиопатии, иммунокомплексного повреждения органа, увеличение клиренса депозитов ИГ); 4) оценка функций почек в динамике и коррекции их нарушений; 5) оценка почечного ответа; 6) применение методов экстракорпоральной элиминации ЛЦ. К последним относятся методы заместительной почечной терапии, например гемодиализ/гемодиализация с применением мембран «высокой отсечки» (high cut-off membrane), а также SUPRA-HFR (haemodiafiltration with ultrafiltrate regeneration by adsorption on resin). Эти методы позволяют удалить свободные ЛЦ из организма и снизить их токсическое действие на ткани и органы, способствуя повышению эффективности лечения [56–58]. Применение вышеописанных методов лечения требует наличия соответствующего опыта у специалистов обеих специальностей и их высокой квалификации.

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

#### Положение консенсуса 8

Группу онкогематологических болезней, объединенных термином МГРЗ, необходимо включить в перечень патологий, требующих назначения дорогостоя-

щих химиотерапевтических препаратов. Пациенты должны получать лечение в рамках канала финансирования «высокие технологии».

#### Положение консенсуса 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.

#### Комментарий

В настоящее время в практической медицине в России МГРЗ не рассматривается как нозология, а таких пациентов формально относят к группе МГ неопределенного значения 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 «О внесении изменений в Федеральный закон «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации») и остаются без возможности получать адекватную характеру и прогнозу заболевания 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 заболевания и недооценкой ее клинико-прогностического значения, губительна для больных [59]. Пациенты с данной патологией должны быть обеспечены необходимыми препаратами и возможностью проведения лечения в рамках финансирования по каналу высоких технологий, включая аутоТГСК.

#### Положение консенсуса 10

В целях успешной диагностики, своевременного эффективного лечения МГРЗ и долгосрочного наблюдения за пациентами с данной патологией целесообразно открытие специализированных отделений/центров онкогематологии в учреждениях, имеющих соответствующие ресурсы для диагностики и лечения и квалифицированные врачебные кадры с соответствующим опытом в онкогематологии и нефрологии.

#### Комментарий

Патология почек, ассоциированная с МГ, стоит на стыке 2 специальностей — гематологии и нефрологии.

Понимание крайней актуальности этой проблемы в мире привело к возникновению новой узкоспециализированной области — онконефрологии [60, 61]. Очевидно, что диагностика МГРЗ, наблюдение и лечение таких пациентов должно осуществляться в специализированном онконефрологическом центре. Опыт создания и работы таких центров реализован за рубежом [62]. Создание онконефрологического центра в России 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 методами. 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 аллотрансплантатом и т.д. [63].

### Положение консенсуса 11

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

### Заключение

Моноклональная гаммапатия ренального значения — не самостоятельное заболевание почек, не «хронический гломерулонефрит», а состояние, при котором поражение почек вторично по отношению к клональной В-клеточной пролиферации. Иными словами, МГРЗ — предопухолевое заболевание в сочетании с хронической болезнью почек, которое требует незамедлительного начала лечения. Последнее, однако, невозможно для пациентов в России в связи с отсутствием диагноза МГРЗ в перечне нозологий, а значит, с 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 России ряд предложений, реализация которых позволит существенно улучшить ситуацию в диагностике и лечении этой категории больных.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Dimopoulos M.A., 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):1544–57. DOI: 10.1200/JCO.2015.65.0044.
- Менделеева Л.П., Вотякова О.М., Покровская О.С. и др. Национальные клинические рекомендации по диагностике и лечению множественной миеломы. *Гематология и трансфузиология* 2016;61:1–24. DOI: 10.18821/0234-5730-2016-61-1. [Mendeleeva L.P., Votyakova O.M., Pokrovskaya O.S. et al. National clinical recommendations on diagnosis and treatment of multiple myeloma. *Gematologiya i transfusiologiya = Hematology and Transfusiology* 2016;61(1, Suppl.2):1–24. (In Russ.)].
- Merlini G., Stone M.J. Dangerous small B-cell clones. *Blood* 2006;108(8):2520–30. DOI: 10.1182/blood-2006-03-001164.
- Leung N., Bridoux F., Hutchison C.A. et al. Monoclonal gammopathy of renal significance: when MGUS is no longer undetermined or insignificant. *Blood* 2012;120(22):4292–5. DOI: 10.1182/blood-2012-07-445304.
- 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.
- Rovin B.H., Caster D.J., Cattran D.C. et al. Management and treatment of glomerular diseases (part 2): conclusions from a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Controversies Conference. *Kidney Int* 2019;(95):281–95. DOI: 10.1016/j.kint.2018.11.008.
- Российские клинические рекомендации по диагностике и лечению лимфо-пролиферативных заболеваний, 2016. Под ред. И.В. Поддубной, В.Г. Савченко. Доступно по: [http://www.hematology.ru/oncohematology/standarts/clinical\\_guidelines-draft.pdf](http://www.hematology.ru/oncohematology/standarts/clinical_guidelines-draft.pdf). [Russian clinical recommendations on diagnostic and treatment of lymphoproliferative disorders, 2016. Eds.: I.V. Poddubnaya, B.G. Savchenko. Available at: [http://www.hematology.ru/oncohematology/standarts/clinical\\_guidelines-draft.pdf](http://www.hematology.ru/oncohematology/standarts/clinical_guidelines-draft.pdf). (In Russ.)].
- Zand L., Nasr S.H., Gertz M.A. et al. Clinical and prognostic differences among patients with light chain deposition disease, myeloma cast nephropathy and both. *Leuk Lymphoma* 2015;56(12):3357–64. DOI: 10.3109/10428194.2015.
- Lin J., Markowitz G.S., Valeri A.M. et al. Renal monoclonal immunoglobulin deposition disease: the disease spectrum. *J Am Soc Nephrol* 2001;12(7):1482–92. DOI: 10.4084/MJHID.2019.007.
- Nasr S.H., Valeri A.M., Cornell L.D. et al. Renal monoclonal immunoglobulin deposition disease: a report of 64 patients from a single institution. *Clin J Am Soc Nephrol* 2012;7:231–9. DOI: 10.2215/CJN.08640811.
- Nasr S.H., Valeri A.M., Cornell L.D. et al. Fibrillary glomerulonephritis: a report of 66 cases from a single institution. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011;6:775–84. DOI: 10.2215/CJN.08300910.
- Steiner N., Göbel G., Suchecki P. et al. Monoclonal gammopathy of renal significance (MGUS) increases the risk for progression to multiple myeloma: an observational study of 2935 MGUS patients. *Oncotarget* 2017;9(2):2344–56. DOI: 10.18632/oncotarget.23412.
- Kourelis T.V., Nasr S.H., Dispenzieri A. et al. Outcomes of patients with renal monoclonal immunoglobulin deposition disease. *Am J Hematol* 2016;91(11):1123–8. DOI: 10.1002/ajh.24528.
- 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;88:1135–43. DOI: 10.1038/ki.2015.201.

15. Ziogas D.C., Kastritis 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):1832–9. DOI: 10.1080/10428194.2016.1267349.
16. Gumber R., Cohen J.B., Palmer M.B. 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.
17. Козловская Л.В., Рамеев В.В., Когарко И.Н. и др. Поражения почек, ассоциированные с моноклональной гаммапатией неопределенного значения: клинические формы, механизмы развития, подходы к лечению. *Клиническая медицина* 2016;94(12):892–901. DOI: 10.18821/0023-2149-2016-94-12-892-901. [Kozlovskaya L.V., Rameev V.V., Kogarko I.N. et al. Renal lesions associated with monoclonal gammopathies of undetermined significance: clinical forms, mechanisms of development, approaches to treatment. *Klinicheskaya meditsina = Clinical Medicine* 2016;94(12):892–901. (In Russ.)].
18. Храброва М.С., Добронравов В.А., Смирнов А.В. 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 M.S., Dobronravov V.A., Smirnov A.V. Kidney disease associated with monoclonal gammopathies: single-center study. *Nefrologiya = Nephrology* 2018;22(6):38–46. (In Russ.)].
19. Захарова Е.В., Столяревич Е.С. Особенности нефропатий при лимфо-пролиферативных и плазмоклеточных заболеваниях (опыт одного центра). *Альманах клинической медицины* 2014;(30):3–11. DOI: 10.18786/2072-0505-2014-30-3-11. [Zakharova E.V., Stolyarevich E.S. Kidney damage in lymphoproliferative and plasma cell disorders (one center experience). *Al'manakh klinicheskoy meditsiny = Almanac of Clinical Medicine* 2014;(30):3–11. (In Russ.)].
20. Zakharova E.V., Makarova T.A., Stolyarevich E.S. et al. Monoclonal gammopathy of renal significance: a novel combination of C3 glomerulopathy and light-chain proximal tubulopathy. *J Onco-Nephrol* 2020. DOI: 10.1177/2399369320916467.
21. 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. *Нефрология* 2019;23(6):9–28. DOI: 10.36485/1561-6274-2019-23-6-9-28. [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. *Nefrologiya = Nephrology* 2019;23(6):9–28. (In Russ.)].
22. Femand J.P., Bridoux F., Dispenzieri A. et al. Monoclonal gammopathy of clinical significance: a novel concept with therapeutic implications. *Blood* 2018;132(14):1478–85. DOI: 10.1182/blood-2018-04-839480.
23. Sethi S., Rajkumar S.V. Monoclonal gammopathy-associated proliferative glomerulonephritis. *Mayo Clin Proc* 2013;88(11):1284–93. DOI: 10.1016/j.mayocp.2013.08.002.
24. Zuo C., Zhu Y., Xu G. An update to the pathogenesis for monoclonal gammopathy of renal significance. *Crit Rev Oncol Hematol* 2020;149:102926. DOI: 10.1016/j.critrevonc.2020.102926.
25. Bridoux F., Leung N., Hutchison C.A. et al. Diagnosis of monoclonal gammopathy of renal significance. *Kidney Int* 2015;87(4):698–711. DOI: 10.1038/ki.2014.408.
26. Matsushita K., van der Velde M., Astor B.C. 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 metaanalysis. *Lancet* 2010;375(9731):2073–81. DOI: 10.1016/S0140-6736(10)60674-5.
27. Смирнов А.В., Добронравов В.А., Каюков И.Г. Кардиоренальный континуум: патогенетические основы превентивной нефрологии. *Нефрология* 2005;9(3):7–15. DOI: 10.24884/1561-6274-2005-9-3-7-15. [Smirnov A.V., Dobronravov V.A., Kayukov I.G. Cardiorenal continuum, pathogenetical grounds of preventive nephrology. *Nefrologiya = Nephrology* 2005;9(3):7–15. (In Russ.)].
28. Kyle R.A., San-Miguel J.F., Mateos M.V., Rajkumar S.V. Monoclonal gammopathy of undetermined significance and smoldering multiple myeloma. *Hematol Oncol Clin North Am* 2014;28(5):775–90. DOI: 10.1016/j.hoc.2014.06.005.
29. Клинические рекомендации по обследованию и лечению больных хроническим лимфолейкозом (2014). Коллектив авторов под руководством В.Г. Савченко, И.В. Поддубной. Доступно по: <https://blood.ru/documents/clinical%20guidelines/26.%20klinicheskirekomendacii-2014-xll.pdf>. [Clinical recommendations on investigation and treatment of patients with chronic lymphocytic leukemia(2014). Group of authors under the leadership of V.G. Savchenko, I.V. Poddubnaya. Available at: <https://blood.ru/documents/clinical%20guidelines/26.%20klinicheskirekomendacii-2014-xll.pdf>. (In Russ.)].
30. Swerdlow S.H., Campo E., Pileri S.A. et al. The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. *Blood* 2016;127(20):2375–90. DOI: 10.1182/blood-2016-01-643569.
31. Gertz M.A. Waldenström macroglobulinemia: 2018 update on diagnosis, risk stratification, and management. *Am J Hematol* 2018;1–11. DOI: 10.1002/ajh.25292.
32. Sethi S., Rajkumar S.V., D'Agati V.D. The Complexity and heterogeneity of monoclonal immunoglobulin-associated renal diseases. *J Am Soc Nephrol* 2018;29(7):1810–23. DOI: 10.1681/ASN.2017121319.
33. Larsen C.P., Messias N.C., Walker P.D. et al. Membranoproliferative glomerulonephritis with masked monotypic immunoglobulin deposits. *Kidney Int* 2015;88(4):867–73. DOI: 10.1038/ki.2015.195.
34. Nasr S.H., Fidler M.E., Said S.M. Paraffin immunofluorescence: a valuable ancillary technique in renal pathology. *Kidney Int Rep* 2018;3(6):1260–6. DOI: 10.1016/j.ekir.2018.07.008.
35. Messias N.C., Walker P.D., Larsen C.P. et al. Paraffin immunofluorescence in the renal pathology laboratory: more than a salvage technique. *Mod Pathol* 2015;28(6):854–60. DOI: 10.1038/modpathol.2015.1.
36. Alexander M.P., Dasari S., Vrana J.A. et al. Congophilic fibrillary glomerulonephritis: a case series. *Am J Kidney Dis* 2018;72(3):325–36. DOI: 10.1053/j.ajkd.2018.03.017.
37. Nasr S.H., Vrana J.A., 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.
38. Herrera G.A., Sanders P.W., Reddy B.V. Ultrastructural immunolabeling: a unique diagnostic tool in monoclonal light chain-related renal diseases. *Ultrastruct Pathol* 1994;18:401–16. DOI: 10.3109/01913129409023211.
39. Gu X., Herrera G.A. 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):165–9. DOI: 10.1043/1543-2165(2006)130[165:LATINA]2.0.CO;2.
40. 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):784–90. DOI: 10.1681/ASN.2014050481.

41. Leung N., Barnidge D.R., Hutchison C.A. et al. Laboratory testing in monoclonal gammopathy of renal significance (MGRS). *Clin Chem Lab Med* 2016;54(6):929–37. DOI: 10.1515/ccm-2015-0994.
42. Buxbaum J.N., Hurley M.E., 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):867–78. DOI: 10.1016/0002-9343(79)90747-2.
43. Benson M.D. Treatment of AL amyloidosis with melphalan, prednisone, and colchicine. *Arthritis Rheum* 1986;29(5):683–7. DOI: 10.1002/art.1780290515.
44. 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. DOI: 10.1159/000495455.
45. Zakharova E.V., Stolyarevich E.S. Chemotherapy for renal AL amyloidosis: treatment results and outcomes in 49 patients from a single center. *Clin Practic* 2016;13(1):11–8.
46. Cohen O.C., Wéchalekar A.D. Systemic amyloidosis: moving into the spotlight. *Leukemia* 2020;34(5):1215–28. DOI: 10.1038/s41375-020-0802-4.
47. Gertz M.A. Immunoglobulin light chain amyloidosis: 2020 update on diagnosis, prognosis, and treatment. *Am J Hematol* 2020. DOI: 10.1002/ajh.25819.
48. Fermand J.P., Bridoux F., Kyle R.A. et al. How I treat monoclonal gammopathy of renal significance (MGRS). *Blood* 2013;122(22):3583–90. DOI: 10.1182/blood-2013-05-495929.
49. Heilman R.L., Velosa J.A., Holley K.E. 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. DOI: 10.1016/s0272-6386(12)80314-3.
50. 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):1883–98. DOI: 10.1038/s41375-018-0209-7.
51. Rosner M.H., 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):2280–7. DOI: 10.2215/CJN.02920316.
52. Gertz M.A. Immunoglobulin light chain amyloidosis: 2016 update on diagnosis, prognosis, and treatment. *Am J Hematol* 2016;91(9):947–56. DOI: 10.1002/ajh.24433.
53. Lorenz E.C., Gertz M.A., Fervenza F.C. et al. Long-term outcome of autologous stem cell transplantation in light chain deposition disease. *Nephrol Dial Transplant* 2008;23(6):2052–7. DOI: 10.1093/ndt/gfm918.
54. Yu X.J., Zhang X., Li D.Y. et al. Renal pathologic spectrum and clinical outcome of monoclonal gammopathy of renal significance: a large retrospective case series study from a single institute in China. *Nephrology (Carlton)* 2020;25(3):202–11. DOI: 10.1111/nep.13633.
55. Huang J., Sun C., Su H. et al. Bortezomib-based chemotherapy with autologous stem cell transplantation for monoclonal gammopathy of renal significance: a case report and literature review. *Kidney Blood Press Res* 2019;44(4):858–69. DOI: 10.1159/000501314.
56. 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):251–4. DOI: 10.1007/s40620-014-0130-8.
57. Pendón-Ruiz de Mier M.V., Alvarez-Lara M.A. et al. Effectiveness of haemodiafiltration with ultrafiltrate regeneration in the reduction of light chains in multiple myeloma with renal failure. *Nefrologia* 2013;33(6):788–96. DOI: 10.3265/Nefrologia.pre2013.Sep.12176.
58. 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):1263–72. DOI: 10.1159/000492408.
59. Decourt A., Gondouin B., Delarozziere J.C. 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):431–41. DOI: 10.2215/CJN.06290615.
60. Abudayyeh A.A., Lahoti A., Salahudeen A.K. et al. Onconeurology: the need and the emergence of a subspecialty in nephrology. *Kidney Int* 2014;85(5):1002–4. DOI: 10.1038/ki.2014.29.
61. Cohen E.P., Krzesinski J.M., Launay-Vacher V., Sprangers B. Onco-nephrology: Core Curriculum 2015. *Am J Kidney Dis* 2015;66(5):869–83. DOI: 10.1053/j.ajkd.2015.04.042.
62. Cosmai L., Porta C., Perazella M.A. et al. Opening an onconeurology clinic: recommendations and basic requirements. *Nephrol Dial Transplant* 2018;33(9):1503–10. DOI: 10.1093/ndt/gfy188.
63. Capasso A., Benigni A., Capitanio U. et al. Summary of the International Conference on Onco-Nephrology: an emerging field in medicine. *Kidney Int* 2019;96(3):555–67. DOI: 10.1016/j.kint.2019.04.043.

#### Вклад авторов

А.В. Смирнов, В.А. Добронравов, М.С. Храброва, Б.В. Афанасьев: разработка структуры, написание и согласование текста статьи.

#### Authors' contributions

A.V. Smirnov, V.A. Dobronravov, M.S. Khrabrova, B.V. Afanasyev: development of the structure, writing and coordination of the text of the article.

#### ORCID авторов / ORCID of authors

А.В. Смирнов / A.V. Smirnov: <https://orcid.org/0000-0001-7863-9080>

В.А. Добронравов / V.A. Dobronravov: <https://orcid.org/0000-0002-7179-5520>

М.С. Храброва / M.S. Khrabrova: <https://orcid.org/0000-0002-8141-4488>

Б.В. Афанасьев / B.V. Afanasyev: <https://orcid.org/0000-0002-1235-4530>

#### Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

#### Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Financing. The work was performed without external funding.

Статья поступила: 20.05.2020. Принята к публикации: 08.06.2020.

Article submitted: 20.05.2020. Accepted for publication: 08.06.2020.