

Общероссийская общественная организация
Научное общество нефрологов России (НОНР)

Некоммерческая организация «Ассоциация нефрологов»

ПРОЕКТ

клинических рекомендаций по диагностике и лечению миеломной нефропатии

Рабочая группа:

Д.м.н. Рехтина И.Г.

Проф. Менделеева Л.П.

Проф. Бирюкова Л.С.

2014 г.

Сокращения:

АутоТГСК – аутологичная трансплантация гемопоэтическими стволовыми клетками

БДЛЦ – болезнь депозитов легких цепей

ГД – гемодиализ

ЛЦ – легкие цепи

ММ – множественная миелома

МН-миеломная нефропатия

ПН – почечная недостаточность

СКФ – скорость клубочковой фильтрации

ХПН – хроническая почечная недостаточность

ХТ – химиотерапия

НК-кВ – нуклеарный фактор -кВ

VCD-курс химиотерапии (бортезомиб, дексаметазон, циклофосфomid)

PAD – курс химиотерапии (бортезомиб, дексаметазон, адриамицин)

VMP – курс химиотерапии (бортезомиб, мелфалан, преднизолон)

Оглавление:

1. Метология.....	стр. 4
2. Определение, эпидемиология.....	стр. 5
3. Этиология.....	стр.5
4. Клиническая картина.....	стр.6
5. Принципы диагностики.....	стр. 6
6.Дифференциальная диагностика.....	стр.7
7. Лечение.....	стр.9
6.1. Общие рекомендации по лечению.....	стр.9
6.2. Химиотерапия.....	стр.11
6.3. Особенности лечения ММ на программном гемодиализе	стр.12
8. Профилактика.....	стр.13
9. Приложение.....	стр.13
10. Литература.....	стр.15

Методология

Уровни доказательности и консенсуса

В национальных клинических рекомендациях приведены в скобках уровни доказательности рекомендаций в соответствии со шкалой, разработанной Национальной всеобщей онкологической сетью (NationalComprehensiveCancerNetwork, NCCN)

Категория 1: Рекомендации основаны на высшей степени доказательности, бесспорны и единогласно приняты всеми членами группы NCCN.

Категория 2А: Рекомендации основаны на менее высокой степени доказательности, вызвали споры, однако, приняты большинством членов группы NCCN.

Категория 3: Рекомендации основаны на любом из уровней доказательности, вызвали реальные расхождения среди членов группы NCCN.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ, ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Определение

Миеломная нефропатия (синонимы цилиндр-нефропатия, каст-нефропатия) — наиболее частый вариант поражения почек при множественной миеломе (ММ), обусловленный секрецией и экскрецией с мочой моноклональных легких цепей (белка Бенс-Джонса), характеризующийся образованием белковых цилиндров в дистальном отделе канальцев, развитием тубулоинтерстициального воспаления и фиброза.

Эпидемиология

В структуре поражения почек при ММ миеломная нефропатия (МН) составляет 60-80%. В 10-20% случаев выявляют AL амилоидоз, у 5-10% больных диагностируют болезнь депозитов легких цепей (БДЛЦ). Наряду с этим возможны редкие варианты: парапротеин-ассоциированный гломерулонефрит, иммунотактоидная нефропатия, хронический тубулоинтерстициальный нефрит, плазмоклеточная инфильтрация.

2. ЭТИОЛОГИЯ

Механизм развития

Причина развития МН — секреция опухолевыми плазматическими клетками большого количества моноклональных легких цепей (ЛЦ), экскретируемых в просвет канальцев почек. Эндцитоз ЛЦ клетками проксимального канальца сопровождается активацией НК-кВ, митоген-активированных протеинкиназ и выбросом провоспалительных цитокинов (интерлейкина 6, интерлейкина 8, туморнекротического фактора α , моноцитарного хемоаттрактивного протеина 1), что приводит к формированию интерстициального воспаления и фиброза. Достигая дистального отдела канальцев, ЛЦ связываются с белком Тамма-Хорсфалла и образуют белковые цилиндры. Вследствие внутриканальцевой обструкции содержимое канальцев проникает в интерстиций. Этот процесс сопровождается миграцией Т-лимфоцитов и макрофагов, выбросом цитокинов (трансформирующего фактора роста- β , интерлейкина 4, фактора некроза опухоли- α), индуцирующих тубулоинтерстициальное воспаление и фиброз.

Миеломная нефропатия в дебюте вызывает острое почечное повреждение, однако в последующем (иногда в течение 2-3 мес) может сформироваться интерстициальный

фиброз и ХПН. При редукции ЛЦ в результате ХТ белковые цилиндры регрессируют, что приводит к улучшению функции почек. Степень обратимости ПН определяется наличием и выраженностью тубулоинтерстициального фиброза и эффективностью ХТ.

3. КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Диагноз миеломной нефропатии устанавливается на основании

- наличия ММ и ПН
- быстро прогрессирующей ПН
- канальцевого характера протеинурии
- секретиции моноклональных ЛЦ, выявляемой при иммунохимическом исследовании крови и мочи
- исследования биоптата почки методом световой и иммунофлуоресцентной микроскопии;

Для МН характерна высокая секреция моноклональных ЛЦ. Секретицию моноклональных ЛЦ выявляют при исследовании сыворотки и мочи методом иммуноэлектрофореза и иммунофиксации. Если указанными методами белок Бенс-Джонса в сыворотке не выявляется и содержание его в моче составляет менее 200 мг/сутки, а также у пациентов с анурией целесообразно использовать количественное определение свободных ЛЦ сыворотки и их соотношение (метод Freelite). Риск развития МН увеличивается при концентрации моноклональных свободных ЛЦ в сыворотке более 500-1000 мг/л, количестве белка Бенс-Джонса в моче более 2 г/сутки. При оценке концентрации свободных ЛЦ важно учитывать их соотношение. При ПН рекомендуют считать нормальным диапазон значений k/λ свободных ЛЦ 0,37- 3,1 (без ПН — 0,26- 1,65).

5. ПРИНЦИПЫ ДИАГНОСТИКИ

При доказанной ММ, высокой концентрации моноклональных ЛЦ в сыворотке и/или в моче, канальцевом характере протеинурии диагноз МН высоко вероятен, и выполнение биопсии почки не требуется.

Морфологические критерии миеломной нефропатии

- На светооптическом уровне - при окраске гематоксилин-эозином выявляют
-

большие, плотные, окрашиваемые в розовый цвет, слепки канальцев с характерной многослойной структурой. Цилиндры окружены эпителиальными клетками, лимфоцитами, нейтрофилами, гигантскими клетками моноцитарной или макрофагальной природы, часто с включениями белковых фрагментов. Характерна атрофия канальцев, фиброз интерстиция. Поражение клубочков не характерно. Важно, что цилиндры при МН негативны при PAS окрашивании.

- При иммуногистохимическом или иммунофлуоресцентном исследовании в цилиндрах обнаруживают, в зависимости от типа секреции, фиксацию ЛЦ каппа или лямбда типа.

5. ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА

- Дифференциальную диагностику проводят, прежде всего, с другими вариантами поражения почек при ММ, прежде всего с AL- амилоидозом и БДЛЦ. Клинические и лабораторные отличия приведены в таблице 1.

Таблица 1

Клинические и лабораторные особенности различных вариантов поражений почек при ММ

	Миеломная нефропатия	AL-амилоидоз	БДЛЦ
Нефротический синдром	нет	часто	48-53%
Артериальная гипертензия	нет	нет	часто
Почечная недостаточность	Быстро-прогрессирующая	Медленно-прогрессирующая	Медленно-прогрессирующая
Системность поражения	нет	да	да
Характер протеинурии	канальцевый	клубочковый	клубочковый или смешанный
Микрогематурия	нет	нет	да
Секретируемые ЛЦ	к ил	чаще л	чаще к
Количество секретируемых ЛЦ	высокое	низкое	низкое

При подозрении на AL-амилоидоз для подтверждения диагноза необходимо выполнить

биопсию подкожно-жировой клетчатки, слизистой желудочно-кишечного тракта, костного мозга. При отрицательных результатах выполняют биопсию почки.

Диагноз нефропатии вследствие БДЛЦ устанавливают лишь на основании биопсии почки. Характерным морфологическим признаком, выявляемым при световой микроскопии, является нодулярный гломерулосклероз. Клубочки имеют узловатый вид за счет неравномерного увеличения мезангиального матрикса с различной степенью его клеточности. В базальных мембранах и внеклеточном матриксе возможно обнаружение гомогенного, негативного при окрашивании конго-красным, PAS-позитивного материала с мелкозернистой ультраструктурой. Основной локализацией депозитов ЛЦ являются базальная мембрана канальцев и капилляров клубочков, в меньшей степени — мезангиальный матрикс, базальные мембраны гладкомышечных стенок артерий и интерстиций. Вместе с тем, многие исследователи отмечают гетерогенность изменений при световой микроскопии при БДЛЦ. В ряде случаев, клубочки могут выглядеть неизмененными или отмечается небольшое расширение мезангия.

Наиболее информативным методом исследования в диагностике БДЛЦ является иммунофлуоресцентное исследование биоптата почки. Диагноз считают подтвержденным при обнаружении линейно расположенных депозитов вдоль базальных мембран канальцев и/или клубочков, содержащих моноклональные ЛЦ одного типа (чаще к-типа). Нередко депозиты выявляют в других структурах нефрона: в мезангии, интерстиции, сосудах.

При электронной микроскопии видны гранулярные электронно-плотные депозиты, расположенные в базальной мембране клубочков, канальцев, стенках артерий, мезангиальном матриксе и интерстиции. В гломерулярной базальной мембране мелкогранулярный электронно-плотный материал локализуется преимущественно субэндотелиально, при локализации в тубулярной базальной мембране — вдоль наружной ее части, обращенной к интерстицию.

- При установлении диагноза МН следует исключить действие других факторов, проводящих к ПН при ММ, таких как дегидратация, гиперкальциемия, гипервязкость. Кроме того, развитию острого почечного повреждения при ММ способствует внутривенное введение рентгеноконтрастных веществ, применение некоторых лекарственных препаратов: нестероидных противовоспалительных средств, ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента, аминогликозидов, амфотерицина В.

6. ЛЕЧЕНИЕ

6.1. Общие рекомендации по лечению множественной миеломы с почечной недостаточностью

6.1.1. Индукционную химиотерапию следует проводить в стационаре больным ММ с ПН, у которых

- СКФ менее 50 мл/мин и возраст старше 60 лет
- СКФ менее 30 мл/мин;
- тяжелые сопутствующие заболевания
- тяжелое общее состояние

6.1.2. Коррекция факторов, ухудшающих функцию почек

Дегидратация. Следует исключить применение диуретиков. При отсутствии олиго- и анурии необходимо введение раствора 0,9% хлорида натрия не менее 3 л в сутки (**рекомендации с уровнем доказательности 3**). При снижении диуреза объем вводимой жидкости должен контролироваться по центральному венозному давлению. Не следует использовать гипоосмолярные растворы (5% раствор глюкозы), а также коллоидные растворы.

Гипервискозный синдром. Показано выполнение 1-3 сеансов плазмафереза, немедленное начало ХТ.

Исключение применения нефротоксичных препаратов, в т.ч. аминогликозидов, нестероидных противовоспалительных препаратов. При выраженном оссалгическом синдроме возможно применение неопиоидных анальгетиков центрального действия (флупиртин), опиоидных ненаркотических анальгетиков.

Коррекция гипотензивной терапии: отмена препаратов, снижающих СКФ (ингибиторы АПФ, блокаторы рецепторов к ангиотензину). Назначение препаратов с другим механизмом действия.

6.1.3. Коррекция электролитных нарушений и кислотно-щелочного состояния.

Гиперкальциемия

Для коррекции гиперкальциемии используют кальцитонин, бисфосфонаты, показано быстрое начало ХТ. При диализзависимой ПН гемодиализ проводят с бескальциевым концентратом диализного раствора.

Кальцитонин (лосося) вводят п/к в начальной дозе 4 МЕ/кг каждые 12 ч по контролем содержания кальция. Возможно увеличение дозы до 8 МЕ/кг каждые 12 ч.

Бисфосфонаты применяют с коррекцией дозы в зависимости от СКФ (**рекомендации с уровнем доказательности 3**).

Коррекция доз бисфосфонатов при почечной недостаточности

Бисфосфонат	СКФ	Доза
клодронат	30-60 мл/мин	100%
	10-30 мл/мин	50%
	< 10 мл/мин	противопоказан
золедроновая кислота	30-60 мл/мин	100%
	10-30 мл/мин	Не рекомендовано
	< 10 мл/мин	Не рекомендовано
памидронат	30-60 мл/мин	100%
	10-30 мл/мин	(90 мг в течение 4 час)
	< 10 мл/мин	30 мг (в течение 2-4 час) 30 мг (в течение 2-4 час)

Гиперкалиемия

Диета с исключением продуктов с высоким содержанием калия (овощи, фрукты, орехи, сухофрукты, соки, компоты, грибы). При отсутствии гиперкальциемии возможно внутривенное введение хлорида или глюконата кальция. Для перемещения калия внутрь клеток используют глюкозу с инсулином (250-500 мл 10% раствора глюкозы с простым инсулином), коррекцию метаболического ацидоза.

Метаболический ацидоз

При выраженном метаболическом ацидозе (снижение pH до 7,12 и ниже) необходимо внутривенное введение 5% раствора бикарбоната натрия в объеме 200-400 мл. При хроническом метаболическом ацидозе (дефицит оснований более 5 ммоль/л) назначают основания перорально (таблетки NaHCO₃ или ошелачивающее питье – 1 ч. л. соды на 1 л воды/сутки)

6.1.4. Показания к началу заместительной почечной терапии (гемодиализу или перитонеальному диализу)

- а) СКФ менее 10 мл/мин
- б) некорректируемые консервативной терапией водно-электролитные нарушения

6.1. 5. Тщательное выявление и интенсивное лечение инфекционных осложнений до начала ХТ.

6.2. Химиотерапия больных ММ с ПН

Почечная недостаточность при ММ — показание к немедленному началу ХТ, так как улучшение функции почек возможно только при редукции опухоли. При необходимости ХТ следует проводить одновременно с гемодиализом или перитонеальным диализом. В лечении ММ с ПН следует использовать режимы ХТ, которые позволяют достигнуть быстрого и максимального гематологического ответа. ПН, в том числе диализзависимая, не является противопоказанием к выполнению в последующем высокодозной химиотерапии с трансплантацией аутологичных стволовых клеток (аутоТСКК).

Терапией 1-й линии являются трехкомпонентные программы VCD (бортезомиб, циклофосфамид, дексаметазон) или PAD (бортезомиб, адриабластин, дексаметазон). Дозы препаратов, используемых в этих программах, не редуцируются при ПН, т.о., режим лечения не отличается от протокола ХТ для больных без ПН. Больным в возрасте менее 65 лет при достижении хорошего гематологического ответа, а также при отсутствии тяжелых сопутствующих заболеваний показано выполнение ауто-ТСКК.

6.2.1. Индукционная химиотерапия больных ММ с ПН в возрасте менее 70 лет

Терапия 1-й линии — программы VCD, PAD. Химиопрепараты вводят в полных дозах. При сопутствующей патологии сердца, поражении сердца вследствие AL-амилоидоза, а также больным старше 65 лет предпочтительно начинать лечение по программе VCD.

Гематологический ответ оценивают на основании иммунохимического исследования крови и мочи после каждого курса ХТ. Показатели секреции ЛЦ должны снижаться после каждого индукционного курса ХТ. При отсутствии динамики содержания ЛЦ целесообразно изменение программы ХТ.

При невозможности немедленно начать индукционную ХТ сразу после подтверждения диагноза необходимо провести терапию высокими дозами дексаметазона- по 40 мг/сутки в течение 4-х дней(**рекомендации с уровнем доказательности 3**).

Если после 2-4 курсов ХТ по программам VCD, PAD достигнута лишь частичная ремиссия и сохраняется ПН, то целесообразно перейти на вторую линию терапии с целью улучшения гематологического и почечного ответа.

6.2.1. Индукционная химиотерапия больных ММ с ПН в возрасте старше 70 лет

При тяжелой ПН (СКФ < 30 мл/мин) при удовлетворительном общем состоянии больного возможно проведение 1-2 индукционных курсов по программе VCD с введением бортезомиба и циклофосфамида в полных дозах два раза в неделю, доза дексаметазона снижается до 20-40 мг в неделю. После достижения почечного ответа дозы препаратов редуцируются в соответствии с возрастом. У ослабленных больных индукционную терапию проводят также по программе VCD, но с коррекцией доз в соответствии с возрастом.

При ПН и СКФ > 30 мл/мин начинают терапию по программе VCD с введением препаратов 1 раз в неделю в дозах, в соответствии с возрастом. Возможно лечение по программе VMP.

6.3 . Особенности лечения больных ММ на гемодиализе (ГД)

Больные ММ с диализзависимой ПН характеризуются наихудшим прогнозом. В этой категории больных отмечается наиболее высокая ранняя летальность — 30-50%, снижение общей выживаемости. Тем не менее, раннее начало интенсивной ХТ позволяет получить почечный ответ и прекратить проведение ГД у 25-29% больных.

6.3.1. Для проведения ГД в центральную вену устанавливают двухходовой диализный катетер. Катетер лучше устанавливать в яремную вену.

6.3.2. Индукционную химиотерапию начинают по программам VCD или PAD.

Препараты вводят в полных дозах!

6.3.3. Все препараты следует вводить после ГД или в междиализные дни.

6.3.4. При введении дексаметазона в дозе 40 мг в течение 4-х дней ГД рекомендуется проводить ежедневно (высокий риск развития психоза). Со второго курса возможно применение дексаметазона в менее интенсивном режиме по 20 мг в дни введения бортезомиба и на следующий день. При такой схеме лечения ГД проводится 3 раза в неделю.

6.3.5. Для проведения ГД целесообразно использование фильтров, проницаемых для ЛЦ(рекомендации с уровнем доказательности 3).

6.3.6. Курс ХТ проводится при постоянной инфузии гепарина под контролем АЧТВ для поддержания нормокоагуляции с целью профилактики тромбозов (в т.ч. тромбоза артерио-венозной фистулы, центрального венозного катетера).

6.3.7. При выраженном иммунодефиците показано применение в/в иммуноглобулина G из расчета 0,4 мг/кг.

6.3.8. Контроль иммунохимического анализа крови и мочи следует выполнять в период индукции ремиссии после каждого курса ХТ.

6.3.9. Если после двух курсов ХТ количество белка Бенс-Джонса в моче превышает 200 мг/сутки или определяется белок Бенс-Джонса в сыворотке методом электрофореза или иммунофиксации и при этом отсутствует почечный ответ следует перейти на вторую линию терапии. У больных с анурией или олигурией содержание белка Бенс-Джонса в моче оценивают на основании его концентрации, и пересчитывают на 1 л.

6.3.10 При отсутствии почечного ответа после двух курсов ХТ показано формирование постоянного сосудистого доступа – артериовенозного анастомоза (в междурядном

перерыве).

6.3.1 При достижении полной ремиссии или очень хорошей частичной ремиссии больных в возрасте до 65 лет независимо от функции почек при отсутствии противопоказаний следует направлять в трансплантационный центр.

6.3.12 Всем больным, находящимся на гемодиализе или перитонеальном диализе, показана заместительная терапия рекомбинантным эритропоэтином.

7. Профилактика миеломной нефропатии

Ранняя диагностика ММ, в том числе рецидивов заболевания, предполагает своевременное начало ХТ, тем самым, предотвращая дальнейшее повреждение почек. Следует отметить важность оценки экскреции с мочой белка Бенс-Джонса при диагностике рецидива. У 5-15% ММ отмечается в период рецидива нарастание секреции и экскреции только моноклональных ЛЦ без изменения содержания целых моноклональных иммуноглобулинов. К профилактическим мероприятиям также относятся адекватная гидратация с приемом жидкости не менее 3 л/день, недопустимость применения нефротоксичных препаратов, диуретиков.

8. Приложение

8.1.

Таблица 2.

Дозы химиопрепаратов, используемых у больных множественной миеломой с почечной недостаточностью

Препарат	СКФ	Доза
дексаметазон		100%
ботезомиб		100%
антрациклины		100%
бендамустин		100%
леналидомид	> 50 мл/мин 30 < СКФ < 50 10 < СКФ < 30 < 10 мл/мин	25 мг/д 10 мг/д 15 мг через день 5 мг/д
циклофосфан	> 50 мл/мин > 10 мл/мин < 10 мл/мин	100% 75% 50% (во время первого курса с дальнейшим титрованием в зависимости от степени мелосупрессии)
мелфалан	> 30 мл/мин < 30 мл/мин	100% 75% (во время первого курса с дальнейшим титрованием в зависимости от степени

		миелосупрессии
--	--	----------------

Примечание: в программе VCD циклофосфан применяется в полных дозах

8.2. Оценка почечного ответа после ХТ

Таблица 3

Критерии оценки почечного ответа у больных ММ [IMWG, 2010].

Почечный ответ	СКФ до лечения	СКФ после лечения
Полный	менее 50 мл/мин	60 мл/мин и более
Частичный	менее 15 мл/мин	30-59 мл/мин
Минимальный	менее 15 мл/мин	15-29 мл/мин
	15-29 мл/мин	30-59 мл/мин

Литература

1. Менделеева Л.П., Вотякова О.М., Покровская О.С., Рехтина И.Г., Бессмельцев С.С., Голубева М.Е. и др. Национальные клинические рекомендации по диагностике и лечению множественной миеломы. Гематология и трансфузиология. 2014; 1, приложение 3: 1-24.2014;(Knudsen et al., 1994),
2. Менделеева Л.П., Покровская О.С. Протокол диагностики и лечения множественной миеломы. В кн.: Программное лечение заболеваний системы крови. Под ред. В.Г. Савченко В.Г. М.: Практика, 2012; с. 515-579.
3. Рамеев В.В., Лысенко Л.В. Амилоидоз. В кн.: Нефрология. Под ред. акад. Н.А. Мухина. М.: ГЭОТАР, 2014; с 413-428.
4. Рехтина И.Г., Бирюкова Л.С., Савченко В.Г. Химиотерапия больных множественной миеломой, осложненной тяжелой почечной недостаточностью. Гематол. и трансфузиол. 2010; 6: 9-13.
5. Vuxbaum J, Gallo G. Non-amyloidotic monoclonal immunoglobulin deposition disease. Light-chain, heavy-chain, and light- and heavy-chain deposition disease. Hematol Oncol Clin North Am. 1999; 13:1235—1248.
6. Carlson K., Hjorth M., Knudsen L.M. Toxicity in standard melphalan – prednisone therapy among myeloma patients with renal failure — a retrospective analysis and recommendations for dose adjustment. Br J Haematol. 2005; 128: 631—635.
7. Chanan-Khan A.A., Kaufman JL, Mehta J. et al. Activity and safety of bortezomib in multiple myeloma patients with advanced renal failure: A multicenter retrospective study. Blood. 2007; 109:2604—2606.
8. Dimopoulos MA, Terpos E, Chanan-Khan A. et al. Renal impairment in patients with multiple myeloma: a consensus statement on behalf of the international myeloma working group. J. Clin. Oncol. 2010. 20;28
9. Dimopoulos M., Kyle R., Fermand J.-P., Rajkumar S.V., San Miguel J., Chanan-Khan A., et al.; International Myeloma Workshop Consensus Panel 3. Consensus recommendation for standard investigative workup: report of the International Myeloma Workshop Consensus Panel 3. Blood. 2011; 117(18):4701-4705.
10. Dimopoulos MA, Richardson PG, Schlag R. et al. VMP (bortezomib, melphalan and prednisone) is active and well tolerated in newly diagnosed patients with multiple myeloma with moderately impaired renal function and results in reversal of renal impairment: Cohort analysis of the phase III VISTA study. J. Clin. Oncol. 2009; 27: 6086—6093.
11. Dimopoulos M.A., Roussou M., Gavriatopoulou M. et al. Reversibility of renal impairment in patients with multiple myeloma with bortezomib-based regimens: identification of predictive factors. Clin Lymphoma Myeloma. 2009; 9:302—306.

12. Hutchison C.A., Bradwell A.R., Cook M. et al. Treatment of acute renal failure secondary to multiple myeloma with chemotherapy and extended high cut-off hemodialysis. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2009;4: 745—754.
13. Knudsen LM, Hjorth M, Hippe E. Renal failure in multiple myeloma: reversibility and impact on the prognosis. Nordic Myeloma Study Group. *Eur. J. Haematol.* 2000; 3:175— 181.
14. Ludwig H., Adam Z., Hajek R. et al. Light chain-induced acute renal failure can be reversed by bortezomib-doxorubicin-dexamethasone in multiple myeloma: results of a phase II Study. *J Clin Oncology.* 2010; 30: 4635— 4641.
15. NCCN Clinical Practice guidelines in Oncology (NCCN Guidelines) Multiple Myeloma Version 2.2014 <http://www.NCCN.org>
16. Palumbo A., Magarotto V. Novel treatment paradigm for elderly patients with multiple myeloma. *Am. J. Blood Res.* 2011; 1(2):190-204.
17. Pozzi C., D Amigo M., Fogazzi S. et al Light chain deposition disease with renal involvement: clinical characteristics and prognosis factors. *Am J Kidney Dis.* 2003, 42: 1154— 1163.
18. Roussou M., Kastiris E., Christoulas D. et al. Reversibility of renal failure in newly diagnosed patients with multiple myeloma and the role of novel agents. *Leuk Res.* 2010; 34:1395—1397.
19. San-Miguel J. F., Richardson P. G., Sonneveld P. et al. Efficacy and safety of bortezomib in patients with renal impairment: results from the APEX phase 3 study. *Leukemia* 2008; 22: 842— 849.