

# Моноклональная гаммапатия ренального значения: консенсус гематологов и нефрологов России по введению нозологии, диагностике и обоснованности клон-ориентированной терапии

Рабочая группа

А.В. Смирнов<sup>1</sup>, Б.В. Афанасьев<sup>1</sup>, И.В. Поддубная<sup>2</sup>, В.А. Добронравов<sup>1</sup>, М.С. Храброва<sup>1</sup>, Е.В. Захарова<sup>2-4</sup>, Е.А. Никитин<sup>2,4</sup>, Л.В. Лысенко (Козловская)<sup>5</sup>, И.Н. Бобкова<sup>5</sup>, В.В. Рамеев<sup>5</sup>, М.М. Батюшин<sup>6</sup>, И.С. Моисеев<sup>1</sup>, Е.И. Дарская<sup>1</sup>, О.В. Пирогова<sup>1</sup>, Л.П. Менделеева<sup>7</sup>, Л.С. Бирюкова<sup>2,7</sup> – от имени специалистов-нефрологов, специалистов-гематологов Российской Федерации и профессиональных сообществ – участников консенсуса\*

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия;

<sup>2</sup>ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва, Россия;

<sup>3</sup>ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, Москва, Россия;

<sup>4</sup>ГБУЗ «Городская клиническая больница им. С.П. Боткина» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия;

<sup>5</sup>ФГАУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия;

<sup>6</sup>ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия;

<sup>7</sup>ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Минздрава России, Москва, Россия

## Аннотация

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 определено указывает на необходимость клон-ориентированного лечения МГРЗ, несмотря на отсутствие критериальных 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 включает в себе мнение специалистов РФ 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 г. в рамках симпозиума «Плазмноклеточные дискразии и лимфопролиферативные заболевания: новые подходы к терапии», проведенного в ФГБОУ ВО «Первый СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова». Настоящий консенсус гематологов и нефрологов призван наметить основные практические пути решения проблемы МГРЗ в РФ, которые кратко сформулированы в виде заключительных положений.

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

*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. *Терапевтический архив.* 2020; 92 (7): 10–22. DOI: 10.26442/00403660.2020.07.000659

## 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

Working group

A.V. Smirnov<sup>1</sup>, B.V. Afanasyev<sup>1</sup>, I.V. Poddubnaya<sup>2</sup>, V.A. Dobronravov<sup>1</sup>, M.S. Khrabrova<sup>1</sup>, E.V. Zakharova<sup>2-4</sup>, E.A. Nikitin<sup>2,4</sup>, L.V. Lysenko (Kozlovskaya)<sup>5</sup>, I.N. Bobkova<sup>5</sup>, V.V. Rameev<sup>5</sup>, M.M. Batyushin<sup>6</sup>, I.S. Moiseev<sup>1</sup>, E.I. Darskaya<sup>1</sup>, O.V. Pirogova<sup>1</sup>, L.P. Mendeleeva<sup>7</sup>, L.S. Biryukova<sup>2,7</sup> – on behalf of Consensus Participants-nephrologists and hematologists of Russian Federation and professional societies

<sup>1</sup>Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Saint Petersburg, Russia;

<sup>2</sup>Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia;

<sup>3</sup>Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russia;

<sup>4</sup>Botkin City Clinical Hospital, Moscow, Russia;

<sup>5</sup>Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia;

<sup>6</sup>Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia;

<sup>7</sup>National Research Center for Hematology, Moscow, Russia

\*Полный список участников консенсуса представлен в конце статьи.

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: 1) limited knowledge about the MGRS among hematologists and nephrologists; 2) lack of necessary diagnostic resources in most health-care facilities; 3) 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 Saint Petersburg State Medical University. 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.

*Keywords: monoclonal gammopathy of renal significance, monoclonal gammopathy of undetermined significance, onconephrology, kidney injury, clone specific treatment, paraprotein, kidney biopsy, plasma cell dyscrasias, light chains.*

*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 Therapeutic Archive. 2020; 92 (7): 10–22. DOI: 10.26442/00403660.2020.07.000659*

анти-ГБМ ГН – антитела к гломерулярной базальной мембране  
аутоГГСК – аутотрансплантация гемопоэтических стволовых клеток  
БОЛЦ – болезнь отложения легких цепей  
БОТЦ – болезнь отложения тяжелых цепей  
ГН – гломерулонефрит  
ИГХ – иммуногистохимия  
КриоГН – криоглобулинемический гломерулонефрит  
ЛЦ – легкая цепь  
МВ – макроглобулинемия Вальденстрема  
МВЛ – моноклональный В-клеточный лимфоцитоз  
МГ – моноклональная гаммапатия  
МГНЗ – моноклональная гаммапатия неопределенного значения  
МГРЗ – моноклональная гаммапатия ренального значения  
МКБ – Международная классификация болезней  
ММ – множественная миелома

МН – мембранозная нефропатия  
ОПП – острое повреждение почек  
ПГНМИД – пролиферативный гломерулонефрит с отложением моноклонального иммуноглобулина  
ПК – плазматическая клетка  
ПТЛЦ – проксимальная тубулопатия, ассоциированная с легкими цепями  
СЗ-ГН – СЗ-гломерулонефрит  
ХБП – хроническая болезнь почек  
ХЛЛ – хронический лимфолейкоз  
ЦН – цилиндрическая нефропатия  
CRAB (C – hypercalcemia, R – renal insufficiency, A – anemia, B – bone lesions) – критерии поражения органов, обусловленные плазмноклеточной пролиферацией при множественной миеломе  
Ig – иммуноглобулин  
MIg – моноклональный иммуноглобулин

## 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 (ПК), не достигающего критериев, необходимых для начала лечения по онкогематологическим показаниям, но продуцирующего нефротоксичный моноклональный иммуноглобулин (MIg), что приводит к специфическому повреждению почек с неуклонным прогрессирующим 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 появился ряд публикаций, посвященных МГРЗ, авторы которых 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 недоста-

ность 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 Российской Федерации, критичных для этой категории больных.

## Понятие о моноклональной гаммапатии ренального значения

Под моноклональной гаммапатией (МГ) понимают наличие aberrантного клона В-клеточной линии дифференци-

ровки, продуцирующего молекулу иммуноглобулина (Ig) или ее части. Современный взгляд в отношении группы нозологий, обусловленных МГ, и место МГРЗ в классификации представлены на **рис. 1**. 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 Ig или его часть (только легкую цепь – ЛЦ или только тяжелую цепь). Возможны случаи с продукцией двух изотипов ЛЦ, двух и более полноразмерных Ig. В зависимости от этапа дифференцировки В-клеток клональную пролиферацию можно разделить на:

- 1) лимфоцитарную;
- 2) лимфоплазмочитарную;
- 3) плазмоклеточную.

Классификация МГ на основании типа клональной линии, а также критерии каждого из состояний приведены в **табл. 1** [16–20]. Клинические проявления МГ связаны с:

- а) увеличением опухолевой массы;
- б) патологическими эффектами Ig.

Основная часть случаев МГ протекает субклинически, что отражает более ранние стадии болезни и входит в понятие МГНЗ (или моноклонального В-клеточного лимфоцитоза – МВЛ 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]. 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 прочих – при хроническом лимфолейкозе (ХЛЛ) и макроглобулинемии Вальденстрема (МВ). 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. 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

*Сведения об авторах:*

*Смирнов Алексей Владимирович* – д.м.н., проф., дир. НИИ нефрологии, зав. каф. пропедевтики внутренних болезней с клиникой ФГБОУ ВО «Первый СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова». ORCID: 0000-0001-7863-9080

*Афанасьев Борис Владимирович* – д.м.н., проф., дир. НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии костного мозга им. Р.М. Горбачевой, зав. каф. гематологии, трансфузиологии, трансплантологии фак-та постдипломного образования ФГБОУ ВО «Первый СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова». ORCID: 0000-0002-1235-4530

*Поддубная Ирина Владимировна* – акад. РАН, д.м.н., проф., зав. каф. онкологии ФГБОУ ДПО РМАНПО. ORCID: 0000-0002-0995-1801

*Добронравов Владимир Александрович* – д.м.н., проф., зам. дир. НИИ нефрологии по научной работе ФГБОУ ВО «Первый СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова». ORCID: 0000-0002-7179-5520

*Захарова Елена Викторовна* – к.м.н., доц. каф. нефрологии ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова», доц. каф. нефрологии и диализа ФГБОУ ДПО РМАНПО, зав. отд-нием нефрологии ГБУЗ «ГКБ им. С.П. Боткина». ORCID: 0000-0003-0178-7549

*Никитин Евгений Александрович* – д.м.н., проф. каф. гематологии и трансфузиологии ФГБОУ ДПО РМАНПО, зав. дневным стационаром гематологии, онкологии и химиотерапии ГБУЗ «ГКБ им. С.П. Боткина». ORCID: 0000-0002-2490-1263

*Лысенко (Козловская) Лидия Владимировна* – д.м.н., проф. каф. внутренних, профессиональных болезней и ревматологии Института клинической медицины ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). ORCID: 0000-0002-1166-7308

*Бобкова Ирина Николаевна* – д.м.н., проф. каф. внутренних, профессиональных болезней и ревматологии Института клинической медицины, научно-исследовательский отд. здоровьесберегающих технологий Научно-технологического парка биомедицины ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). ORCID: 0000-0002-8007-5680

*Рамеев Вилен Вилевич* – к.м.н., доц. каф. внутренних, профессиональных болезней и ревматологии Института клинической медицины ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). ORCID: 0000-0003-4260-0226

*Батюшин Михаил Михайлович* – д.м.н., проф. каф. внутренних болезней №2 ФГБОУ ВО РостГМУ. ORCID: 0000-0002-2733-4524

*Моисеев Иван Сергеевич* – д.м.н., доц. каф. гематологии, трансфузиологии, трансплантологии фак-та постдипломного образования ФГБОУ ВО «Первый СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова», зам. дир. НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии костного мозга им. Р.М. Горбачевой. ORCID: 0000-0002-4332-0114

*Дарская Елена Игоревна* – к.м.н., зав. отд-нием трансплантации костного мозга для взрослых НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии костного мозга им. Р.М. Горбачевой ФГБОУ ВО «Первый СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова»

*Пирогова Ольга Владиславовна* – к.м.н., ст. науч. сотр. НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии костного мозга им. Р.М. Горбачевой ФГБОУ ВО «Первый СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова»

*Менделеева Лариса Павловна* – д.м.н., проф., зам. ген. дир. по научной работе и инновациям ФГБУ «НМИЦ гематологии». ORCID: 0000-0002-4966-8146

*Бирюкова Людмила Семеновна* – д.м.н., проф., доц. каф. нефрологии и диализа ФГБОУ ДПО РМАНПО, зав. отд. полиорганной патологии и гемодиализа ФГБУ «НМИЦ гематологии»

*Контактная информация:*

*Храброва Мария Сергеевна* – к.м.н., доц. каф. пропедевтики внутренних болезней ФГБОУ ВО «Первый СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова». Тел.: +7(812)338-69-01; e-mail: hrbrovamc@gmail.com; ORCID: 0000-0002-8141-4488



Рис. 1. Клинические варианты МГ.

Примечание. MDE – myeloma defined events.

M-протеин при МГРЗ обладает нефротоксичностью и приводит к клинически значимому повреждению почек, а также других органов. Нефротоксичный Mlg 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 расширено по сравнению с консенсусом 2012 г. [1]. В группу МГРЗ дополнительно включены такие В-клеточные/плазмноклеточные пролиферации, как «тлеющая ММ, тлеющая МВ, МВЛ, а также ХЛЛ и лимфомы низкой степени злокачественности (лимфома маргинальной зоны, мантийноклеточная лимфома, MALT-лимфома)» – состояния, при которых клон продуцирует нефротоксичный Ig, 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 выполнена диагностическая нефробиопсия. При этом МГРЗ выявлена у 4% пациентов [4]. Эти цифры соотносятся с данными, представленными в мировой литературе [11, 28]. По данным Минздрава России, заболеваемость гломерулярными, тубулоинтерстициальными болезнями почек, другими болезнями почек и мочеточника в 2017 г. составила 255 случаев на 100 тыс. взрослого населения. Принимая во внимание, что существенная часть этих случаев представлена заболеваниями, для диагностики которых не требуется выполнения морфологического исследования нефробиоптата (инфекционный тубулоинтерстициальный нефрит, рефлюкс-нефропатия и пр.), и частоту МГРЗ 4%, основанную на морфологической ве-

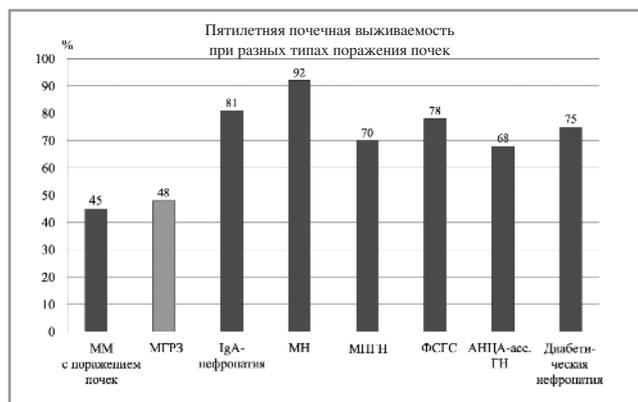


Рис. 2. Почечный прогноз при ММ с поражением почек, МГРЗ и других нефропатиях (по данным НИИ нефрологии).

Примечание. ANCA-асс. ГН – гломерулонефрит, ассоциированный с антителами к цитоплазме нейтрофилов, МПГН – мембранопротеративный ГН, МН – мембранозная нефропатия, ФГСГ – фокально-сегментарный гломерулосклероз.

рификации диагноза, можно заключить, что заболеваемость МГРЗ, в целом близка к критериям орфанного заболевания (10,2 случая на 100 тыс. взрослого населения в 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].

**Обоснование необходимости введения нозологической группы МГРЗ**

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 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 [12, 39–43]. Преодоление стереотипа лечения только злокачественного клона в международной практике происходило поэтапно по мере накопления данных в отношении

Таблица 1. Классификация и критерии МГ (N. Leung и соавт. [2], с изменениями)

Тип клона	Болезнь	Объем клона в костном мозге/периферической крови	М-градиент в периферической крови	Конечное органное повреждение внутренних органов (критерии для начала лечения)
Клон ПК	МГНЗ	<10 %	<30 г/л	Нет
	Тлеющая (индолентная) миелома	10–60 %	≥30 г/л	Нет
	ММ (симптоматическая)	≥10 % или плазмацитома	≥30 г/л	Есть*
Клон лимфоплазмочитарной линии	IgM-МГНЗ	<10 %	<30 г/л	Нет
	Тлеющая МВ	>10 %	≥30 г/л	Нет
	МВ (симптоматическая)	>10 %	≥30 г/л	Есть**
Клон В-лимфоцита	МВЛ	Моноклональные В-клетки в периферической крови <5×10 <sup>9</sup> /л	Любой	Нет лимфоаденопатии
	ХЛЛ	Моноклональные В-клетки в периферической крови >5×10 <sup>9</sup> /л	Любой	Есть***
	Другие формы В-клеточного лимфопролиферативного заболевания	+/-	Любой	

\*CRAB [15]: С – hypercalcemia – гиперкальциемия, R – renal insufficiency – «почечная недостаточность» в нефрологической литературе является устаревшим термином. В данном случае речь идет о цилиндровой нефропатии (ЦН), которая проявляет себя острым повреждением почек (ОПП). Ранее критерий подразумевал креатинин сыворотки более 0,177 ммоль/л, в настоящее время добавлен и клиренс креатинина ниже 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. А – anemia – анемия. В – bone lesions – повреждение костей.

События, определяющие миелому (MDE) [16]:

- >60% ПК в костном мозге;
- соотношение вовлеченной/невовлеченной свободной ЛЦ сыворотки >100;
- >1 фокального очага вовлечения костного мозга по магнитно-резонансной томографии диаметром более 5 мм.

\*\* Показания для начала лечения МВ [17, 27]:

- Симптомы, ассоциированные с ростом опухолевой массы: лимфоаденопатия, спленомегалия, гепатомегалия, органомегалия, 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.

патофизиологии МГ, что отражено в ряде работ первого десятилетия XXI в. [7, 25, 44–46]. Наиболее значимой вехой стала известная работа N. Leung и соавт., опубликованная в 2012 г. 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 со-

стояния. 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 нефротоксического 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) [18], взаимосвязи клона и поражения почек – МГРЗ – 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, 12–14].

**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 Ig 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 МIg 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, см. на цветной вклейке). 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 (см. на цветной вклейке) представлены варианты нефропатий, ассоциированных с МГ, по данным отделения нефрологии ГБУЗ «ГКБ им. С.П. Боткина» и клиники НИИ нефрологии ФГБОУ ВО «Первый СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова».

В зависимости от профиля и научно-практической направленности стационара структура ассоциированных с МГ поражений почек может различаться при сохранении тенденции к доминированию AL-амилоидоза. Так, по данным многопрофильного терапевтического стационара ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Клиники им. Е.М. Тареева, диагностированы 276 больных с МГ, в том числе у 51% выявлен AL-амилоидоз [3]. Среди неамилоидных нефропатий ( $n=63$ , 23%) при эквивалентной частоте в сравнении с выборкой ГБУЗ «ГКБ им. С.П. Боткина» морфологически подтвержденного хронического ГН (МПГН – 4%, ФСГС – 1%, мембранозный – 1%, минимальные мезангиальные изменения – 1%) более значительную часть (6%) занимает криоглобулинемический ГН (КриогН), в основном при НCV-ассоциированной криоглобулинемии 2-го типа, меньшая часть приходится на болезни депозиции МIg (1%) и ЦН (1%).

**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 г., включает два наиболее распространенных варианта поражения почек при МГ – AL-амилоидоз и болезнь отложения МIg (Randall type monoclonal immunoglobulin deposition disease – MIDD). В новой версии МКБ MIDD – подраздел главы «Плазмоклеточные новообразования» (2A83.0).

Изложенное является основанием для признания МГРЗ как отдельной нозологической группы в структуре МГ, в

**Таблица 2. Перечень нозологий для включения в группу МГРЗ**

AL-амилоидоз
AN-амилоидоз
БОЛЦ Ig
БОТЦ Ig
БОЛТЦ Ig
ПГНМИД
Иммунотактоидный ГН
Моноклональный фибриллярный ГН
Кристаллическая подоцитопатия, ассоциированная с МГ
С3-гломерулопатия, ассоциированная с МГ
Тромботическая микроангиопатия, ассоциированная с МГ
КриогН в рамках криоглобулинемии 1 или 2-го типа
Проксимальная тубулопатия, ассоциированная с ЛЦ
Кристаллический гистиоцитоз
Тубулоинтерстициальный нефрит, ассоциированный с МГ
(Крио)кристаллглобулинемический ГН
Иные формы гломерулопатий, связь которых с МГ доказана, в том числе анти-ГБМ-нефрит, ассоциированный с МГ, и МН, ассоциированная с МГ

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 последнего задачей гематолога является верификация клональности, а на заключительном этапе принятия решения о характере клон-ориентированной терапии, т.е. терапии, которая направлена 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 разным 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;
- 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

**Таблица 3. Кодирование поражений почек, ассоциированных с МГ, по МКБ-10**

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

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.

**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 Mlg [панель антител к IgA, IgM, IgG (типирование IgG), IgD, kappa, lambda, C3, C1q]. В ряде случаев иммуноморфологические методы должны быть дополнены энзимным демаскированием эпитопов антигенов Mlg, что позволяет более эффективно диагностировать МГРЗ, когда результаты не дают рутинные ИГХ/ИФ-исследования [55–57]. С целью дифференциальной диагностики фибриллярного ГН, депозиты при котором могут обладать конгофильностью, при-

меняют ИГХ-исследование на DNAJB9 – белок семейства шаперонов, крайне специфичный для этого типа ГН [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, КриоГН 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 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) [54, 62, 63].

Описанные 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.

**Таблица 4. Препараты и методы, применяемые для лечения клональной пролиферации В-клеточной линии [17]**

Цитостатики (циклофосфамид, бендамустин, хлорамбуцил, флударабин, доксорубин, винкристин, мелфалан и др.)
Кортикостероиды (дексаметазон, преднизолон)
Ингибиторы протеасом (бортезомиб, карфилзомиб, др.)
Моноклональные антитела (анти-CD20 – ритуксимаб, обинутумаб, офатумумаб; анти-CD38 – даратумумаб и пр.)
Ингибиторы тирозинкиназы Брутона (ибрутиниб)
Иммуномодуляторы (леналидомид, помалидомид и др.)
Высокодозная полихимиотерапия с последующей аутоТГСК крови

**Гематологическая диагностика МГРЗ**

Цель гематологического обследования – выявление парапротеина и клона В-клеточной линии дифференцировки. Объем обследования соответствует таковому при ММ, В-лимфоме или МВ 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 считаются 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 – клон-ориентированное и включать известные препараты и схемы химиотерапии, применяемые при ММ, В-лимфоме, ХЛЛ и МВ [16–20, 27, 39, 42, 64, 65]. Кратко современные подходы к этиотропной терапии МГРЗ отражены в **табл. 4**. Цель лечения – снижение продукции патогенных ЛЦ/Ig, уменьшение отложения парапротеина в органах и тканях, предупреждение дальнейшего прогрессирования их дисфункции, 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 дозировок препаратов с учетом их потенциальной нефротоксичности, профилактике и лечении ОПП, по воздействию на специфические патогенетические механизмы повреждения почек (лечение тромботической микроангиопатии, иммунокомплексного повреждения органа, увеличение клиренса депозитов Ig), 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/гемодиализация 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 воз-

врата 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 лечение должен подвергаться исключительно злокачественный опухольный 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 от 03.08.2018 №299 «О внесении изменений в Федеральный закон "Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации"») и остаются без возможности получить 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 онконейрологического 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 – онконейрологии [71, 72]. Очевидно, что диагностика МГРЗ, наблюдение и лечение таких пациентов должны осуществляться в специализированном онконейрологическом центре. Опыт создания и работы таких центров реализован на рубеже [73]. Создание онконейрологического 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 ОПП 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 ГН», 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 этой 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**

1. МГРЗ представляет собой группу заболеваний, при которых повреждение почек происходит в результате патологического действия моноклонального белка (Ig 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. (см. 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 иммунофлюоресценции и определения 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 РФ, так как являются основой не только для первичной гематологической диагно-

стики, 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 методы. Основным признаком МГРЗ являются организованные и/или неорганизованные депозиты парапротеина моноклональной природы в компартментах почки. Тип моноклонального парапротеина, выявленного в сыворотке крови или 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 основан на констатации патогенетической связи поражения почек и имеющейся моноклональной пролиферации – клона В-лимфоцита/ПК 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.

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	Д.м.н., проф., президент Ассоциации нефрологов, рук. хирургического отделения трансплантации почки ГБУЗ «МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского», гл. внештат. специалист-нефролог Минздрава России по ЦФО, зам. председателя профильной комиссии Минздрава России по специальности «Нефрология»
Каюков Иван Глебович, Санкт-Петербург	Д.м.н., проф., проф. каф. нефрологии и диализа, зав. лаб. клинической физиологии почек НИИ нефрологии, ФГБОУ ВО «Первый СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова»
Кучер Анатолий Григорьевич, Санкт-Петербург	Д.м.н., проф., проф. каф. пропедевтики внутренних болезней с клиникой, зам. дир. по лечебной работе Научно-клинического исследовательского центра ФГБОУ ВО «Первый СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова»
Попова Светлана Ивановна, Самара	Зав. нефрологическим отделением (амбулаторным) консультативной поликлиники главного корпуса ГБУЗ «Самарская областная клиническая больница им. В.Д. Середавина»
Прокопенко Елена Ивановна, Москва	Д.м.н., проф. каф. трансплантологии, нефрологии и искусственных органов ГБУЗ «МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского», председатель Ассоциации нефрологов ЦФО
Пуштов Алексей Александрович, Самара	Зав. нефрологическим отделением ГБУЗ «Самарская областная клиническая больница им. В.Д. Середавина», гл. внештат. специалист по нефрологии Министерства здравоохранения Самарской области
Румянцев Александр Шаликович, Санкт-Петербург	Д.м.н., проф. каф. пропедевтики внутренних болезней с клиникой ФГБОУ ВО «Первый СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова», проф. каф. факультетской терапии медицинского факультета ФГБОУ ВО СПбГУ

## От имени Национального гематологического общества, Российского общества онкогематологов

ФИО, город	Должность, место работы
Давыдкин Игорь Леонидович, Самара	Д.м.н., проф., зав. каф. и клиникой госпитальной терапии с курсом поликлинической терапии и трансфузиологии, проректор по научной и инновационной работе, гл. внештат. специалист по гематологии Министерства здравоохранения Самарской области
Кулагин Александр Дмитриевич, Санкт-Петербург	Д.м.н., проф. каф. гематологии, трансфузиологии, трансплантологии ФПО, зам. глав. врача по гематологии, онкогематологии и ревматологии ФГБОУ ВО «Первый СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова»
Птушкин Вадим Вадимович, Москва	Д.м.н., проф., проф. каф. онкологии, гематологии и лучевой терапии ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова», зам. глав. врача ГБУЗ «ГКБ им. С.П. Боткина» по гематологии, гл. гематолог Департамента здравоохранения г. Москвы
Рехтина Ирина Германовна, Москва	Д.м.н., зав. отделением химиотерапии плазмноклеточных дискразий ФГБУ «НМИЦ гематологии»
Смирнова Анна Геннадьевна, Санкт-Петербург	К.м.н., зав. поликлиническим отделением НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой
Шатохин Юрий Васильевич, Ростов-на-Дону	Д.м.н., проф. зав. каф. гематологии и трансфузиологии ФПК и ППС с курсом клинической лабораторной диагностики, генетики и лабораторной генетики, зав. гематологическим отделением ФГБОУ ВО РостГМУ, гл. внештат. гематолог ЮФО, СКФО

От имени Российского общества патологов

ФИО, город	Должность, место работы
Байков Вадим Валентинович, Санкт-Петербург	Д.м.н., проф. каф. патологической анатомии с патологоанатомическим отд-нием ФГБОУ ВО «Первый СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова», зав. лаб. патоморфологии НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой, член профильной комиссии Минздрава России по специальности «Молекулярная медицина»
Сиповский Василий Георгиевич, Санкт-Петербург	К.м.н., зав. лаб. клинической иммунологии и морфологии НИИ нефрологии ФГБОУ ВО «Первый СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова»
Столяревич Екатерина Сергеевна, Москва	Д.м.н., проф. каф. нефрологии ФПДО ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова», врач-патологоанатом ГБУЗ ГКБ №52
Тодоров Сергей Сергеевич, Ростов-на-Дону	Д.м.н., рук. морфологического отд. ФГБОУ ВО РостГМУ
Воробьева Ольга Алексеевна, Санкт-Петербург	К.м.н., врач-патологоанатом отд-ния нефропатологии и сложных морфологических исследований ООО «Национальный центр клинической морфологической диагностики», рук. направления патологии собственной и трансплантированной почки
Лебедев Кирилл Игоревич, Санкт-Петербург	Мл. науч. сотр. лаб. клинической иммунологии и морфологии НИИ нефрологии ФГБОУ ВО «Первый СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова»

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

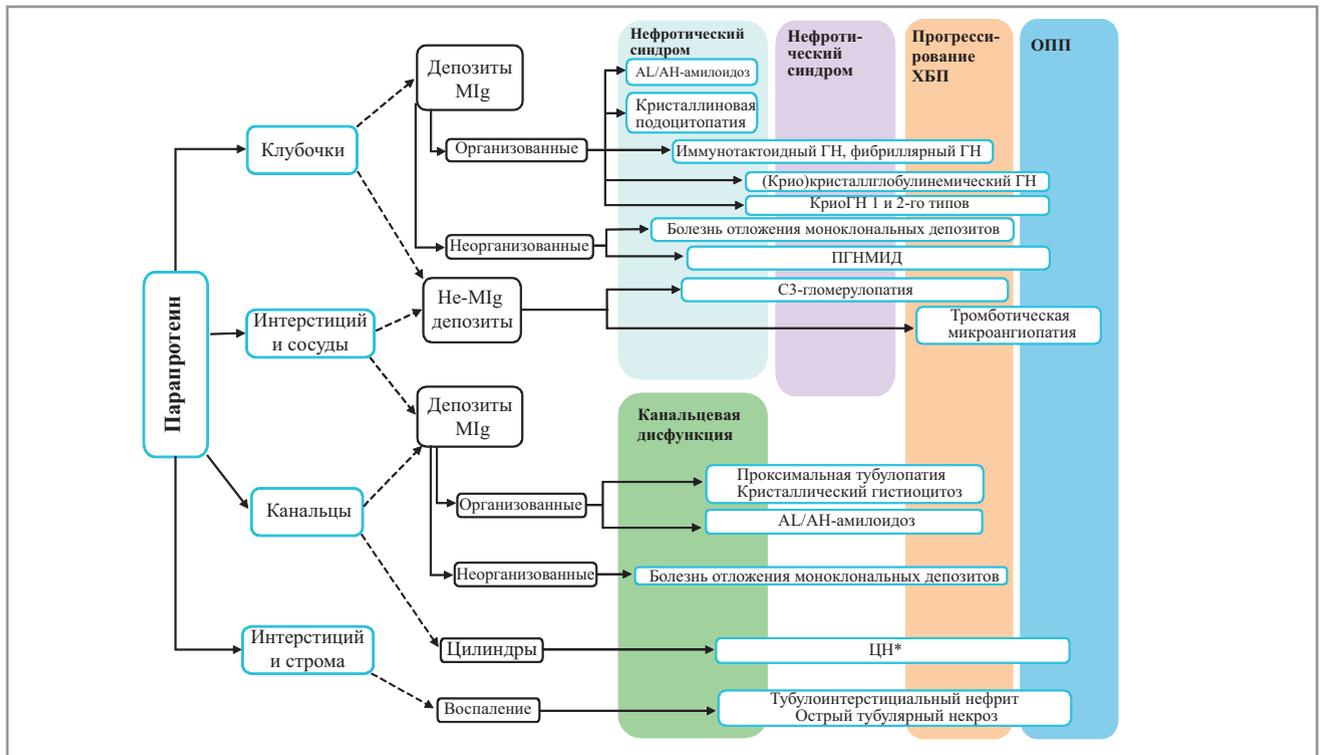
- Leung N, Bridoux F, Hutchison CA, et al. Monoclonal gammopathy of renal significance: when MGUS is no longer undetermined or insignificant. *Blood*. 2012;120(22):4292-5. doi: 10.1182/blood-2012-07-445304
- Leung N, Bridoux F, Batuman V, et al. The evaluation of monoclonal gammopathy of renal significance: 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
- 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. *Клин. медицина*. 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. meditsina*. 2016;94(12):892-901 (In Russ.)]. doi: 10.18821/0023-2149-2016-94-12-892-901
- Храброва М.С., Добронравов В.А., Смирнов А.В. Поражения почек, ассоциированные с моноклональными гаммапатиями: одноцентровое исследование. *Нефрология*. 2018;22(6):38-46 [Khrabrova MS, Dobronravov VA, Smirnov AV. Kidney disease associated with monoclonal gammopathies: single-center study. *Nephrology*. 2018;22(6):38-46 (In Russ.)]. doi: 10.24884/1561-6274-2018-22-6-38-46
- Захарова Е.В., Столяревич Е.С. Особенности нефропатий при лимфопролиферативных и плазмноклеточных заболеваниях (опыт одного центра). *Альманах клин. медицины*. 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
- 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
- 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):3357-64. doi: 10.3109/10428194.2015
- Lin J, Markowitz GS, Valeri AM, et al. Renal monoclonal immunoglobulin deposition disease: the disease spectrum. *J Am Soc Nephrol*. 2001;12(7):1482-92.
- 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;7:231-9.
- 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;6:775-84.
- 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):2344-56. doi: 10.18632/oncotarget.23412
- Kourelis TV, Nasr SH, 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.
- 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):1832-9. doi: 10.1080/10428194.2016.1267349
- 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
- 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, Прил. 2):1-24 [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 рук. И.В. Поддубной, В.Г. Савченко. 2016 г. [Russian clinical recommendations on diagnostic and treatment of lymphoproliferative disorders under the leadership of IV Poddubnaya, VG Savchenko. 2016. [http://www.hematology.ru/onco-hematology/standarts/clinical\\_guidelines-draft.pdf](http://www.hematology.ru/onco-hematology/standarts/clinical_guidelines-draft.pdf) (In Russ.)].
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):1544-57. doi: 10.1200/JCO.2015.65.0044
19. Клинические рекомендации по обследованию и лечению больных хроническим лимфолейкозом (2014). Коллектив авторов под рук. В.Г. Савченко, И.В. Поддубной [Clinical recommendations on investigation and treatment of patients with chronic lymphocytic leukemia (2014). Group of authors under the leadership of VG Savchenko, IV Poddubnaya (In Russ.)]. <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):2375-90. 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):814-26.
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):4521-8. 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):17-8. 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):945-8. doi: 10.4065/mcp.2010.0520
25. Merlini G, Stone MJ. Dangerous small B-cell clones. *Blood*. 2006;108(8):2520-30. 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):1478-85. 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):1977-80. 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):2073-81
30. Смирнов А.В., Добронравов В.А., Каюков И.Г. Кардио-ренальный континуум: патогенетические основы превентивной нефрологии. *Нефрология*. 2005;9(3):7-15 [Smirnov AV, Dobronravov VA, Kayukov IG. Cardiorenal continuum, pathogenetical grounds of preventive nephrology. *Nephrology*. 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):2167-79. 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;79:1341-52.
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):775-90. 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):867-78.
36. Benson MD. Treatment of AL amyloidosis with melphalan, prednisone, and colchicine. *Arthritis Rheum*. 1986;29(5):683-7.
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. *Clin Pract*. 2016;13(1):11-8.
39. Feraud JP, Bridoux F, Kyle RA, et al. How I treat monoclonal gammopathy of renal significance (MGRS). *Blood*. 2013;122(22):3583-90. 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;88:1135-43.
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):1883-98. doi: 10.1038/s41375-018-0209-7
43. Ziogas DC, 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
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):875-9.
47. Ciocchini 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):2171-5. 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):465-77. 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):282-8. doi: 10.4274/tjh.2017.0197
51. Sethi S, Rajkumar SV. Monoclonal gammopathy-associated proliferative glomerulonephritis. *Mayo Clin Proc*. 2013;88(11):1284-93. 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. Available from: <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):1810-23. 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):867-73. 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):1260-6. 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):854-60. doi: 10.1038/modpathol.2015.1

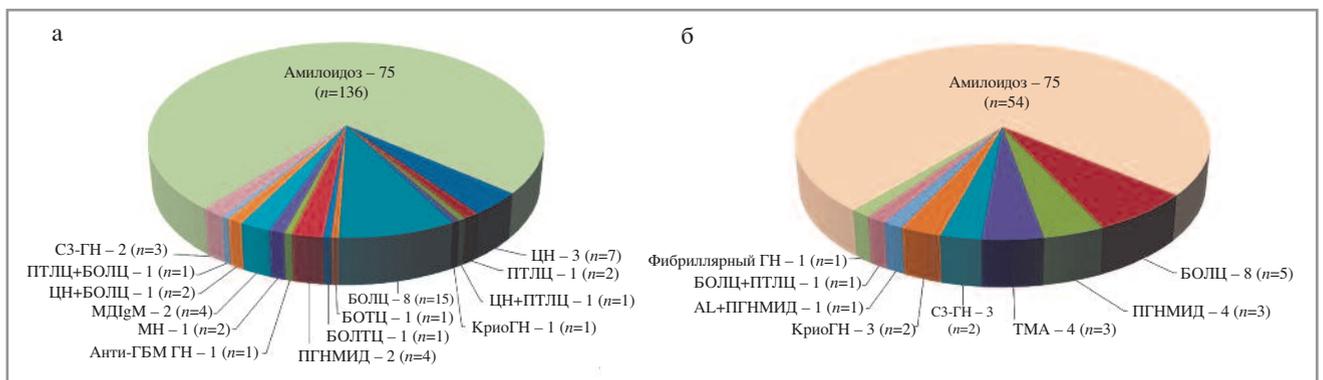
58. Alexander MP, Dasari S, Vrana JA, et al. Congophilic Fibrillary Glomerulonephritis: A Case Series. *Am J Kidney Dis.* 2018;72(3):325-36. doi: 10.1053/j.ajkd.2018.03.017
59. Nasr SH, Vrana JA, Dasari S, et al. DNAJB9 Is a Specific Immunohistochemical Marker for Fibrillary Glomerulonephritis. *Kidney 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;18:401-16.
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):165-9.
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):784-90. 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):929-37. doi: 10.1515/ccm-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):2280-7. 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):947-56. 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):251-4.
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):788-96.
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):1263-72.
69. Sayed RH, Wechalekar AD, Gilbertson JA, et al. Natural history and outcome of light chain deposition disease. *Blood.* 2015;126(26):2805-10. doi: 10.1182/blood-2015-07-658872
70. Decourt A, Gondouin B, Delaroziere 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):431-41. doi: 10.2215/CJN.06290615
71. Abudayyeh AA, Lahoti A, Salahudeen AK, et al. Onconephrology: the need and the emergence of a subspecialty in nephrology. *Kidney Int.* 2014;85(5):1002-4. doi: 10.1038/ki.2014.29
72. Cohen EP, Krzesinski JM, Launay-Vacher V, Sprangers B. Onconephrology: Core Curriculum 2015. *Am J Kidney Dis.* 2015;66(5):869-83. doi: 10.1053/j.ajkd.2015.04.042
73. Cosmai L, Porta C, Perazella MA, et al. Opening an onconephrology clinic: recommendations and basic requirements. *Nephrol Dial Transplant.* 2018;33(9):1503-10. 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. doi: 10.1016/j.kint.2019.04.043

Поступила 03.03.2020

**К статье А.В. Смирнова и соавт. «Моноклональная гаммапатия ренального значения: консенсус гематологов и нефрологов России по введению нозологии, диагностике и обоснованности клон-ориентированной терапии» (с. 10)**



**Рис. 3. Патоморфологические варианты поражения почек, обусловленные парапротеином, и их клиническая манифестация.**  
 Примечание. К вариантам повреждения почек, связь которых с МГ пока не имеет достаточной доказательной базы, относят: ГН, ассоциированный с антителами к гломерулярной базальной мембране (анти-ГБМ ГН); МН, в том числе ассоциированную с антителами к рецептору фосфолипазы А<sub>2</sub>; IgA-нефропатию при болезни Шенляйна–Геноха, ассоциированную с Mlg [2]. ПГНМИД – пролиферативный ГН с отложением Mlg. \*ЦН в основном возникает при избыточной продукции ЛЦ при ММ, не относится к МГРЗ.



**Рис. 4. Спектр нефропатий, ассоциированных с Mlg (%): а – по данным отделения нефрологии ГБУЗ «ГКБ им. С.П. Боткина» (n=181); б – по данным клиники НИИ нефрологии ФГБОУ ВО «Первый СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова» (n=72).**  
 Примечание. AL – AL-амилоидоз, С3-ГН – С3-гломерулонефрит, БОЛТЦ – болезнь отложения ЛЦ и тяжелых цепей, БОЛЦ – болезнь отложения ЛЦ, БОТЦ – болезнь отложения тяжелых цепей, МДгМ – ГН, вызванный моноклональными депозитами IgM, ПТЛЦ – проксимальная тубулопатия, ассоциированная с ЛЦ, ТМА – тромботическая микроангиопатия, ассоциированная с МГ.