

© Ребров Б. А., Строило Н. Г., Реброва О. А., Бондарева Е. А., 2010

УДК: 616.61-087

В. А. РЕБРОВ, Н. Г. СТРОИЛО, О. А. РЕБРОВА, Е. А. БОНДАРЕВА
СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ЛЕЧЕНИЮ МИЕЛОМНОЙ НЕФРОПАТИИ
(ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)***V. A. REBROV, N. G. STROILO, O. A. REBROVA, E. A. BONDAREVA***
MODERN APPROACHES OF THE TREATMENT OF MYELOMA
NEPHROPATHY (LITERATURE REVIEW)Луганский государственный медицинский университет,
Кафедра внутренней медицины факультета последипломного образования
г. Луганск, Украина*Ключевые слова: множественная миелома, поражение почек, лечение.**Резюме. Обзор литературы о современных подходах к лечению миеломной нефропатии.**Summary. The literature review of modern approaches of the treatment of myeloma nephropaty.*

Множественная миелома (миеломная болезнь, миелома) представляет собой злокачественную пролиферацию клона плазматических клеток в костном мозге, сопровождающуюся секрецией моноклонального иммуноглобулина (Ig) [4]. Распространенность множественной миеломы (ММ) колеблется от 0,5-1,0 у жителей Азии до 10-12 на 100 тыс. человек у Afro-Американцев [14]. В Украине заболеваемость ММ составляет 2,4 случая на 100 тыс. человек [7]. ММ - это болезнь пожилых: менее 2% моложе 40 лет, 15% больных моложе 60 лет [32]. Более 50% больных ММ погибают от почечной недостаточности (ПН) [52]. К сожалению, диагноз ММ часто не своевременный. Так по данным M.S.Pargam (Канада, 2008), примерно у 35% больных интервал между появлением симптомов и диагнозом составляет более 3, и у 15% - более 6 месяцев. [47].

Миеломная нефропатия – группа патологических состояний, возникающих в почках при миеломной болезни.

У большинства больных с протеинурией при ММ развивается почечная недостаточность (ПН). Острая ПН (ОПН) наблюдается в 8-30% случаях, а хроническая ПН (ХПН) в 30-60%. ПН у больных ММ расценивается как вторая по частоте причина смерти (после инфекционных осложнений) [47]. Важно отметить, что к моменту обращения за медицинской помощью поражение почек отмечается у половины всех больных ММ [22]. ПН встречается у 20-30% больных ММ в дебюте заболевания и у 50% в

дальнейшем [58]. L.M.Knudsen et al. (2000) при анализе 775 случаев ММ в странах северо-запада Европы показали, что при установлении диагноза ММ у 29% больных определялась ПН [35]. По данным D.T. Chan et al. (2006) из Уэльского университета 23,4% больных начинали лечение у нефролога. У этих больных презентация ММ началась с повышения уровня сывороточного креатинина (СКр) 341-1023 мкмоль/л (средн. 700) и 80% потребовали в дальнейшем проведения диализа. Больным, направленным к нефрологу после установления диагноза ММ, в последующем потребовалось проведение диализа в 57% случаев. Выживаемость при МН составила 10,2 мес., тогда, как у больных ММ без поражения почек – 24,7 мес. [19].

Патогенез МН многофакторный, однако, основная роль принадлежит повреждению почечных нефронов парапротеинами [47]. Метаболические нарушения при ММ нередко приводят к развитию не только интерстициального нефрита, но и нефрокальциноза и уролитиаза [9]. Другие факторы включают дегидратацию, гиперкальциемию, гиперурикемию, инфекцию и использование нефротоксических препаратов. [3]. К МН может приводить и развитие плазмочитарных инфильтратов в почке [4].

МН может проявляться в следующем виде: бессимптомная протеинурия; проксимальная тубулярная дисфункция (синдром Fanconi); ХПН и ОПН; болезнь депозитов легких цепей (БДЛЦ) в виде узлового гломерулосклероза или, редко, гломерулонефрита; цилиндровая нефропатия; амилоидоз почек [8, 11, 47, 58]. Следует отметить, что у больного с МН, как правило, обнаруживается более одного проявления поражения почек [32, 43]. Поэтому постановка однозначного морфологического диагноза носит во многом субъективный характер.

Клиническая картина МН в основном проявляется общими симптомами системного за-

Ребров Борис Алексеевич
e-mail: fpdo@ukr.net

болеванія: слабкість і сонливість; втрата ваги, анорексія; болі в кістках (80% випадків); неясні болі в спині; периферическа полінейропатія; компресійні переломи, а також симптоми ураження нирок [40, 32].

Діагноз підтверджується демонстрацією моноклонального білка в сировотці і/або сечі, і/або литического пошкодження на рентгенографії разом з підвищенням числа плазматических кліток в кістковому мозку [13, 21, 24, 32].

Ціль лікування: збільшення тривалості життя хворих і підтримання її якості [47].

Безумовно, основою лікування МН є стандарт лікування ММ. Це різні варіанти *хіміотерапії*: частіше всього мелфалан (алкеран) і глюкокортикоїди, а також різні варіанти поліхіміотерапії (ПХТ): VAD, ABCM, MEVP і др. [25, 32]. Метааналіз 6633 хворих в 27 рандомізованих дослідженнях (РІ) показав, що середня виживаемість становить 2,5 роки і середній відповідь на лікування – 1,5 роки, незалежно від використання мелфалану і преднізолону або ПХТ [45]. Аналіз субгруп з СКр < 130, 130-200 і > 200 мкмоль/л не показав впливу варіантів ПХТ на ісходи, хоча доза препаратів при ХПН була нижче і підтримувальна доза після досягнення ремісії звичайно не призначалась [46].

Возможно використання інтерферона 2b. Використовується також алло- або аутопересадка стоволових кліток в поєднанні з високодозовою ПХТ, яка індукуює гематологіческу ремісію у більшості хворих. Її застосування на ранніх стадіях призупиняє порушення функції нирок або призводить до її відновлення [47].

Ремісія при ММ досягається в 14-27% випадків і проявляється нормалізацією мочевого осаду, нормалізацією або покращенням функції нирок [40]. По даним L.M.Knudsen et al. (2000) при інтенсивному лікуванні в течение 1 року рівень СКр повертався до норми у 58% хворих, причому в більшій ступені в перші 3 місяці. Обратимість ПН частіше спостерігалась при умереному ПН, гіперкальціємії і низькій екскреції білка Бенс-Джонса [50]. Обратимість ПН є більш важливим прогностическим фактором відносно виживаемості, ніж відповідь на ПХТ [35]. M.Roussou et al. (2008) повідомляє про результати лікування 20 хворих МН в результаті якого повна реверсія, визначена як СКр \leq 176 мкмоль/л, спостерігалась у 40% в течение 17 днів, а повна і частична у 65% [52]. Однак частіше повідомляється про нормалізацію функції нирок у 26-27% осіб з МН, при відповіді на ПХТ близько 40% [12].

Високодозова хіміотерапія частіше застосовується у молодих хворих [32]. Використання даної методики збільшує 5-річну ви-

живаемість до 52%, проти 12% при використанні стандартних дозровок, і середню виживаемість збільшує з 42 до 54 міс. [20]. Раніше хворі з МН виключались при проведенні «високодозовою» ПХТ, але в останнє час з'явилися повідомлення про її успішному використанні [48]. Однак високодозова ПХТ може застосовуватись тільки при легких і умереному проявленні ПН [55, 59, 10], в той же час дана методика не покращує кінцеві результати (виживаемості) при важкій ХПН [10] і, особливо, у діаліз-залежних хворих [41]. Ряд дослідників все ж не виключає застосування високодозовою ПХТ при МН з СКФ < 30 мл/мін., хоча відновлення функції нирок не відбувається [16, 17]. C.K.Lee et al (2004) [38] і Nordic and British Guidelines 2005 при МН з СКр > 179 мкмоль/л (\approx СКФ < 30 мл/мін.) рекомендують зменшувати дозу препаратів на 25%, що для мелфалану відповідає 140 мг/м² [58]. Важливо відзначити і те, що результати «високодозовою» ПХТ не залежать від морфологіческого типу ураження нирок [48].

Трансплантація кісткового мозку в останні роки все частіше рекомендується при ММ, однак у осіб з МН відзначаються гірші результати, а хворих з СКр > 440 мкмоль/л рекомендується виключати з трансплантаційної програми [12].

В останнє час для лікування ММ були представлені нові препарати, які є більш токсичними [5, 58]. Однак існують дані про їх успішному застосуванні у хворих з МН. Так при дослідженні 84 хворих з ПН і навіть при ESRD, отримавших Талідомід (Thalidomide), препарат з антиангіогенетическою активністю, в повній дозі, у треті встановлювалась ремісія [26]. Бортезоміб (Bortezomib), обратимий інгібітор протеази 26S в клітках з цитотоксическою активністю, досліджувався у 202 хворих. Ефективний відповідь становив 35% [51]. При ХПН застосовувались ті ж самі дози, що і з нормальною функцією нирок, без збільшення токсичності [33].

При визначенні підвищеної в'язкості крові, клініческі манифестуючої порушенням свідомості і неврологіческіми симптомами, проводять обмін плазми (плазмаферез, ПФ). Показанням до процедури є також дуже високий рівень парапротеїну в крові (> 130 г/л) [58]. Використання ПФ патогенетически обосновано і застосовується більш 15 років, однак переконливих даних поки не отримано. Zucchelli et al повідомляють про хороше ефект (66% vs 28%), тоді як інші його не показують. В наші час є дані тільки про 2 невеликих РІ з суперечливими результатами (рівень доказателств С – consensus) [35]. L.Moist et al (1999) при аналізі результатів плазмазаместительної терапії у 24 хворих з

быстро прогрессирующей почечной недостаточностью, являющейся следствием ММ, показали, что у 16 чел. (67%) СКр снизился более чем на 16%, и они не нуждались в проведении диализа в дальнейшем (1 год). Объем замещаемой плазмы составил 50 мл/кг и замещался на 50% физиологическим раствором и на 50% альбумином [42]. J.Vladй (2000) также подтверждает положительный эффект ПФ, предупреждающего нарастание ПН. Однако он показал, что у больных, не достигших олигурической стадии ХПН, такие же результаты дает и форсированный диурез [12]. В то же время, при ОПН ПФ не увеличивает ни выживаемость больных, ни сохранение функции почек [44]. ПФ увеличивает шанс восстановления функции почек при ОПН [58].

Хронический (программный) гемодиализ. Проведение гемодиализа (ГД) или перитонеального диализа (ПД) у больных с МН должно обсуждаться [36]. Больные с прогрессирующей ММ и терминальной ХПН, не отвечающие на ПХТ, имеют плохой прогноз – около 20% умирают в течение первого месяца, а более 1 года живут 50% [47]. По данным R.Grini te (2003) в Латвии годовая выживаемость больных МН на ГД составляет 68,75% [30]. В странах северо-запада Европы в целом продолжительность диализного периода (до смерти) у больных с МН составляет 3,5 мес. [27] Однако раннее использование диализа позволяет избежать уремии, осложняющей основное заболевание. Диализ должен проводиться так же и потому, что восстановление функции почек в результате успешной ПХТ может задерживаться на несколько месяцев [58].

ПД теоретически предпочтителен в плане выведения ЛЦ, однако выживаемость низкая (50% до года и 25% более 3 лет) и сопоставима с ГД. При этом на ПД высок риск инфекций вследствие самой ММ и ее лечения. При проведении ГД, в случае амилоидоза, возможны проблемы с гипотензией и фистулой [32].

Показания к диализу общие – в соответствии с выраженностью ПН (при ХПН СКФ < 15 мл/мин/м²) [47]. В то же время, Л.С.Бирюкова и соавт. (С.Петербург, 2002), обобщая опыт лечения 40 больных МН, считают показанием к ГД СКр 500-600 мкмоль/л, поскольку у ряда больных была кахексия с дефицитом массы тела до 40%. В связи с гиперкальциемией при проведении ГД используют диализующий раствор с уровнем Са²⁺ – 0-1,0 ммоль/л. Показанием для проведения ПФ считали содержание белка в плазме > 90 г/л и гипервискозность. Объем удаляемой плазмы за одну процедуру составлял 1200±150 мл, 4-5 раз. Использование непосредственно после ПФ ГД позволяло нормализовать распределение жидкости между водными секторами и избежать отека головного мозга у больных, не способных самостоятельно регулировать водный баланс.

Выживаемость больных не зависела от буфера в диализирующем растворе (бикарбонат, ацетат). При проведении курса ПХТ, ГД проводили ежедневно с введением после него цитостатиков в обычных дозах [2].

В настоящее время имеются лишь единичные данные о восстановлении функции почек у больных, находившихся на ГД и продолжавших интенсивную ПХТ [23, 36].

Трансплантация почек может обсуждаться у больных МН, достигших гематологической ремиссии. Различные авторы докладывают о единичных случаях и весьма высокой смертности из-за инфекций [32]. В последние годы доложено о негативных результатах у больных с БДЛЦ вследствие рецидива заболевания в трансплантате и/или прогрессировании ММ [39, 57]. Вместе с тем, Bьhler LH, et al. (2002) описали 2 больных с ММ и терминальной ХПН (ТХПН), с успешно проведенной аллотрансплантацией почек и костного мозга [15].

Амилоидоз или «болезнь депозитов легких цепей», обнаруженные у больного (биопсия), как правило, *не реагируют на лечение* [1, 58]. Основной методикой лечения этих состояний, как причины ПН, является химиотерапия ММ [28, 49]. Высокодозовая ПХТ с мелфаланом и поддержкой аутологичными стволовыми клетками представляется более эффективной [54], однако РИ пока нет. Gertz et al. (2005) описал 171 больного, получивших высокодозовую ПХТ при амилоидозе, включая 15 чел. с ПН > 177 мкмоль/л и 95 чел. с протеинурией > 3 г/сут., 2/3 из них ответили не менее, чем 50% снижением протеинурии [29]. Однако вовлечение других органов, в т.ч. сердца, и наличие ТХПН делает такую терапию бесперспективной [18].

Общие аспекты ведения больных МН включают в себя: энергичную регидратацию, особенно в начальных стадиях МН; коррекцию гиперкальциемии, гиперурикемии, анемии; контроль болевого синдрома и лечение инфекций [36].

Дегидратация в сочетании с ацидурией – причина ОПН у 95% больных и ведущая причина преципитации ЛЦ [53], поэтому необходима адекватная *регидратация* больных особенно перед высокодозовой ПХТ [25]. Проводить регидратацию, особенно в тяжелых состояниях, рекомендуется бикарбонатом натрия из-за развития дистального тубулярного ацидоза [6]. Функция почек оптимизируется поддержанием повышенного потребления воды, не менее 3 л/сут. в течении всей болезни, независимо от наличия или отсутствия ПХТ. При отсутствии МН регидратация является методом её предупреждения [35]. Потенциально нефротоксичные препараты, включая аминогликозиды и НПВП, исключаются [58]. При олигурии нагрузка жидкостью должна проводиться при мониторинговании ЦВД.

Гиперкальциемия — одна из причин ОПН, отмечается у 30% из них, ухудшает способность почек к концентрации, что ведет к дегидратации и преципитации ЛЦ. Она вызывает тошноту, рвоту, психические нарушения и прямой нефротоксический эффект в виде тубулярной дегенерации и некроза. Гиперкальциемия устраняется путем использования диуретиков, глюкокортикоидов, кальцитонина и бисфосфонатов [40]. При мягкой гиперкальциемии (2,6-2,9 ммоль/л) и МН основным методом лечения является оральная регидратация. При уровне Са > 2,9 ммоль/л проводится в/в регидратация в сочетании с назначением фуросемида. Неэффективность в/в регидратации требует назначения бисфосфонатов, с увеличением дозы до получения эффекта [58]. American Guideline of Bisphosphonates in MM (2007) больным с МН при СКФ 30-60 мл/мин. рекомендуют уменьшение дозы золендроновой кислоты, без изменения времени и интервалов введения, подчеркивая, что у больных с тяжелой ХПН данный препарат не изучался и не может быть рекомендован. Для больных с СКр > 265 мкмоль/л или СКФ < 30 мл/мин. может быть рекомендован памидронат — 90 мг в/в в течение 4-6 ч. Важно контролировать СКр перед каждым введением, при увеличении СКр > 10% очередной введение не проводят. При появлении альбуминурии > 500 мг/сут. рекомендуется увеличить время введения памидроната > 4 ч. и золендроновой кислоты ≥30 мин. [31, 37].

Как редкие причины ОПН отмечается «Литический опухолевый синдром», как следствие ПХТ, основной причиной которого является высвобождение мочевой кислоты, которая осаждается в канальцах и может привести к ОПН. Поэтому перед проведением ПХТ (особенно высокодозовой) важно проведение лечения диуретиками и аллопуринолом [40].

Риск *инфекций* при ММ очень высокий, как вследствие самого заболевания, так и вследствие агрессивной химиотерапии, влияющих на иммунную систему [6]. Максимальный риск инфекций отмечается в первые 3 мес. и уменьшается при положительном ответе на лечение. При гипертермии у больных с ММ должны быть немедленно назначены антибиотики широкого спектра действия, действующие на *S. Pneumoniae*, *H. Influenzae* и *E. Coli*, являющиеся наиболее частой причиной инфекций [40]. Важно отметить, что при ММ, в отличие от других лимфопролиферативных заболеваний, лихорадка как самостоятельный симптом без признаков инфекции практически не встречается [5]. В/в антибиотики обычно используются при тяжелых инфекциях. Аминогликозиды используются только при нормальной функции почек. При рецидивирующих инфекциях возможно длительное профилактическое использование антибиотиков, однако данные РИ именно при

МН — ограничены. При возвратных инфекциях у больных ММ рекомендуется профилактическое назначение иммуноглобулинов (0,4 г/кг) [40]. Однако при поражении почек следует относиться к этому осторожно, т.к. несмотря на хорошую переносимость в целом, у больных с МН в/в введение Ig может приводить к развитию ОПН [56].

Контроль болевого синдрома у больных с МН может требовать различных подходов. НПВП исключаются вследствие побочного эффекта на почечный кровоток. Опиаты используются с осторожностью в связи с кумулятивным эффектом, быстро приводящим к сонливости и угнетению дыхания. Раннее использование радиотерапии при болях в костях может быть весьма полезно [34].

Больные с ХПН и *анемией* должны получать эритропоэтины [40].

Таким образом, лечение миеломной нефропатии является комплексной проблемой, которую необходимо решать только совместными усилиями гематолога и нефролога. Ведение нефрологом больных с миеломной нефропатией должно быть непрерывающимся, несмотря на достижение гематологических ремиссий и возможное временное восстановление функции почек.

ЛИТЕРАТУРА

1. Периодические синдромы [Текст] / О. В. Баранова, Е. А. Коноплева, А. П. Продеус, А. Ю. Щербина // Трудн. пациент. - 2007. - № 2. - С. 21-25.
2. Комплексная терапия хронической почечной недостаточности у больных миеломной болезнью [Текст] / Л. С. Бирюкова, Л. М. Тангиева, В. С. Тимохов, Е. В. Фетисова, А. В. Пивник, С. А. Марьяна // Нефрология и диализ. - 2002. - Т. 4, № 2. - С. 49-51.
3. Горчакова С. В. Современные представления о патогенезе миеломной нефропатии [Текст] / С. В. Горчакова, И. Г. Рехтина // Гематология и трансфузиология. - 2008. - № 4. - С. 20-24.
4. Матлан В. Л. Миеломная болезнь [Текст] / В. Л. Матлан // Мистецтво лікування. - 2006. - № 1 (27). - С. 5-8.
5. Мухин Н. А. Диагностика и лечение болезней почек [Текст] / Н. А. Мухин, И. Е. Тареева, Е. М. Шилов // М. : Геотар-Мед. - 2002. - 384 с.
6. Мухин Н. А. Клинические разборы. Внутренние болезни [Текст] / Под ред. Н. А. Мухина / - М. : Литера /- 2-е изд. - Т. 2. - 2009. - 448 с.
7. Новак В. Л. Гематология в Украине: проблемы, перспективы развития [Текст] / В. Л. Новак // Мистецтво лікування. - 2006. - № 1 (27). - С. 9-11.

8. *Овчаренко С. И.* Первичный идиопатический AL-амилоидоз и его место в структуре системного амилоидоза (обзор литературы и собственное наблюдение) [Текст] / С. И. Овчаренко, Е. А. Сон, Е. А. Окишева // *Consilium Medicum*. - 2007. - Т. 9, № 11. - С. 13-17.
9. *Чиж А. С.* Миеломная нефропатия (кн. нефрология в терапевтической практике): [Электронный ресурс]. - Режим доступ: [http : // www.uroweb.ru / catalog/ med_lib/ nefrologij/ book.php](http://www.uroweb.ru/catalog/med_lib/nefrologij/book.php). 23.03.2009.
10. Results of autologous stem cell transplant in multiple myeloma patients with renal failure [The text] / A. Badros, B. Barlogie, E. Siegel [et al.] // *Br. J. Haematology*. - 2001. - № 114. - P. 822-829.
11. *Benson M. D.* Amyloidosis. The metabolic and molecular bases of inherited disease [The text] / M. D. Benson // *Scriver CR(ed.)*, New York : McGraw-Hill. - 2001. -Ed.8. -Vol. 1. - P. 5345-5348.
12. *Bladū J.* Renal failure in multiple myeloma [The text] / J. Bladū // *Myeloma today*. -2000. - vol. 4. - № 1. - P. 3.
13. *Brian G. M.* Durie Concise Review of the Disease and Treatment Options Multiple Myeloma (Cancer of the Bone Marrow) International Myeloma Foundation 2008/2009 Edition - Published by the International Myeloma Foundation - 2008. - 40 p.
14. *Brian G. M.* Durie Patient Handbook Multiple Myeloma (Cancer of the Bone Marrow) International Myeloma Foundation 2008/2009 Edition - Published by the International Myeloma Foundation - 2008. - 44 p.
15. Induction of kidney allograft tolerance after transient lymphohematopoietic chimerism in patients with multiple myeloma and end-stage renal disease [The text] / L. H. Böhler, T. R. Spitzer, M. Sykes [et al.] // *Transplantation*. - 2002. - № 74. -P. 1405-1409.
16. *Carlson K.* Melphalan 200 mg/m² with blood stem cell support as first-line myeloma therapy: impact of glomerular filtration rate on engraftment, transplantation-related 588 M. Haubitz and D. Peest toxicity and survival [The text] / K. Carlson // *Bone Marrow Transplant*. - 2005. - № 35. - P. 985-990.
17. *Carlson K.* Toxicity in standard melphalan-prednisone therapy among myeloma patients with renal failure - a retrospective analysis and recommendations for dose adjustment [The text] / K. Carlson, M. Hjorth, L. M. Knudsen // *Br. J. Haematology*. - 2005. - № 128. - P. 631-635.
18. High-dose intravenous melphalan with autologous stem cell transplantation in AL amyloidosis-associated end-stage renal disease [The text] / L. F. Casserly, A. Fadia, V. Santhorawala [et al.] // *Kidney Int*. - 2003. - № 63. - P. 1051-1057.
19. Myeloma renal disease: presentation and outcome [The text] / D. T. Chan, K. Craig, K. Donovan, A. Phillips // *Nephron. Clin. Pract*. - 2006. - № 104 (3). - P. 126-131.
20. Highdose chemotherapy with hematopoietic stem-cell rescue for multiple myeloma [The text] / J. A. Child, G. J. Morgan, F. E. Davies [et al.] // *N. Engl. J. Med*. - 2003. - № 348. - P. 1875-1883.
21. *Chan J. C. W.* Renal impairment in patients with multiple myeloma [The text] / J. C. W. Chan [et al.] // *Hong Kong Med. J*. - 2003. - № 9. - P. 78-82.
22. Urinary proteins in multiple myeloma: correlation with clinical parameters and diagnostic implications [The text] / A. Corso, P. Zappasodi, C. Pascutto [et al.] // *Ann. Hematology* - 2003. - № 82. - P. 487-491.
23. *Coward, R. A.* Should patients with renal failure associated with myeloma be dialysed? [The text] / R. A. Coward, N. P. Mallick, I. W. Delamore // *British Medical Journal*. - 1983. - V. 287, N 26. - P. 97-99.
24. Guidelines for the use of imaging in the management of myeloma [The text] / S. D'Sa, N. Abildgaard, J. Tighe, P. Shaw, M. Hall // *British Journal of Haematology*. - 2007. - № 137. - P. 49-63.
25. Myeloma management guidelines: a consensus report from the Scientific Advisors of the International Myeloma Foundation. [The text] / B. G. M. Durie [et al.] // *Haematology J*. - 2003. - № 4. - P. 379-398.
26. Pharmacokinetics of thalidomide in patients with impaired renal function and while on and off dialysis [The text] / T. Eriksson, P. Hoglund, I. Turesson [et al.] // *J. Pharm Pharmacol*. - 2003. - № 55. - P. 2702-2706.
27. Finnish Medical Society Duodecim. Multiple myeloma (MM). Helsinki, Finland : Wiley Interscience. John Wiley & Sons; 2007 May 30.
28. A multicenter phase II trial of 40-iodo-40deoxydoxorubicin in primary amyloidosis (AL) [The text] / M. A. Gertz, M. Q. Lacy, A. Dispenzieri [et al.] // *Amyloid*. - 2002. - № 9. - P. 24-30.
29. Myeloablative chemotherapy and stem cell transplantation in myeloma or primary amyloidosis with renal involvement [The text] / M. A. Gertz, N. Leung, M. Q. Lacy, A. Despenzier // *Kidney Int*. - 2005. - № 68. - P. 1464-1471.
30. Griniūte R. Clinical and laboratory features and prognostic implications in myeloma with and without renal impairment [The text] / R. Griniūte, I. A. Bumblyte // *Medicina (Kaunas)*. - 2003. - Suppl. 39. - № 1. - P. 41-47.

31. Renal safety and efficacy of i.v. bisphosphonates in patients with skeletal metastases treated for up to 10 years [The text] / V. Guarneri, S. Donati, M. Nicolini [et al.] // *Oncologist*. - 2005. - № 10. - P. 842-848.
32. *Haubitz M.* Myeloma-new approaches to combined nephrological-haematological management [The text] / M. Haubitz, D. Peest // *Nephrol. Dial. Transplant.* - 2006. - № 21. - P. 582-590.
33. Bortezomib in recurrent and/or refractory multiple myeloma. Initial clinical experience in patients with impaired renal function [The text] / S. Jagannath, B. Barlogie, J. R. Berenson [et al.] // *Cancer*. - 2005. - № 103. - P. 1195-1200.
34. *Hwang Jun-Eul.* Multiple Myeloma in a Patient with Primary T-Cell Lymphoma of Bone [The text] / Jun-Eul Hwang, Sang-Hee Cho, Ok-Ki Kim [et al.] // *J. Korean. Med. Sci.* - 2008. - № 23. - P. 544-547.
35. *Knudsen L. M.* Renal failure in multiple myeloma: reversibility and impact on the prognosis. Nordic Myeloma Study Group [The text] / L. M. Knudsen, M. Hjorth, E. Hippe // *European Journal of Haematology*. - 2000. - № 65. - P. 175-181.
36. *Kyle R. A.* Review of 1027 patients with newly diagnosed multiple myeloma. [The text] / R. A. Kyle, M. A. Gertz, T. E. Witzig [et al.] // *Mayo Clin. Proc.* - 2003. - № 78. - P. 21-33.
37. American Society of Clinical Oncology 2007 Clinical Practice Guideline Update on the Role of Bisphosphonates in Multiple Myeloma [The text] / R. A. Kyle, G. C. Yee, M. R. Somerfield [et al.] // *Journal of Clinical Oncology*. - 2007. - V. 25. - P. 1-9.
38. Dialysis-dependent renal failure in patients with myeloma can be reversed by high-dose myeloablative therapy and autotransplant [The text] / C. K. Lee, M. Zangari, B. Barlogie [et al.] // *Bone Marrow Transplantation*. - 2004. - № 33. - P. 823-828.
39. Long-term outcome of renal transplantation in light-chain deposition disease [The text] / N. Leung, D. J. Lager, M. A. Gertz [et al.] // *Am. J. Kidney Dis.* - 2004. - № 43. - P. 147-153.
40. Malvinder S. P. Light Chain-Associated Renal Disorders // Aug 21, 2008. - <http://emedicine.medscape.com/article/244082-overview> - 2009.
41. Feasibility of high-dose therapy and autologous stem cell transplantation in multiple myeloma patients with severe renal failure [The text] / J. R. Mikhael, R. Mazaheri, D. M. Sutton [et al.] // *Blood*. - 2001. - № 98. - P. 199.
42. Plasma exchange in rapidly progressive renal failure due to multiple myeloma. A retrospective case series [The text] / L. Moist, G. Nesrallah, C. Kortas [et al.] // *Am. J. Nephrol.* - 1999. - № 19 (1). - P. 45-50.
43. Long-term outcome according to renal histological lesions in 118 patients with monoclonal gammopathies [The text] / J. J. Montseny, D. Kleinknecht, A. Meyrier [et al.] // *Nephrol. Dial. Transplant.* - 1998. - № 13. - P. 1438-1445.
44. Plasma exchange in the treatment of acute renal failure of myeloma [The text] / E. Movilli, J. Guido, T. Silvia [et al.] // *Nephrol. Dial. Transplant.* - 2007. - № 22. - P. 1270 - 1271.
45. Myeloma Trialists' Collaborative Group. Combination chemotherapy versus melphalan plus prednisone as treatment for multiple myeloma: an overview of 6,633 patients from 27 randomized trials [The text] / Myeloma Trialists' Collaborative Group // *J. Clin. Oncol.* - 1998. - № 16. - P. 3832-3842.
46. Myeloma Trialists' Collaborative Group. Interferon as therapy for multiple myeloma: an individual patient data overview of 24 randomized trials and 4012 patients [The text] / Myeloma Trialists' Collaborative Group // *Br. J. Haematology*. - 2001. - № 113. - P. 1020-1034.
47. *Parmar M. S.* Light Chain-Associated Renal Disorders // <http://emedicine.medscape.com/nephrology#systemic>. - Updated : Aug 21, 2008.
48. *Peniket A. J.* The radical treatment of paraprotein disorders affecting the kidney [The text] / A. J. Peniket, T. J. Littlewood and C. G. Winearls // *Nephrol. Dial. Transplant.* - 2003. - № 18. - P. 1431-1434.
49. Targeted pharmacological depletion of serum amyloid P component for treatment of human amyloidosis [The text] / Pepys M. B., Herbert J., Hutchinson W. I. [et al.] // *Nature*. - 2002. - № 417. - P. 254-259.
50. Light chain deposition disease with renal involvement: clinical characteristics and prognostic factors [The text] / C. Pozzi, M. Darmico, G. B. Fogazzi [et al.] // *Am. J. Kidney Dis.* - 2003. - № 42. - P. 1154-1163.
51. A phase 2 study of Bortezomib in relapsed, refractory myeloma [The text] / P. G. Richardson, B. Barlogie, J. Berenson [et al.] // *N. Engl. J. Med.* - 2003. - № 348. - P. 2609-2617.
52. Treatment of patients with multiple myeloma complicated by renal failure with bortezomib-based regimens / M. Roussou, E. Kastiris, M. Migkou [et al.] // *Leuk. Lymphoma*. - 2008. - № 49 (5). - P. 890-895.
53. Renal involvement in multiple myeloma : a 10-year study [The text] / V. Sakhuja, J. Vivekanand, V. Subhash [et al.] // *Ren. Fail.* - 2000. - № 22. - P. 465-477.

54. An overview of the use of high-dose melphalan with autologous stem cell transplantation for the treatment of AL-amyloidosis [The text] / V. Sanchorawala, D. G. Wright, D. C. Seldin [et al.] // Bone marrow Transplant. - 2001. - № 28. - P. 637–642.
55. Are myeloma patients with renal failure candidates for autologous stem cell transplantation? [The text] / J. F. San Miguel, J. J. Lahuerta, R. Garcia-Sanz [et al.] // Hematology J. - 2000. - № 1. - P. 28–36.
56. Intravenous gammaglobulin-induced chronic renal failure in a patient with multiple myeloma [The text] / A. Sevinc, C. Camci, S. Buyukberber [et al.] // Med. Oncol. - 2007. - № 24 (3). - P. 357-359.
57. Recurrence of light chain nephropathy in a renal allograft [The text] / A. K. Short, D. J. O'Donoghue, H. N. Riad [et al.] // Am. J. Nephrol. - 2001. - № 21. - P. 237–240.
58. *Smith A.* UK Myeloma Forum and the Nordic Study Group : Guidelines on the diagnosis and management of multiple myeloma 2005 [The text] / A. Smith, F. Wisloff and D. Samson // British Journal of Haematology. - 2005. - № 132. - P. 410-451.
59. Safety of autologous hematopoietic stem cell transplantation in patients with multiple myeloma and chronic renal failure [The text] / O. Tosi, E. Zamagni, S. Ronconi [et al.] // Leukemia. - 2000. - № 14. - P. 1310–1313.

Надійшла до редакції 21.10.2009
Прийнята до друку 22.01.2010