

плазмы крови при нефротическом синдроме.

Литература

1. Гальперин М.Л., Окс М.С. Гипонатриемия: особенности терапии. *Нефрология* 1998; 2 (2): 107–113.
2. Bagrov AY, Fedorova OV. Cardenolide and bufadienolide ligands of the sodium pump. How they work together in NaCl sensitive hypertension. *Front Biosci* 2005; 1 (10): 2250–2256.
3. Bevilacqua M. Hyponatraemia in AIDS. *Baillieres Clin Endocrinol Metab.* 1994; 8 (4): 837–848.
4. Coenraad MJ, Meinders AE, Taal JC, Bolk JH. Hyponatremia in intracranial disorders. *Neth J Med* 2001; 58 (3): 123–127.
5. Garini G, Guariglia A, Arnoldi M. Hypo-osmolar hyponatremic syndromes: pathophysiology and clinical aspects. *Recenti Prog Med* 1999; 90 (2): 100–108.
6. Gill G, Leese G. Hyponatraemia: biochemical and clinical perspectives. *Postgrad Med J* 1998; 74 (875): 516–523.
7. Hadad E, Rosen E, Heled Y, Moran DS, Schindler Y. Exercise induced hyponatremia. *Harefuah* 2004; 143 (5): 342–347.
8. Halperin ML. The ACID truth and BASIC facts – with a Sweet Touch, an enLYTEnment. Ed. RossMark MedPub. Ontario 1992: 1–134.
9. Howes LG. Which drugs affect potassium? *Drug Saf* 1995; 12 (4): 240–244.
10. Menezes J.C., Troster E.J., Dichtchekian V. Digoxin antibody decreases natriuresis and diuresis in cerebral hemorrhage. *Intens Care Med* 2003; 10 (1007): 134–143.
11. Narotam PK, Kemp M, Buck R, et al. Hyponatremic natriuretic syndrome in tuberculous meningitis: the probable role of atrial natriuretic peptide. *Neurosurgery* 1994; 34 (6): 982–988.
12. Noakes T.D. The hyponatremia of exercise. *Int J Sport Nutr* 1992; 2 (3): 205–228.
13. Noakes T. Hyponatremia in distance runners: fluid and sodium of balance during exercise. *Sports Med Rep* 2002; 1 (4): 197–207.
14. Ox MS. Pathogenesis and diagnosis of hyponatremia. *Nephron* 2002; 92 (Suppl. 1): 2–8.
15. Palmer BP, Gates JR, Lader M. Causes and management of

hyponatremia. *Ann Pharmacother* 2003; 37: 1694–1702.

16. Periyasamy S.M., Liu J., Tanta F., Kabak B., Wakefield B., Malotra D., Kennedy DJ, Nadoor A, Fedorova O.V., Gunning W., Xie Z., Bagrov AY, Shapiro J.I. Salt loading induces redistribution of the plasmalemmal Na/K-ATPase in proximal tubule cells. *Kidney Int* 2005; 67 (5): 1868–1877.
17. Ramadan F.H., Masoodi N., El-Solb AA. Clinical factors with hyperkalemia in patients with congestive heart failure. *J Clin Pharm Ther* 2005; 30 (3): 233–239.
18. Rosner M.H. Severe hyponatremia associated with the combined use of thiazide diuretics and selective serotonin reuptake inhibitors. *Am J Med Sci* 2004; 327 (2): 109–111.
19. Schoner W. Endogenous cardiac glycosides, a new class of steroid hormones. *Eur J Biochem* 2002; 269: 2440–2448.
20. Sirken G, Raja R, Garces J, Bloom E. Contrast-induced translocational hyponatremia and hyperkalemia in advanced kidney disease. *Am J Kidney* 2004; 43 (2): e31–35.
21. Speedy D.B., Noakes T.D., Schneider C. Exercise-associated hyponatremia: a review. *Emerg Med (Fremantle)* 2001; 13 (1): 17–27.
22. Tauszin-Fin P. An adverse effect of glycine irrigation solution: absorption syndrome. *Therapie* 2002; 57 (1): 48–54.
23. Werbel S.S., Ober K.P. Acute adrenal insufficiency. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1993; 22 (2): 303–328.
24. Wester P.O., Dyckner T. Intracellular electrolytes in cardiac failure. *Acta Med Scand* 1986; 707; Suppl.: 33–36.

Болезни легких цепей

И.Г. Рехтина, Л.С. Бирюкова

Гематологический научный центр РАМН, г. Москва

Diseases of light chains

I.G. Rekhtina, L.S. Birukova

Ключевые слова: легкие цепи, множественная миелома, амилоидоз.

Белок Бенс-Джонса (BJ) получил свое название по имени английского биохимика Henry Bence Jones, обнаружившего его в моче у больного множественной миеломой (ММ) в 1845 г. [1]. Позднее, в 1962 г., было установлено, что белок BJ представляет собой легкие цепи моноклонального иммуноглобулина, синтезируемого клоном В-лимфоцитов [19, 72].

Молекулярная масса белка BJ не превышает 22 кДа. В моче он может присутствовать как в виде низкомолекулярных фрагментов (5–18 кДа), так и образовывать димеры (44 кДа), а также более крупные полимеры [31].

В зависимости от аминокислотной последовательности выделяют два типа легких цепей – kappa (κ) и lambda (λ). Контроль за их синтезом осуществляется генами, локализованными на 2-й (κ-цепей) и 22-й хромосомах (λ-цепей). Легкая цепь иммуноглобулина состоит из двух доменов: постоянного и вариабельного [13]. Постоянный фрагмент выполняет эффекторные функции – связывание с рецептором клетки, активация каскада комплемента и другие [31]. От структуры вариабельного домена зависят физико-химические свойства легких цепей и их нефротоксичность [67].

Адрес для переписки: 141002, г. Мытищи, Новомытищинский пр., д. 12, корп. 1, кв. 20. Рехтиной Ирине Германовне

Телефон: 213-24-68 (p)

E-mail: rekhtina@blood.ru

Секреция белка VJ наблюдается при парапротеинемических гемобластозах (множественной миеломе, макроглобулинемии Вальденстрема), плазмноклеточных дискразиях (AL-амилоидозе, болезни депозитов легких цепей), реже при хроническом лимфолейкозе, В-клеточных лимфомах. Возможна идиопатическая секреция белка VJ (MGUS).

Секретируясь в кровь, легкие цепи, как и другие белки с молекулярной массой менее 40 кДа, легко проходят сквозь почечный фильтр, захватываются клетками проксимальных канальцев и в лизосомах расщепляются до олигопептидов и аминокислот. Продукты деградации белков поступают обратно в кровь и метаболизируются. При превышении реабсорбционной способности почечных канальцев белок VJ экскретируется с мочой. Даже незначительное снижение скорости клубочковой фильтрации приводит к повышению концентрации легких цепей в крови [50, 70, 74].

Белок VJ может стать причиной поражения различных органов и тканей. Наиболее часто органом-мишенью являются почки, так как в них происходит катаболизм легких цепей. В патогенезе органных повреждений (в том числе и нефротоксичности) определяющее значение имеют физико-химические свойства легких цепей [40, 71]. Описаны случаи высокого уровня экскреции белка VJ в течение длительного времени без нарушения функции почек [41, 78]. Тем не менее нефропатия – ведущее клиническое проявление при моноклональных гаммапатиях. В момент диагностики ММ снижение клиренса креатинина выявляют в 50% случаев [39].

В зависимости от структуры легкие цепи могут вызывать повреждения различных отделов нефрона: канальцев или клубочков, возможно также сочетанное поражение. При воздействии белка VJ на клетки проксимальных отделов канальцев развиваются синдромы канальцевых дисфункций (приобретенный синдром Фанкони). Поражения дистальных канальцев приводят к цилиндровой нефропатии. Другие типы легких цепей могут образовывать депозиты неффибрилярной и фибриллярной структуры, которые откладываются в клубочках, вызывая их повреждение. В патогенезе образования депозитов играют значение такие структурные аномалии легких цепей, как изменение аминокислотной последовательности, нарушение гликозилирования, длины молекул, способности к полимеризации и агрегации, повышение гидрофобности, что способствует их адгезии в тканях [5, 15, 23, 49, 62, 73, 76]. При болезни депозитов легких цепей чаще наблюдается секреция моноклональных κ-цепей, при AL-амилоидозе – λ-цепей [62, 75]. Способность к образованию амилоида связывают с нарушением полимеризации легких цепей (потерей третичной и четвертичной структуры). Находясь в частично развернутом состоянии, они легко агрегируются в протофиламенты и фибриллы [32]. Однажды начавшись, процесс прогрессирует экспоненциально.

I. Тубулопатии

1. Синдромы канальцевых дисфункций

Белок VJ может вызывать функциональные нарушения клеток почечных канальцев при отсутствии

почечной недостаточности и изменений в биоптате почки [21]. В ряде исследований [10, 12, 24] установлена ингибирующая способность моноклональных легких цепей на Na-K-АТФ-азу клеток канальцевого эпителия, что приводит к нарушениям реабсорбции. Дисфункция проксимальных отделов канальцев (приобретенный синдром Фанкони) сопровождается нормогликемической глюкозурией, аминоацидурией, фосфатурией, лизоцимурией, проксимальным канальцевым ацидозом [52]. Синдром Фанкони чаще развивается при секреции белка VJ κ-типа, наблюдается при вялотекущей ММ или может задолго предшествовать манифестации ММ. Поражения дистальных канальцев характеризуются дистальным канальцевым ацидозом, иногда нефрогенным диабетом [51]. Описаны также случаи дисфункций как проксимальных, так и дистальных канальцев [69]. Снижение концентрационной способности и реабсорбции натрия может привести к дегидратации, что увеличивает риск развития цилиндровой нефропатии и острой почечной недостаточности.

Подавление секреции белка VJ может привести к полному восстановлению функций канальцев.

2. Цилиндровая нефропатия

Под термином «цилиндровая нефропатия» (cast nephropathy) понимают поражение почек вследствие формирования белковых преципитатов (цилиндров или слепков) в дистальных канальцах и собирательных трубках. При световой микроскопии выявляют большие, плотные, светопреломляющие слепки канальцев с характерной многослойной структурой, которые эозинофильны, могут быть ШИК-положительны [60]. Вокруг слепков видны эпителиальные клетки, лимфоциты, нейтрофилы, гигантские клетки моноцитарной или макрофагальной природы, часто с включениями белковых фрагментов. Характерна атрофия канальцев, фиброз интерстиция. Клубочки и базальная мембрана канальцев не поражаются [57]. При электронной микроскопии слепки могут выглядеть плотными и гомогенными, а могут быть похожими на фибриллы. Наряду с белком VJ в слепках присутствует белок Тамма–Хорсвелла, иногда альбумин, С3-фрагмент комплемента, поликлональные легкие и тяжелые цепи и др. [59].

Цилиндровая нефропатия характеризуется высоким уровнем азотемии (креатинин 0,8 и выше ммоль/л), в костном мозге выявляют большое количество (более 30%) плазматических клеток [57]. Эффективное лечение ММ может привести к улучшению функции почек.

II. Гломерулопатии

1. Болезнь депозитов легких цепей

Болезнь депозитов легких цепей (ДЛЦ) является наиболее частым вариантом болезни депозитов моноклональных иммуноглобулинов (NAMIDD). В 50% случаев болезнь ДЛЦ является осложнением ММ [31]. Примерно у 25% пациентов отсутствуют признаки лимфопролиферативного заболевания, хотя при иммунофлуоресцентном исследовании костного мозга часто удается выявить клон плазматических клеток, синтезирующих

легкие цепи такого же типа, что и в составе депозитов [31]. В некоторых случаях в последующем развивается вялотекущая (индолентная) ММ [9, 44]. При отсутствии диагностических критериев ММ болезнь ДЛЦ рассматривается как самостоятельное заболевание [4, 65].

Клиническая картина сходна с AL-амилоидозом, главным образом поражаются почки и сердце, значительно реже другие органы [7, 31]. Выявляют протеинурию, чаще умеренную, не превышающую 1 г/сут, иногда массивную, без гематурии и гипертензии. Характерна быстро прогрессирующая почечная недостаточность, которая выявляется в момент диагностики у 96% пациентов. В среднем через 2 года от начала заболевания у 57% больных развивается уремия, требующая лечения программным гемодиализом [61].

При поражении сердца возникают нарушения ритма и проводимости, сердечная недостаточность [2].

При световой микроскопии выявляют нодулярный мезангиальный склероз [57], иногда клубочки выглядят неизменными или с расширением мезангиума [31]. Диагноз подтверждают на основании электронной и иммунофлуоресцентной микроскопии биоптата почки, позволяющей обнаружить депозиты, расположенные субэндотелиально и в базальной мембране клубочков, канальцев, а также мезангиуме. Депозиты имеют гранулярную, плотную, нефибриллярную (аморфную) структуру, не окрашиваются Конго-красным, ШИК-положительные. Дополнительным методом является исследование с иммунопероксидазой к легким цепям [31]. В 85% случаев удается выявить секрецию моноклональных легких цепей в сыворотке или моче, используя метод иммунофиксации. Реже парапротеин почти весь откладывается в виде депозитов во внутренних органах, медиана выживаемости составляет 4 года [61]. Причины смерти – кахексия (44%), геморрагический синдром (17%), кардиомиопатия (11%), инфекции (8%) и другие (20%). Лечение проводится по принципам терапии ММ, учитывая сходство патогенеза этих заболеваний. Используется комбинация мелфалана и преднизолона, программа VAD. Улучшения выживаемости удалось добиться с применением высокодозной химиотерапии и последующей трансплантацией периферических стволовых клеток.

Трансплантация почки не привела к существенному улучшению прогноза. В подавляющем большинстве случаев (в среднем через 33 мес.) развилась болезнь ДЛЦ трансплантата. Медиана выживаемости больных составила 6,1 года [3, 38, 47].

2. AL-амилоидоз

AL-амилоидоз (первичный амилоидоз, параамилоидоз) – патология, при которой в тканях откладываются белковые депозиты фибриллярной структуры, содержащие моноклональные легкие цепи. Заболевание характеризуется клональной плазмоклеточной дискразией костного мозга (плазмодитоз, не превышающий 10%), секрецией моноклональных легких цепей (в 76% – λ -типа). Парапротеин обнаруживают в сыворотке и/или моче методом электрофореза в 50% случаев, более чувствительным методом иммунофиксации – у 80–96% пациентов с AL-амилоидозом [5, 20, 32, 55]. В 20% случаев причиной развития AL-амилоидоза является ММ

[43]. При AL-амилоидозе и ММ могут наблюдаться сходные цитогенетические аномалии – транслокация 14q, делеция 13q [33]. Отложение амилоидных фибрилл в межклеточных пространствах внутренних органов приводит к прогрессирующему нарушению их функции.

Помимо легких цепей в состав амилоида входят высокомолекулярный гликолизированный протеин («SAP-компонент амилоида сыворотки»), аполипопротеин E, которые также способствуют формированию фибрилл и их стабилизации [23].

Заболевание чаще выявляется у лиц в возрасте 50–70 лет, характеризуется системным поражением, реже отмечается изолированное вовлечение отдельных органов. Ведущие клинические проявления первичного амилоидоза – нефротический синдром (почечная недостаточность может отсутствовать или присоединиться позже), застойная сердечная недостаточность, периферическая и вегетативная нейропатия, гепатомегалия, прогрессирующая кахексия.

Поражение почек приводит к развитию нефротического синдрома с периферическими и полостными отеками, однако прогрессирующая почечная недостаточность наблюдается достаточно редко. При световой микроскопии биоптата почки выявляют расширение мезангиального матрикса. В интерстиции и междольковых артериях обнаруживают аморфные внеклеточно расположенные, эозинофильно окрашиваемые депозиты. При электронной микроскопии в клубочках, интерстиции, артериолах, междольковых артериях обнаруживают амилоидные фибриллы.

Примерно у 20% больных ведущее клиническое проявление амилоидоза – поражение сердца по типу рестриктивной кардиомиопатии. Развивается сердечная недостаточность, чаще правожелудочковая (положительный венный пульс, периферические отеки, гепатомегалия), иногда сочетающаяся с низким сердечным выбросом и ортостатической гипотонией. Возможны нарушения ритма и проводимости. В ряде случаев, даже при синусовом ритме, в предсердии могут образовываться тромбы [17], в связи с чем повышен риск тромбоэмболии. На ЭКГ выявляют снижение вольтажа в стандартных отведениях.

У 20% больных первичным амилоидозом выявляют периферическую полинейропатию, проявляющуюся парестезиями, мышечной слабостью, нарушением чувствительности [63]. Сенсорная нейропатия обычно симметрична, более выражена на ногах, может сопровождаться болевыми ощущениями. Моторная нейропатия встречается редко. Характерен синдром «карпального канала (туннеля)», который может предшествовать развернутой клинике амилоидоза в течение многих лет. Вегетативная нейропатия часто сочетается с периферической и проявляется ортостатической гипотензией, импотенцией, нарушением моторики желудочно-кишечного тракта, опорожнения мочевого пузыря, андрозом.

У 10% больных отмечается отложение амилоида в языке (макроглоссия), что может привести к обструкции дыхательных путей, ночному апноэ, создать трудности при жевании. Поражение желудочно-кишечного тракта сопровождается чувством быстрой насыщаемости, диареей, постоянной тошнотой, потерей массы

тела, синдромом мальабсорбции. Возможны осложнения – перфорация кишки, кровотечение. У 25% больных отмечается гепатомегалия.

Частой и серьезной проблемой при AL-амилоидозе является геморрагический синдром [54]. Причиной кровоточивости служит повышенная проницаемость сосудов в результате отложения амилоида в эндотелии, что приводит к пурпуре (характерна периорбитальная пурпура – «глаза енота»), описаны тяжелые кровотечения после биопсии печени и почки.

При AL-амилоидозе возможно поражение различных органов и тканей: кожи и мягких тканей, суставов, костного мозга, голосовых связок, надпочечников, щитовидной железы, лимфатических узлов и др.

Диагноз AL-амилоидоза основан на обнаружении амилоида в биоптате пораженного органа или ткани (почки, печени, сердца, подкожной жировой клетчатки передней брюшной стенки) и подтверждении его иммунохимического типа. В гистологическом препарате амилоид окрашивается Конго-красным, при поляризационной микроскопии характеризуется зеленым светопреломлением. Следует отметить опасность биопсии внутренних органов при амилоидозе в связи с развитием трудно останавливаемых кровотечений. Причиной последних является поражение сосудов, а также относительный дефицит плазменных факторов свертывания, адсорбируемых амилоидом. Поэтому рекомендовано начинать обследование больного с попытки выявить амилоид в биоптате подкожно-жировой клетчатки живота, прямой кишки, губной слюнной железы, что удается в 80% случаев [18, 43, 48]. Целесообразна трепанобиопсия костного мозга, так как обнаружение амилоида патогномонично именно для AL-типа [32]. Выявив AL-амилоид в биоптате одного органа (или ткани), не следует выполнять последующие биопсии. Распространенность процесса оценивают на основании клинических данных.

Из неинвазивных методов используется SAP-стинциграфия, позволяющая диагностировать отложения AL-амилоида в различных органах и оценивать процесс в динамике [34–36].

Дифференциальный диагноз проводят с другими формами амилоидоза, в первую очередь с наследственным, при котором также возможна секреция парапротеина [46]. В некоторых случаях необходимо исследование ДНК и последовательности аминокислот в амилоидных фибриллах. Необходимо исключение множественной миеломы и других В-лимфопролиферативных опухолей, при которых AL-амилоидоз рассматривают как осложнение.

Прогноз при первичном амилоидозе плохой: без специфического лечения 80% больных погибают в течение 2 лет [54]. Основные причины смерти – сердечная недостаточность, почечная недостаточность, сепсис, кахексия. Однако эффективная терапия, при которой удается подавить продукцию легких цепей, может привести к стабилизации состояния и регрессии амилоидных депозитов [16, 30, 32, 35].

В лечении AL-амилоидоза используют цитостатические препараты, применяемые при MM. Отчетливые успехи связаны с применением интенсивных режимов химиотерапии. При использовании более «мягких» подходов к лечению (например, терапии мелфала-

ном и преднизолоном в стандартных дозах) эффект наступает медленно и больной может погибнуть до завершения курса лечения. В то же время интенсивные программы химиотерапии сопровождаются большей токсичностью и связанной с лечением летальностью. В связи с этим выбор тактики лечения представляется чрезвычайно важным.

Протокол MP (мелфалан + преднизолон). Эффективен у 20–30% пациентов с медианой выживаемости 18 месяцев. Однако у ответивших на лечение выживаемость составляет 89 мес. [25, 42]. Эффект достигается медленно – в среднем через год от начала лечения. Терапия показана пациентам, которым невозможно провести более интенсивное лечение.

Терапия VAD. Наиболее эффективна (число положительных ответов 54%), медиана выживаемости 50 мес. В настоящее время является терапией первой линии у больных до 70 лет [32, 68, 77]. Противопоказана при клинических проявлениях сердечной недостаточности, вегетативной и выраженной периферической нейропатии.

Лечение высокими дозами дексаметазона (HDD) может быть проведено больным, имеющим противопоказания к другим программам терапии, а также при рефрактерности к предшествующей терапии MP. По данным ряда авторов [25, 27, 56], эффективность высоких доз дексаметазона ниже (34%), чем при терапии VAD и средними дозами мелфалана.

Однако результаты многоцентрового проспективного клинического исследования в США [16] подтвердили более высокую эффективность этой программы (45% ответов на лечение; двухлетняя выживаемость – 60%).

Средние дозы мелфалана (IDM). Терапия включает среднюю дозу мелфалана (25 мг/м²), вводимую внутривенно с интервалами 4 недели. Эффективность сравнима с терапией VAD [45]. Может использоваться при наличии противопоказаний к терапии VAD, а также рефрактерности к проводимому лечению (в том числе и VAD).

Высокодозная химиотерапия с последующей трансплантацией периферических стволовых клеток (PBSCT). В настоящее время накоплен большой опыт применения высокодозной химиотерапии (ВДХТ) с последующей трансплантацией периферических стволовых клеток [11, 26, 29, 53, 58, 66]. ВДХТ позволяет в 60% случаев добиться регрессии амилоидных отложений, однако сопровождается высокой летальностью (21–39%). ВДХТ противопоказана больным с клиническими признаками поражения сердца, симптомами вегетативной нейропатии, эпизодами кровотечения из желудочно-кишечного тракта, в терминальной стадии ХПН, в возрасте старше 70 лет, при поражении более двух внутренних органов. ВДХТ может быть проведена больным, относящимся к группе хорошего прогноза (нет клинических признаков сердечной недостаточности, поражение не более двух органов, клубочковая фильтрация более 50 мл/мин), а также при отсутствии эффекта на предшествующую терапию.

Таким образом, существует целый спектр болезней, вызванных моноклональными легкими цепями, вызывающих как незначительные нарушения почечных канальцев, так и необратимые органые повреждения с плохим прогнозом. Тяжесть поражения почек часто

не соответствует уровню секреции белка ВJ. Однако выявление нефропатии при моноклональной секреции легких цепей является показанием к незамедлительному началу химиотерапии.

Литература

1. Андреева Н.Е. Множественная миелома: прошлое, настоящее, будущее. Гематол. и трансфузиол. 1998; 3: 4–11.
2. Ткаченко Н.Я., Суханов А.В., Варясин В.В. и соавт. Острая почечная недостаточность как проявление миеломной почки в сочетании с болезнью депонирования моноклональных иммуноглобулинов. Нефрология и диализ 2005; 1: 64–69.
3. Alpers C.E., Marchioro T.L., Johnson R.J. Monoclonal immunoglobulin deposition disease in a renal allograft: probable recurrent disease in a patient without myeloma. Am J Kidney Dis 1989; 13: 418–423.
4. Barlogie B., Alexanian R., Jagannath S. Plasma cell dyscrasias. JAMA 1992; 268: 2946.
5. Bellotti V., Merlini G., Bucciarelli E. et al. Relevance of class, molecular weight and isoelectric point in predicting human light chain amyloidogenicity. Br J Haematol 1990; 74: 65–69.
6. Bellotti V., Stoppini M., Merlini G. et al. Amino acid sequence of kappa chain, the Bence Jones protein isolated from a patient with light chain deposition disease. Biochim Biophys Acta 1991; 1097: 177–182.
7. Buxbaum 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.
8. Buxbaum J.N. Infiltrative Nonamyloidotic Monoclonal Immunoglobulin Light Chain Cardiomyopathy: An Underappreciated Manifestation of Plasma Cell Dyscrasias. Cardiology 2000; 93: 220–228.
9. Cogne M., Silvain C., Khamlichi A.A. et al. Structurally abnormal immunoglobulins in human immunoproliferative disorders. Blood 1992; 79: 2181.
10. Colussi G., Barbarono L., Airaghi C. Clinical spectrum of tubular disorders from light chains. In: Minetti L., D. Amico G., Ponticelli C., editors. The kidney in plasma cell dyscrasia. Dordrecht: Kluwer Acad Publ 1988: 191–209.
11. Comenzo R.L., Vosburgh E., Falk R.H. et al. Dose-intensive melphalan with blood stemcell support for the treatment of AL (amyloid light-chain) amyloidosis: survival and responses in 25 patients. Blood 1998; 91: 3662–3670.
12. Cooper E.H., Forbes M.A., Crockson R.A., Mac Lenman I.C.M. Proximal renal tubular function in myelomatosis: observations in the fourth MRC trial. J Clin Pathol 1984; 37: 848–852.
13. Day E.D. The light chains of immunoglobulins. In: Day E.D., editor. Advanced Immunochimistry. New York: Wiley 1990; 3–51.
14. Decourt C., Cogne M., Rocca A. Structural peculiarities of a truncated V kappa III immunoglobulin light chain in myeloma with light chain deposition disease. Clin Exp Immunol 1996; 106: 357–361.
15. Deret S., Chomilier J., Huang D.B. et al. Molecular modeling of immunoglobulin light chains implicates hydrophobic residues in non amyloid light chain deposition diseases. Protein Eng 1997; 10: 1191–1197.
16. Dhodapkar M.V., Hussein M.A., Rasmussen E. et al. Clinical efficacy of high-dose dexamethasone with maintenance dexamethasone/alpha interferon in patients with primary systemic amyloidosis: results of United States Intergroup Trial Southwest Oncology Group (SWOG) S9628. Blood 2004; 104: 3520–3526.
17. Dubtey S., Pollak A., Skinner M., Falk R.H. Atrial thrombi occurring during sinus rhythm in cardiac amyloidosis: evidence for atrial electromechanical dissociation. British Heart Journal 1995; 74: 541–544.
18. Duston M.A., Skinner M., Sbrabam T., Cohen A.S. Diagnosis of amyloidosis by abdominal fat aspiration: analysis of 4 years experience. Am J Med 1987; 82: 412–414.
19. Edelman G.M., Gally J.A. The nature of Bence Jones protein: chemical similarities to polypeptide chains of myeloma globulins and normal globulins. J Exp Med 1962; 116: 202–227.
20. Falk R.H., Comenzo R.L., Skinner M. The systemic amyloidoses: current approaches to diagnosis and treatment. N Engl J Med 1997; 337: 898–912.
21. Fang L.S.T. Light chain nephropathy. Kidney Int 1985; 27: 582–592.
22. Gallo G., Goni F., Boctor F. et al. Light chain cardiomyopathy. Structural analysis of the light chain tissue deposits. Am J Pathol 1996; 148: 1397–1406.
23. Gallo G., Wisniewsky T., Choi-Miura N.H. et al. Potential role of apolipoprotein in protein fibrillogenesis. Am J Pathol 1994; 145: 526–530.
24. Geobch J., Smith J.F., Ledingham J. et al. Inhibition of active transport sodium-potassium ATP-ase by myeloma protein. Lancet 1978; 2: 17–18.
25. Gertz M.A., Lacy M.Q., Lust J.A. et al. Phase II trial of high-dose dexamethasone for untreated patients with primary systemic amyloidosis. Medical Oncology 1999; 16: 104–109.
26. Gertz M.A., Lacy M.Q., Gastineau D.A. et al. Blood stem cell transplantation as therapy for primary systemic amyloidosis (AL). Bone Marrow Transplantation 2000; 26: 963–969.
27. Gertz M.A., Lacy M.Q., Lust J.A. et al. Phase II trial of high-dose dexamethasone for previously treated immunoglobulin light-chain amyloidosis. American Journal of Hematology 1999; 61: 115–119.
28. Gertz M.A., Lacy M.Q., Lust J.A. et al. Prospective randomized trial of melphalan and prednisone versus vincristine, carmustine, melphalan, cyclophosphamide and prednisone in the treatment of primary systemic amyloidosis. Journal of Clinical Oncology 1999; 17: 262–267.
29. Gillmore J.D., Apperley J.F., Craddock C. et al. High-dose melphalan and stem cell rescue for AL amyloidosis. In: Amyloid and Amyloidosis. NY: Parthenon Publishing, Pearl River 1998; 102–104.
30. Gillmore J.D., Hawkins P.N., Pepys M.B. Amyloidosis: a review of recent diagnostic and therapeutic developments. Br J Haematol 1997; 99: 245–256.
31. Graziani M., Merlini G., Petrini C. Guidelines for the Analysis of Bence Jones Protein. Clin Chem Lab Med 2003; 41 (3): 338–346.
32. Guidelines on the diagnosis and management of AL amyloidosis. Br J Haematol 2004; 125 (6): 681–700. (Guidelines Working Group of UK Myeloma Forum; British Committee for Standards in Haematology, British Society for Haematology.)
33. Harrison C.J., Mazzullo H., Ross F.M. et al. Translocations of 14q32 and deletions 13q14 are common chromosomal abnormalities in systemic amyloidosis. Br J Haematol 2002; 117: 427–435.
34. Hawkins P.N. Serum amyloid P component scintigraphy for diagnosis and monitoring amyloidosis. Current Opinions in Nephrology and Hypertension 2002; 11: 649–655.
35. Hawkins P.N. Studies with radiolabelled serum amyloid P component provide evidence for turnover and regression of amyloid deposits *in vivo*. Clinical Science 1994; 87: 289–295.
36. Hawkins P.N., Lavender J.P., Pepys M.B. Evaluation of systemic amyloidosis by scintigraphy with ¹²⁵I-labeled serum amyloid P component. N Engl J Med 1990; 323: 508–513.
37. Heilman R.L., Velosa J.A., Holley K.E. et al. Long-term follow up and response to chemotherapy in patients with light chain deposition disease. Am J Kidney Dis 1992; 20: 34.
38. Howard A.D., Moore J., Tomaszewski M.M. Occurrence of multiple myeloma three years after successful renal transplantation. Am J Kidney Dis 1987; 10: 147–150.
39. Knudsen L.M., Hippe E., Hjorth M. et al. Renal function in newly diagnosed multiple myeloma – a demographic study of 1353 patients. The Nordic Myeloma Study Group. Eur J Haematol 1994; 53: 207–212.
40. Koss M.N., Pirani C.L., Osserman E.P. Experimental Bence Jones cast nephropathy. Lab Invest 1976; 34: 579–591.
41. Kyle R.A., Greipp P.R. Idiopathic Bence Jones proteinuria. N Engl J Med 1998; 306: 564–567.
42. Kyle R.A., Gertz M.A., Greipp P.R. et al. A trial of three regimens for primary amyloidosis: colchicine, melphalan and prednisone and melphalan, prednisone and colchicine. N Engl J Med 1997; 336: 1202–1207.
43. Kyle R.A., Gertz M.A. Primary systemic amyloidosis: Clinical and laboratory features in 474 cases. Semin Hematol 1995; 32: 45.
44. Kyle R.A., Greipp P.R. Smoldering multiple myeloma. N Engl J Med 1980; 1302: 1347.
45. Laachmann H.J., Gillmore J.D., Pepys M.B., Hawkins P.N. Outcome in systemic AL amyloidosis following stem cell transplantation or infusional chemotherapy. Blood 2000; 100: 210.
46. Laachmann H.J., Booth D.R., Booth S.E. et al. Misdiagnosis of hereditary amyloidosis as AL (primary) amyloidosis. N Engl J Med 2002; 346: 1786–1791.
47. Leung N., Lager D.J., Gertz M.A. et al. Long-term outcome of renal transplantation in light-chain deposition disease. Am J Kidney Dis 2004; 43: 147–153.
48. Libbey C.A., Skinner M., Cohen A.S. Use of abdominal fat tissue aspirate in the diagnosis of systemic amyloidosis. Archives of Internal Medicine 1983; 143: 1549–1552.
49. Ling N.R. Immunoglobulin production by cultured human lymphocytes. Protein Sci 1999; 8: 509–517.
50. Maack T., Johnson V., Kau S.T. et al. Renal filtration, transport

- and metabolism of low-molecular weight proteins: a review. *Kidney Int* 1979; 16: 251–270.
51. *Maldonado J.E., Velosa J.A., Kyle R.A.* et al. Fanconi syndrome in adults. A manifestation of latent myeloma. *Am J Med* 1975; 58: 35–64.
 52. *Messiaen T., Deret S., Mougenot B.* et al. Adult Fanconi syndrome secondary to light chain gammopathy. Clinicopathologic heterogeneity and unusual features in 11 patients. *Medicine (Baltimore)* 2000; 79: 135–154.
 53. *Moreau P., Leblond V., Bourquelot P.* et al. Prognostic factors for survival and response after high-dose therapy and autologous stem cell transplantation in systemic AL amyloidosis: a report on 21 patients. *Br J Haematol* 1998; 101: 766–769.
 54. *Mumford A.D., O'Donnell J., Gillmore J.D.* et al. Bleeding symptoms and coagulation abnormalities in 337 patients with AL-amyloidosis. *Br J Haematol* 2000; 110: 454–460.
 55. *Palladini G., Obici L., Merlini G.* Immunoglobulin light chain amyloidosis. The archetype of structural and pathogenic variability. *J Struct Biol* 2000; 130: 280–289.
 56. *Palladini G., Anesi E., Perfetti V.* et al. A modified high-dose dexamethasone regimen for primary systemic (AL) amyloidosis. *Br J Haematol* 2001; 113: 1044–1046.
 57. *Paueksakon P., Revelo M., Horn R.* et al. Monoclonal gammopathy: significance and possible causality in renal disease. *Am J Kidney Dis* 2003; 42 (1): 87–95.
 58. *Perz J.B., Schonland S.O., Hundemer M.* et al. High-dose melphalan with autologous stem cell transplantation after VAD induction chemotherapy for treatment of amyloid light chain amyloidosis: a single centre prospective phase II study. *Br J Haematol* 2004; 127: 543–551.
 59. *Picken M.M., Silva F., Agati D.* et al. Renal lesions in plasma cells dyscrasia: ultrastructural observation. *Am J Kidney Dis* 1987; 10: 208–221.
 60. *Pirani C.L., Silva F.G., Appel G.B.* Interstitial disease in multiple myeloma and other non renal neoplasias. In: *Conran R.S., Brenner B.M., Stein J.H.*, editors. *Tubulo-interstitial nephropathies*. London: Churchill Livingstone 1983; 208–221.
 61. *Pozzi C., D. Amico M., Fogazzi G.B.* et al. Light chain deposition disease with renal involvement: Clinical characteristics and prognostic factors. *Am J Kidney Dis* 2003; 42 (6): 1154–1163.
 62. *Preudhomme J.L., Aucouturier P., Touchard G.* et al. Monoclonal immunoglobulin deposition disease (Randall type). Relationship with structural abnormalities of immunoglobulin chains. *Kidney Int* 1994; 46: 965–972.
 63. *Rajkumar S.V., Gertz M.A., Kyle R.A.* Prognosis of patients with primary systemic amyloidosis who present with dominant neuropathy. *Am J Med* 1998; 104: 232–237.
 64. *Ronco P.M.* Kidney involvement in plasma cell dyscrasias. In: *Oxford Textbook of Clinical Nephrology*. Second edition 1998; 2: 811–835.
 65. *Ronco P.M., Alyanakian M.A.* et al. Light Chain Deposition Disease: A model of Glomerulosclerosis Defined at the Molecular level. *J Am Soc Nephrol* 2001; 12: 1558–1565.
 66. *Sanchez-Ruvalcaba V., Wright D.G., Seldin D.C.* et al. An overview of the use of high dose melphalan with autologous stem cell transplantation for the treatment of AL amyloidosis. *Bone Marrow Transplantation* 2001; 28: 637–642.
 67. *Sanders P.W.* Management of paraproteinemic renal disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2005; 14 (2): 97–103.
 68. *Sezer O., Schmid P., Schweigert M.* et al. Rapid reversal of nephritic syndrome due to primary systemic AL amyloidosis after VAD and subsequent high-dose chemotherapy with autologous stem cell support. *Bone Marrow Transplantation* 1999; 23: 967–969.
 69. *Smithline N., Kassirer J.P., Cohen J.J.* Light chain nephropathy. Renal tubular dysfunction associated with light chain proteinuria. *N Engl J Med* 1972; 94: 71–74.
 70. *Solling K.* Free light chains of immunoglobulins. *Scand J Clin Lab Invest* 1981; 157 (Suppl): 1–83.
 71. *Solomon A., Weiss D.T., Kattine A.A.* Nephrotoxic potential of Bence Jones proteins. *N Engl J Med* 1991; 324: 1845–1851.
 72. *Solomon A.* Light chains immunoglobulin. Structural-genetic correlates. *Blood* 1986; 68: 603–607.
 73. *Stevens F.J., Argon Y.* Pathogenic light chains and the B-cell repertoire. *Immunol Today* 1999; 20: 451–457.
 74. *Sumpio B.E., Maack T.* Kinetics, competition, and selectivity of tubular absorption of proteins. *Am J Physiol* 1982; 243: 279–292.
 75. *Tubb R.R., Berkley V., Valenzuela R.* et al. Pseudo-gamma heavy chain (Ig G4 lambda) deposition disease. *Mod Pathol* 1992; 5: 185–190.
 76. *Vidal R., Goni F., Stevens F.* et al. Somatic mutations of the L 12a gene in V-kappa light chain disease; potential effects on aberrant protein conformation and deposition. *Am J Pathol* 1999; 155: 2009–2017.
 77. *Wardley A.M., Jayson G.C., Goldsmith D.E.* et al. The treatment of nephrotic syndrome caused by primary (light chain) amyloid with vincristine, doxorubicin and dexamethasone. *British Journal of Cancer* 1998; 78: 774–776.
 78. *Woodruff R., Sweet B.* Multiple myeloma with massive Bence Jones proteinuria and preservation of renal function. *Aust N Z J Med* 1977; 7: 60–62.