

Олигосекреторная моноклональная гаммапатия с поражением почек

Л.В. КОЗЛОВСКАЯ¹, В.В. РАМЕЕВ¹, Т.В. АНДРОСОВА¹, И.Н. КОГАРКО², Б.С. КОГАРКО², Н.Н. МРЫХИН¹, И.Г. РЕХТИНА³

¹ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России, Москва, Россия; ²ФГБУ «Институт химической физики им. Н.Н. Семенова» РАН, Москва, Россия; ³ФГБУ «Гематологический научный центр» Минздрава России, Москва, Россия

Аннотация

Статья посвящена активно изучаемой в мире и последние годы в России так называемой моноклональной гаммапатии неопределенного значения (MGUS). Указаны принципы выделения фенотипов MGUS, критерии оценки риска ее прогрессирования в злокачественную опухоль. Представлены современные данные о возможности участия моноклональных белков в патогенезе некоторых заболеваний неопухоловой природы, в частности поражений почек. Дана их классификация, перечислены методы дифференциальной диагностики, в том числе высокочувствительный метод определения свободных легких цепей (FLC) — Freelite, критерии прогноза, подходы к лечению каждой отдельной формы в зависимости от фенотипа моноклонального белка. Приведены собственные данные о частоте выявления MGUS в многопрофильном стационаре и клиническое наблюдение мембранопролиферативного гломерулонефрита, ассоциированного с MGUS, с обоснованием схемы терапии, содержащей бортезомиб (вилкейд).

Ключевые слова: олигосекреторная моноклональная гаммапатия, моноклональная гаммапатия неопределенного значения, метод Freelite, мембранопролиферативный гломерулонефрит, свободные легкие цепи.

Oligosecretory monoclonal gammopathy with renal involvement

L.V. KOZLOVSKAYA¹, V.V. RAMEEV¹, T.V. ANDROSOVA¹, I.N. KOGARKO², B.S. KOGARKO², N.N. MRYKHIN¹, I.G. REKHTINA³

¹I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia; ²N.N. Semenov Institute of Chemical Physics, Russian Academy of Sciences, Moscow, Russia; ³Hematology Research Center, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia

The article deals with the so-called monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS), which is being actively explored in the world and has been recently investigated in Russia. It indicates the principles of identifying the phenotypes of MGUS and criteria for assessing the risk of its progression to cancer. There is an update on the possible involvement of monoclonal proteins in the pathogenesis of certain non-neoplastic kidney diseases, renal injuries in particular. The paper gives their classification and enumerates differential diagnostic techniques, including the Freelite method, a highly sensitive one to determine free light chains (FLC), prognostic criteria, and approaches to treating each separate form in relation to the phenotype of a monoclonal protein. The authors present their own data on detection rates for MGUS at a multidisciplinary hospital and a clinical case of MGUS-associated membranoproliferative glomerulonephritis, by justifying a treatment regimen containing bortezomib (velcade).

Keywords: oligosecretory monoclonal gammopathy, monoclonal gammopathy of undetermined significance, Freelite method, membranoproliferative glomerulonephritis, free light chains (FLC).

АД — артериальное давление
ГН — гломерулонефрит
МезПГН — мезангиопролиферативный ГН
МКГН — мезангиокапиллярный ГН
ММ — множественная миелома
МПГН — мембранопролиферативный ГН
ПУ — протеинурия
ХБП — хроническая болезнь почек
ЭУ — эритроцитурия

CRAB — гиперкальциемия, почечная недостаточность, анеми и поражения костей
FLC — свободные легкие цепи
MGUS — моноклональная гаммапатия «ренального значения»
MGUS — олигосекреторная моноклональная гаммапатия (моноклональная гаммапатия неопределенного значения)
Wm — макроглобулинемия Вальденстрема

Олигосекреторная моноклональная гаммапатия, чаще обозначаемая в литературе термином «моноклональная гаммапатия неопределенного значения» (MGUS) привлекает в последние годы пристальное внимание исследователей. И не только с гематологической точки зрения как предопухоловое клональное заболевание, предшествующее практически всегда за несколько лет развитию «overt»-плазмноклеточных и В-лимфоцитарных неоплазм. Не менее важно, что MGUS служит причиной поражения органов и тканей неопухоловой природы. Таким образом, появились все основания считать MGUS общетерапевтической, в том числе нефрологической, проблемой.

В 1978 г. R. Kyle и его группа впервые ввели понятие «моноклональная гаммапатия неопределенного значения» на смену термина «доброкачественная гипергаммаглобулинемия» Waldenstrom'a после того, как на основании динамического наблюдения за большим числом пациентов (1384 к 1994 г.) без каких-либо на момент исследования клинических проявлений, но с наличием в сыворотке крови небольшого количества моноклонального белка (М-протеина), отметили среди них более высокий риск развития множественной миеломы (ММ), макроглобулинемии Вальденстрема (Wm), AL-иммуноглобулинового амилоидоза и других ассоциированных заболеваний.

В результате изучения установлено, что MGUS выявляется примерно у 4,2% взрослых людей старше 50 лет и у 5,3% старше 70 лет. Риск прогрессирования в гематологическую В-клеточную опухоль составляет примерно 1% новых случаев в год, а ее распространенность среди населения значительно превышает распространенность ассоциированных неоплазм вместе взятых [1, 2].

Согласно классификации Международной рабочей группы по изучению миеломы (International Myeloma Working Group IMWG, 2014), критериями MGUS считают уровень М-протеина ≤ 3 мг/дл, плазматизацию костного мозга меньше 10% в отсутствие органных поражений — CRAB (гиперкальциемии, почечной недостаточности, анемии и поражения костей), характерных для ММ [3].

Выделяют 2 фенотипа MGUS: около 15—20% относится к лимфоцитарному фенотипу IgM, который может прогрессировать в лимфолиферативные заболевания — Wm, неходжкинскую лимфому и др. Большинство наблюдений MGUS принадлежат к плазмноклеточному не IgM фенотипу (IgG > IgA > свободные легкие цепи (FLC) > IgD > IgE) и могут прогрессировать в ММ и другие ассоциированные плазмноклеточные заболевания, в том числе AL-амилоидоз.

Установлено, что у отдельных пациентов с MGUS она может длительное время оставаться доброкачественной, у 59% через разные сроки наблюдается злокачественная прогрессия в «overt» неоплазмы (ММ и другие лимфо-плазмноклеточные опухоли), причем диагноз MGUS и следующей стадии прогрессии в ММ — вялотекущей миеломы (SMM) базируется на отсутствии конечных органных повреждений — CRAB-критериев.

Новым направлением в изучении проблемы олигосекреторной моноклональной гаммапатии стали ассоциированные с MGUS заболевания неопухоловой природы, которые составляют около 10% общего числа наблюдений MGUS (рис. 1).

В клинике внутренних болезней первыми клиницистами, выявляющими пациентов с MGUS, обычно становятся нефрологи, поэтому скрининг на наличие М-протеина должен входить в алгоритм обследования пациентов с хронической болезнью почек (ХБП). По нашим данным, распространенность MGUS в нефрологическом стационаре (клиника нефрологии, внутренних и профессиональных болезней им. Е.М. Тареева) составила в 2014 г. 3,4% (28 среди 1112 больных), что в 3 раза и более больше, чем в целом в многопрофильной клинике — 0,8% (35 первичных больных среди 4500).

Несмотря на то что М-протеин в сыворотке крови больных традиционно связывали с наличием клонального

интактного иммуноглобулина, который выявлялся при электрофорезе или с помощью иммунофиксации белков сыворотки и мочи, внедрение в клиническую практику нового чувствительного турбидиметрического метода определения в сыворотке крови FLC (метод Freelite) значительно расширило возможность выявления пациентов с наличием М-протеина, который по объему отвечает критериям MGUS.

Так, чувствительность классического метода электрофореза белков только 1 г/л, метода электрофореза с иммунофиксацией 150—500 мг/л, в то время как метода определения в сыворотке крови FLC Freelite составляет менее 1 мг/л. В норме FLC κ составляет 3,3—19,4 мг/л, FLC λ — 5,7—26,3 мг/л, отношение κ/λ — 0,26—1,65.

По результатам проведенного в многопрофильной терапевтической клинике им. Е.М. Тареева исследования среди 35 больных с MGUS, выявленных с помощью метода Freelite в течение 2014 г., примерно 50% оказалось вне чувствительности обычного метода электрофореза и 22% — вне чувствительности метода иммунофиксации (рис. 2).

Ввиду высокой чувствительности исследование на FLC обязательно при мониторинге пациентов с олигосекреторными моноклональными плазмноклеточными и лимфо-плазмноклеточными болезнями [4, 5]. Так, на основании обследования большого числа пациентов установлено, что применение комбинации методов Freelite и иммунофиксации сыворотки и мочи позволяет определить моноклональную секрецию у 96% больных AL-амилоидозом, а также у 100% — ММ и Wm, у 99,5% — SMM, у 78% — болезнью депозиции легких цепей [6, 7]. Кроме того, отмечено, что среди 1399 больных с AL-амилоидозом в клинике Мейо у 42% имелась только FLC-MGUS — моноклональная гаммапатия, представленная легкими цепями, а не моноклональным интактным Ig [8]. Среди 150 наблюдавшихся нами больных с AL-амилоидозом только FLC-MGUS определены более чем у 52%. Приведенные результаты, подтверждая эффективность метода Freelite, указывают на роль именно легких цепей — FLC в генезе ассоциированных нефропатий.

Этот вывод согласуется с данными литературы: в целом у $1/5$ больных с MGUS обнаруживаются только FLC-MGUS [9], их них 23% имеют болезнь почек [5].

В подтверждение токсического влияния FLC на почки приводят ряд аргументов [10]:

- при несекретирующей множественной миеломе поражение почек развивается редко и обычно по не зависящим от Ig причинам [11];
- белок Бенс-Джонса от больных с парапротеинемиями способен при его введении мышам вызывать поражение почек [12];
- лечение, направленное на ответственный плазмноклеточный клон, оказывает положительный эффект, проявляющийся нередко быстрым снижением протеинурии [13];
- после трансплантации почек отмечается высокая частота рецидива нефрита с наличием в трансплантируемой почке моноклональных депозитов [14, 15];
- успешная трансплантация без рецидива возможна у пациентов, достигших полного гематологического ответа до трансплантации [16].

Контактная информация:

Козловская Лидия Владимировна — д.м.н., проф. каф. внутренних, профессиональных болезней и пульмонологии; e-mail: lidia.v.lysenko@gmail.com

Сведения об авторах:

Рамеев Вилен Вильевич — к.м.н., доцент каф. внутренних, профессиональных болезней и пульмонологии

Андросова Татьяна Витальевна — к.м.н., ассистент каф. внутренних, профессиональных болезней и пульмонологии

Когарко Иветта Николаевна — д.м.н., в.н.с. отд. динамики химических и биологических процессов

Когарко Борис Станиславович — д.физ.-мат.н., в.н.с. отд. динамики химических и биологических процессов

Мрыхин Николай Николаевич — врач клинической лабораторной диагностики, клинико-диагностическая лаб. с экспресс-диагностикой УКБ №3

Рехтина Ирина Германовна — д.м.н., в.н.с. отд.-ния полиорганной патологии и гемодиализа

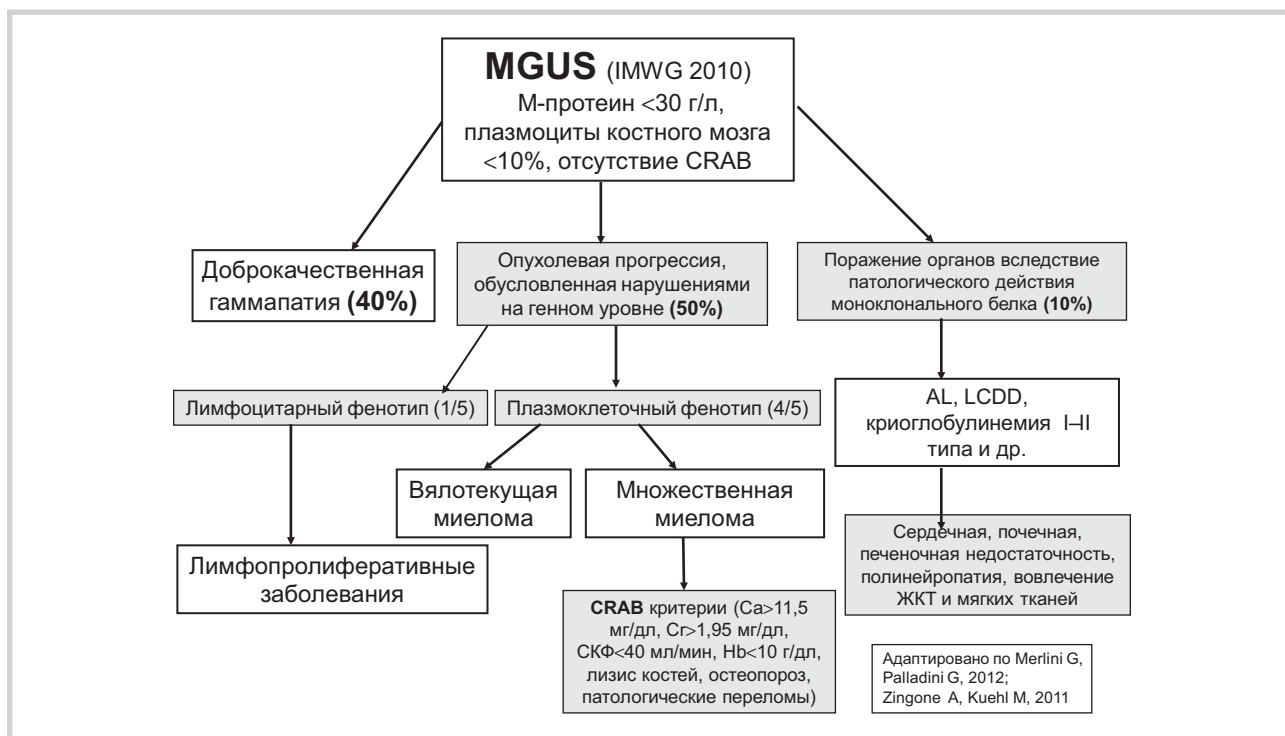


Рис. 1. Клиническое значение MGUS.

LCDD — light-chain deposition disease; СКФ — скорость клубочковой фильтрации; ЖКТ — желудочно-кишечный тракт.

Формы поражения почек, ассоциированные с моноклональной гаммапатией, отличаются большим разнообразием. Среди них различают:

- гломерулопатии с организованными депозитами — фибриллярными (AL-, АН-амилоидозы) и микротубулярными (криоглобулинемии I и II типов), иммунотактоидный гломерулонефрит — ГН (чаще с микротубулярными отложениями моноклонального IgG, причем у 50% этих больных находят лимфому или хронический лимфолейкоз); с неорганизованными депозитами — болезнь отложения моноклональных иммуноглобулинов, чаще легких цепей (LCDD), мембранопрролиферативный ГН — МПГН (мезангиокапиллярный ГН — МКГН) с моноклональными иммуноглобулиновыми депозитами, чаще IgG (IgG 3х), реже IgA и IgM (в том числе при Wm), C₃-гломерулонефрит — C₃ГН, болезнь плотных депозитов;
- тубулопатии с образованием внутрицитоплазматических кристаллов LC без синдромом Фанкони или с ним.

По нашим данным, среди 28 нефрологических больных с MGUS, выявленных в 2014 г., большинство составили больные с AL-амилоидозом и криоглобулинемическим ГН, ассоциированным с хронической инфекцией вирусом гепатита С (соответственно 43 и 20%), но также 32% общего числа больных пришлось на иные варианты ХБП — МПГН (МКГН), мезангиопрролиферативный ГН (МезПГН) и фокально-сегментарный гломерулосклероз.

Установленная распространенность и нозологическое разнообразие поражения почек у больных с MGUS подняли целый ряд вопросов, связанных с терминологией, патогенезом этой особой группы поражения почек и лечением таких больных. Для ее обозначения употребляют разные термины — MGUS с поражением почек, MGUS с почечными последствиями, моноклональная гаммапатия «реналь-

ного значения» — MGRS; последний термин наиболее распространен в мировой медицинской литературе [17].

Введение объединяющего термина MGRS отражает стремление отграничить от MGUS (с его возможным доброкачественным течением) вариант с четко установленной направленностью токсического действия моноклональных белков, продуцируемых малыми В-клеточными клонами на ткань почки. Выделение группы ассоциированных с MGRS поражений почек важно с клинических позиций, поскольку обосновывает необходимость лечения, направленного на ответственный клон клеток и может ассоциироваться с восстановлением функции почек.

Группа «идиопатических» пролиферативных ГН, связанных с MGUS или ассоциированными моноклональными болезнями, широко обсуждается в мире как новая нефрологическая проблема.

Установлено, что MGUS является наиболее частым вариантом моноклональной гаммапатии, с которой может сочетаться МПГН (МКГН). Так, среди больных МПГН (МКГН) после исключения больных системной красной волчанкой, вирусными гепатитами и тех, у кого исследование на моноклональную гаммапатию с помощью метода иммунофиксации не проводилось, у 28 (41,1%) имелся моноклональный протеин в сыворотке крови и моче. При этом депозиты моноклональных белков, идентичных циркулирующим парапротеинам, обнаруживались у 71% (20 из 28) в клубочках почек при иммунофлюоресцентном исследовании. В депозитах выявляли моноклональные IgG, IgM, реже IgA и также моноклональные LC. Наиболее часто моноклональная гаммапатия у этих больных (57%) отвечает критериям MGUS, в других случаях диагностируют хронический лимфолейкоз, Wm, MM, В-клеточные неходжкинские лимфомы [18].

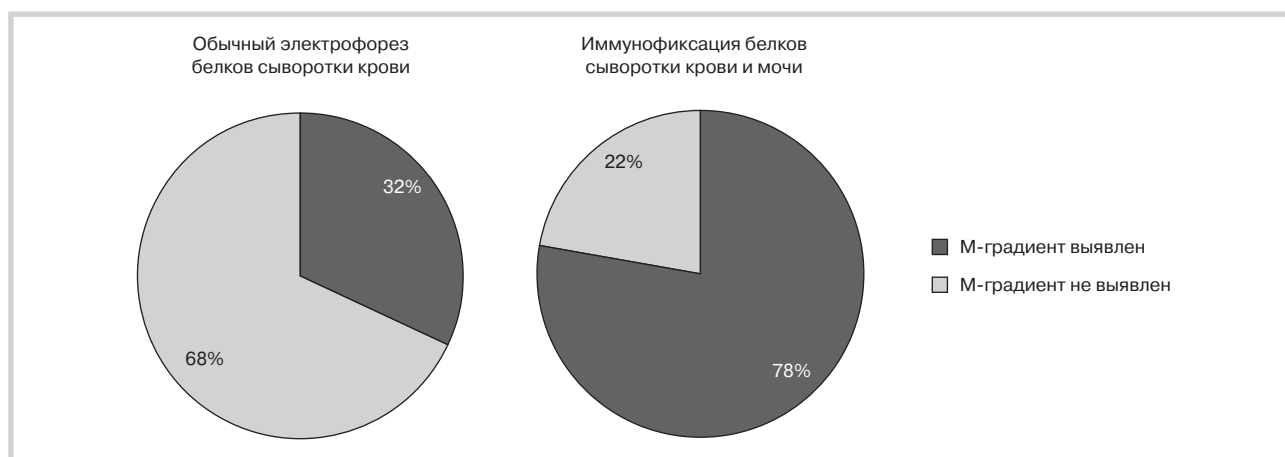


Рис. 2. Чувствительность традиционных методов определения моноклональной гаммапатии у больных MGUS, выявленной методом Freelite ($n=35$; данные клиники им. Е.М. Тареева Первого МГМУ им. И.М. Сеченова; Н.Н. Мрыхин, В.В. Рамеев, А.В. Козловская, 2014).

Считают, что моноклональные гаммапатии могут вести к пролиферативным ГН двумя механизмами: «прямым» и «непрямым». При «прямом» механизме происходит прямое отложение в клубочках моноклональных иммуноглобулинов с активацией классического и терминального пути комплемента, ведущего к развитию воспалительных реакций с привлечением лейкоцитов, активацией резидентных клеток и последующим повреждением. При биопсии почки обнаруживают в мезангии и вдоль капиллярной стенки моноклональный Ig, чаще IgG (IgG₁ — 28,1%, IgG₂ — 6,3%, IgG₃ — 65,6%), с наличием легких цепей либо κ , либо λ (но не обоих), C3 и/или C1q. При этом именно депозиты IgG₃ могут не ассоциироваться с M-протеином в сыворотке при иммунофиксации [19].

При «непрямом» механизме происходит активация/дисрегуляция моноклональными иммуноглобулинами альтернативного пути комплемента посредством ингибирования комплементрегулирующих факторов, причем моноклональные Ig могут действовать как антитела к фактору H и как нефритический фактор C3 [20]. В результате происходит отложение C3- и конечного компонента комплемента в клубочках с развитием C3-ГН и болезни плотных депозитов; в основе, как и при прямом механизме, лежит МПГН (МКГН) [21, 22].

Клиническая картина пролиферативного ГН (МПГН), ассоциированного с моноклональной гаммапатией, характеризуется нефротическим синдромом, почечной недостаточностью, частыми рецидивами после трансплантации почки с потерей трансплантата. Связь с моноклональной гаммапатией необходимо предполагать в любом случае пролиферативного ГН, чаще МПГН (МКГН), но также МезПГН, с популиниями, склерозирующего, при исключении известных причин. Для установления диагноза требуется гистологическое подтверждение с применением иммунофлуоресцентной микроскопии — выявления при прямом механизме в мезангии и вдоль капиллярных стенок моноклональных иммуноглобулиновых депозитов (чаще IgG) с моноклональными легкими цепями κ либо λ , при непрямом механизме — окрашивание на C3 в отсутствие депозитов иммуноглобулинов (Ig).

Дифференциальный диагноз между C3-ГН и болезнью плотных депозитов основывается на электронно-микроско-

пических признаках: болезнь плотных депозитов характеризуется наличием плотных интрамембранных отложений, C3-ГН — мезангиальных, субэндотелиальных интрамембранных и иногда субэпителиальных депозитов [18, 20].

Приводим одно из наших клинических наблюдений МПГН, ассоциированного с MGUS, которое демонстрирует необходимость рассмотрения среди механизмов нефрита влияния нефропатогенных моноклональных иммуноглобулинов, обладающих иммуновоспалительным потенциалом.

Больной Д., 55 лет, поступил в нефрологическое отделение клиники с жалобами на головные боли, повышение артериального давления (АД), отеки голеней. Из анамнеза известно, что в возрасте 23 лет больному выполнена резекция $2/3$ желудка в связи с прободной язвой, в возрасте 52 лет — лапароскопическая простатэктомия по поводу злокачественного новообразования простаты, в последующем уровень простатспецифического антигена оставался в пределах нормы. Через год после операции впервые стал отмечать повышение АД до 140/110 мм рт. ст., в тот же период — эпизод почечной колики с самопроизвольным отхождением камня. Протеинурия (ПУ) составляла 0,38 г/л, эритроцитурия (ЭУ) — 2–4 в поле зрения, общий белок сыворотки 60 г/л, креатинин 95 мкмоль/л. Через 3 мес (март 2015 г.) головные боли усилились, АД 190/110, ПУ 4,41 г/л, ЭУ 40–90 в поле зрения, креатинин в сыворотке крови 162 мкмоль/л. Проводилось лечение антигипертензивными средствами. С апреля 2015 г. появились и стали прогрессировать отеки ног, ПУ увеличилась до нефротического уровня (14 г/л), сохранялась ЭУ (375 тыс/мл), уровень креатинина повысился до 208,6 мкмоль/л, СКФ снизилась с 62 до 25 мл/мин, калий — 5,9 ммоль/л. При поступлении в нефрологическое отделение состояние тяжелое — анасарка, полостные отеки, АД 180/120 мм рт. ст., общий белок сыворотки 44–38 г/л, отмечен неопределяемый уровень гемолитической активности комплемента, повышение D-димера (10,01 мкг/мл, норма меньше 0,5 мкг/мл). Проведена биопсия почки, из 11 клубочков 2 склерозированы, в остальных неравномерно утолщена базальная мембрана капилляров, мезангий очагово расширен и склерозирован, сосудистые петли склерозированы с образованием долек, множественных

синехий, в просвете капилляров эритроциты, отмечается фибропластическая трансформация тубулоинтерстициальной ткани. При иммуногистохимическом исследовании обнаружено поликлональное свечение очагового комковато-линейного характера Ig G, A, M, легких цепей κ и λ , компонентов комплемента C3 и Cq1 на базальной мембране капилляров. Исключали паранеопластическую природу ГН, учитывая опухолевый анамнез, однако данных, подтверждающих рецидив злокачественной опухоли простаты или других органов, не получено. При иммунохимическом исследовании крови выявлен моноклональный Ig G- κ 3,6 г/л, при исследовании мочи белок Бенс-Джонса— κ 2,05 г/сут. Количество FLC иммуноглобулинов сыворотки определяли методом FreeLite 3000 мг/л FLC. Обращало внимание также повышение в сыворотке крови концентрации С-реактивного белка и β_2 -микроглобулина. Исследование костного мозга, выявившее плазмцитоз костного мозга 11,8%, наряду с выраженной протеинурией Бенс-Джонса более 1 г, в том числе высокий уровень FLC, позволили склониться к диагнозу ММ, несмотря на то что при обычной рентгенографии костей не выявлено важного критерия миеломы — очагов остеолиза, входящих в критерии CRAB. Очаги остеолизиса обнаружены при использовании более чувствительного метода МРТ. В этом наблюдении тщательный поиск костных деструкций особенно важен, поскольку у больного выявлена гломерулопатия — МПГН, а не цилиндровая нефропатия, диагностически значимая для миеломы.

Основной диагностической проблемой в этом наблюдении являлось доказательство связи поражения почек с моноклональной гаммапатией, поскольку при иммуногистохимическом исследовании почечного биоптата обнаружена поликлональная (всех классов) фиксация интактных иммуноглобулинов и легких цепей. В этой связи в условиях специализированного гематологического стационара проведена повторная биопсия почки, и только ме-

тод протеомного анализа (выделение иммуноглобулиновых комплексов из ткани почки под контролем микроскопа — микродиссекция с последующей масс-спектроскопией) позволил подтвердить моноклональный характер депозитов Ig в почке больного. Данное наблюдение служит убедительным аргументом в пользу иммуновоспалительного потенциала моноклональных белков и их способности вызывать ГН. Больному рекомендовано лечение по схеме велкейд—циклофосфан—дексаметазон.

Лечение пролиферативных ГН, ассоциированных с моноклональной гаммапатией, направлено на эрадикацию В-клеточного клона, ответственного за продукцию М-протеина и зависит от его величины и типа (рис. 3).

У больных с фенотипом не IgM-моноклональной гаммапатии применяют режимы лечения ММ с учетом эффективности, толерантности и стоимости. Предпочтительнее отдавать схеме VCD (бортезомиб 1,3 мг/м² подкожно 1 раз в неделю, циклофосфан 400 мг в 1, 8 и 12-й дни внутривенно, дексаметазон 40 или 20 мг/нед внутрь), например, в течение 3 нед с последующей свободной от лечения неделей. Эффективность лечения контролируют каждый месяц, всего примерно 6 мес при условии ответа почек и низкой токсичности.

При фенотипе IgM-моноклональной гаммапатии лечат преимущественно ритуксимабом (анти-CD20) в виде монотерапии или в сочетании с циклофосфаном и дексаметазоном.

У больных пролиферативным ГН с наличием депозитов Ig в почке по результатам иммуногистохимического типирования, но без М-протеина в сыворотке и моче необходимо применение современных методов протеомного анализа для доказательства ассоциации ГН с депозицией моноклонального Ig. Без таких доказательств применяют традиционную терапию.

У больных с развернутыми стадиями ХБП целесообразно использование режимов на основе циклофосфана

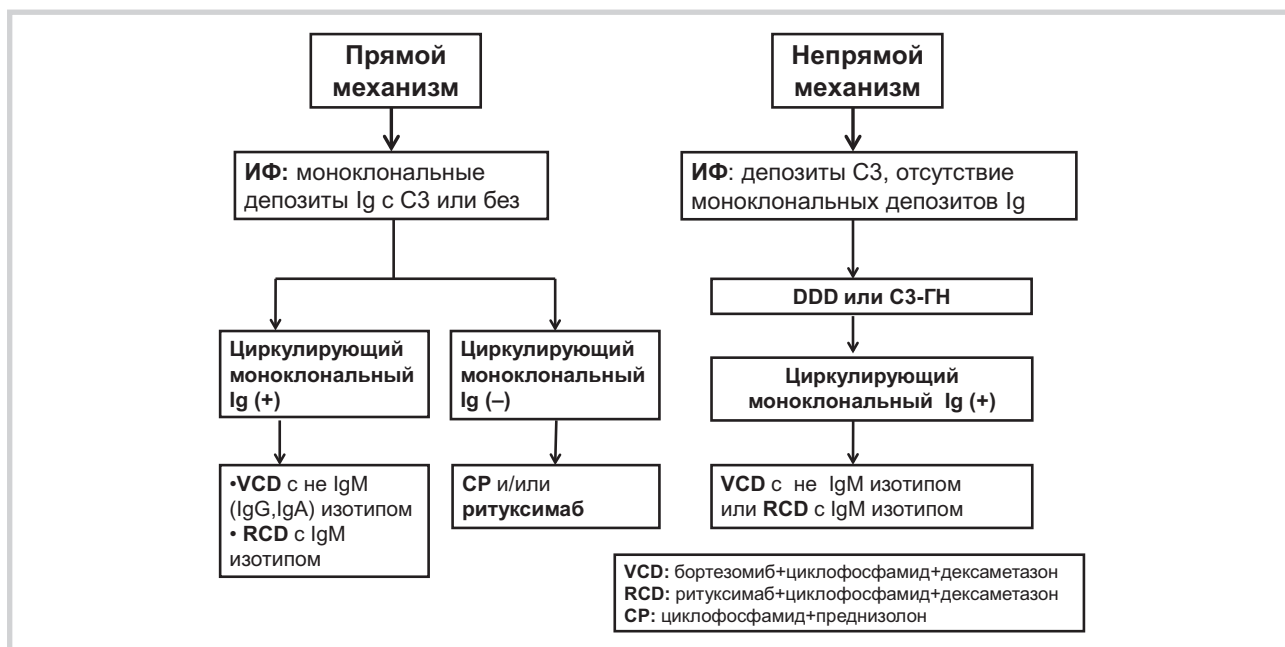


Рис. 3. Схема лечения пролиферативного ГН, ассоциированного с моноклональной гаммапатией [20].

ИФ — иммунофлюоресцентный метод.

и/или бендамустина; при этом не рекомендуется широкое применение леналидомида в связи с высоким риском развития осложнений в условиях измененной фармакокинетики препарата.

У больных ХБП V стадии, у которых планируют трансплантацию почки (в отсутствие противопоказаний), перед ее проведением рекомендуют ASCT (пересадка аутологичных стволовых клеток). Эту процедуру предваряют химиотерапией для достижения полного или очень хорошего гематологического ответа. Если до проведения

трансплантации почки эрадикация клона не проводится, обычно наступает рецидив в трансплантате.

Таким образом, в настоящее время хорошо обосновано, что моноклональные гаммапатии являются важным прогностически значимым фактором развития заболеваний почек, в том числе ГН. Доказательство связи моноклональной гаммапатии с заболеваниями почек открывает перспективы новых подходов к лечению через воздействие на патологический плазмолимфоцитарный клон, секретирующий моноклональные иммуноглобулины и их фрагменты.

ЛИТЕРАТУРА

- Kyle R, Rajkumar S Monoclonal gammopathy of undetermined significance and smouldering multiple myeloma: emphasis on risk factors for progression. *Br J Haematol.* 2007;139(5):730-743. doi: 10.1111/j.1365-2141.2007.06873.x
- Zingone A, Kuehl M Pathogenesis of monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS) and progression to multiple myeloma. *Semin Hematol.* 2011;48(1):4-12. doi: 10.1053/j.seminhematol.2010.11.003
- Rajkumar S, Dimopoulos M, Palumbo A, Blade J, Merlini G, Mateos M, Kumar S, Hillengass J, Kastritis E, Richardson P, Landgren O, Paiva B, Dispenzieri A, Weiss B, LeLeu X, Zweegman S, Lonial S, Rosinol L, Zamagni E, Jagannath S, Sezer O, Kristinsson S, Caers J, Usmani S, Lahuerta J, Johnsen H, Beksac M, Cavo M, Goldschmidt H, Terpos E, Kyle R, Anderson K, Durie B, Miguel J International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma. *Lancet Oncol.* 2014;15(12):538-548. doi: 10.1016/S1470-2045(14)70442-5
- Hutchison C, Basnayake K, Cockwell P Serum free light chain assessment in monoclonal gammopathy and kidney disease. *Nat Rev Nephrol.* 2009;5:621-627. doi: 10.1038/nrneph.2009.151
- Parry H, Pratt G, Hutchison C Monoclonal gammopathy of undetermined significance: an update for nephrologists. *Adv Chronic Kidney Dis.* 2012;19(5):291-296. doi: 10.1053/j.ackd.2012.07.006
- Katzmann J, Clark R, Abraham R, Bryant S, Lymp J, Bradwell A, Kyle R Serum Reference Intervals and Diagnostic Ranges for Free λ and Free Immunoglobulin Light Chains: Relative Sensitivity for Detection of Monoclonal Light Chains. *Clinical Chemistry.* 2002;48(9):1437-1444.
- Katzmann J, Kyle R, Benson J, Larson D, Snyder M, Lust J, Rajkumar S, et al. Screening panels for detection of monoclonal gammopathies. *Clin Chem.* 2009;55(8):1517-1522. doi: 10.1373/clinchem.2009.126664
- Gertz M. Immunoglobulin light chain amyloidosis: 2011 update on diagnosis, risk-stratification, and management. *Am J Hematol.* 2011;86:181-186. doi: 10.1002/ajh.21934
- Dispenzieri A, Katzmann JA, Kyle RA, et al. Prevalence and risk of progression of light-chain monoclonal gammopathy of undetermined significance (LC-MGUS): A retrospective population-based cohort study. *Lancet.* 2010;375(9727):1721-1728. doi: 10.1016/S0140-6736(10)60482-5
- Kapoulas S, Raptis V, Papaioannou M New aspects on the pathogenesis of renal disorders related to monoclonal gammopathies. *Nephrol Ther.* 2015;11(3):135-143. doi: 10.1016/j.nephro.2014.12.005
- Heher E, Goes N, Spitzer T, Raje N, Humphreys B, Anderson K, Richardson P Kidney disease associated with plasma cell dyscrasias. *Blood.* 2010;116(9):1397-1404. doi: 10.1182/blood-2010-03-258608
- Solomon A, Weiss D, Kattine A Nephrotoxic potential of Bence Jones proteins. *N Engl J Med.* 1991;324:1845-1851. doi: 10.1056/NEJM199106273242603
- Basnayake K, Stringer S, Hutchison C, Cockwell P The biology of immunoglobulin free light chains and kidney injury. *Kidney International.* 2011;79:1289-1301. doi: 10.1038/ki.2011.94
- Lorenz E, Sethi S, Leung N, Dispenzieri A, Fervenza F, Cosio F Recurrent membranoproliferative glomerulonephritis after kidney transplantation. *Kidney International.* 2010;77:721-728. doi:10.1038/ki.2010.1
- Nasr S, Sethi S, Cornell L, Fidler M, Boelkins M, Fervenza F, Cosio F, D'Agati F Proliferative Glomerulonephritis with monoclonal IgG deposits recurs in the allograft. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2011;6(1):122-132. doi: 10.2215/CJN.05750710
- Hassoun H, Flombaum C, D'Agati V, Rafferty B, Cohen A, Klimek V, Boruchov A, Kewalramani T, Reich L, Nimer S, Comenzo R High-dose melphalan and auto-SCT in patients with monoclonal Ig deposition disease. *Bone Marrow Transplant.* 2008;42(6):405-412. doi: 10.1038/bmt.2008.179
- Ferland J-P, Bridoux F, Kyle R, Kastritis E, Weiss B, Cook M, Drayson M, Dispenzieri A, Leung N et al How I treat monoclonal gammopathy of renal significance (MGRS). *Blood.* 2013;122(22):3583-3590. doi: 10.1182/blood-2013-05-495929
- Sethi S, Zand L, Leung N, Smith R, Jevremonic D, Herrmann S, Fervenza F. Membranoproliferative Glomerulonephritis Secondary to Monoclonal Gammopathy. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2010;5:770-782. doi: 10.2215/CJN.06760909
- Nasr S, Satoskar A, Markowitz G, Valeri A, Appel G, Stokes M, Nadasdy T, D'Agat V Proliferative Glomerulonephritis with Monoclonal IgG Deposits. *J Am Soc Nephrol.* 2009;20:2055-2064. doi: 10.1681/ASN.2009010110
- 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
- Bridoux F, Desport E, Fremeaux-Bacchi V et al. Glomerulonephritis with isolated C3 deposits and monoclonal gammopathy: a fortuitous association? *Clin J Am Soc Nephrol.* 2011;6(9):2165-2174. doi: 10.2215/CJN.06180710
- Zand L, Kattah A, Fervenza F, Smith R, Nasr S, Zhang Y, Vrana J, Leung N, Cornell L, Sethi S C3 Glomerulonephritis associated with Monoclonal Gammopathy. *Am J Kidney Dis.* 2013;62(3):506-514. doi:10.1053/j.ajkd.2013.02.370

Поступила 26.05.2016