

Трудности диагностики множественной миеломы, дебютировавшей синдромом ОПН

**Е.О. Щербакова, Е.И. Прокопенко, А.В. Ватазин, Е.В. Катаева,
Р.В. Кошелев, С.Ю. Гулимова, Н.М. Фоминых**
Московский областной научно-исследовательский клинический институт
им. М.Ф. Владимирского, г. Москва

Difficult diagnosis of multiple myeloma with acute renal failure as a first clinical manifestation

**E.O. Sherbakova, E.I. Prokopenko, A.V. Vatazin, E.V. Kataeva,
R.V. Koshelev, S.U. Gulimova, N.M. Fominykh**

Ключевые слова: миелома, поражение почек, ОПН.

Множественная миелома (ММ) – злокачественное новообразование из клональных плазматических клеток, относящееся к В-клеточным лимфоидным опухолям низкой степени злокачественности. Частота ММ достаточно велика и составляет в среднем 3,0–4,0 на 100 000 населения в год [1]. ММ считается «болезнью пожилого возраста»: в среднем встречается только 2% пациентов моложе 40 лет [8, 13], а средний возраст больных составляет 61 год [1, 11]. Диагностика ММ не вызывает затруднений при сочетании костных поражений, анемии, диспротеинемии, повышения СОЭ, поражения почек с развитием почечной недостаточности различной степени, пожилого возраста больного. Могут также наблюдаться гиперкальциемия, периферическая полинейропатия, гипервискозный синдром, повышенная кровоточивость, острые бактериальные инфекции и даже лихорадка, устойчивая к антибактериальной терапии [1]. Однако в общей клинической практике можно выделить группу больных с умеренным мочевым синдромом без значительной анемии и диспротеинемии, не имеющих оссалгического синдрома на начальных этапах наблюдения. Таким пациентам, как правило, ставится диагноз пиело- или гломерулонефрита. Нередкой становится ситуация, когда в отделении гемодиализа для проведения заместительной почечной терапии поступает больной без нефрологического анамнеза с диагнозом ХПН или ОПН неясной этиологии, а при обследовании выявляется ММ [2]. В связи с этим нам хотелось бы, используя конкретное клиническое наблюдение, обсудить диагностическое значение совокупности таких признаков, как ОПН, длительная протеинурия без формирования нефротического синдрома и развитие тяжелого остеопороза.

Больной П., 1965 г. р., наблюдается в МОНИКИ с 29.03.01 г. Считает себя больным с 11.03.01 г., когда после переохлаждения на фоне острой респираторной инфекции

впервые появились общая слабость, боли в пояснице, повышение АД, уменьшилось количество мочи. Пациент госпитализирован в терапевтическое отделение ЦРБ Ленинского района Московской области (г. Видное). При поступлении состояние больного тяжелое. Кожные покровы бледные, лицо одутловатое, периферических отеков нет. ЧД 18 в 1 мин. В легких дыхание жесткое, хрипов не слышно. Тоны сердца приглушены, ЧСС 100 в 1 мин. АД 160/110 мм рт. ст. Живот мягкий, безболезненный при пальпации. Печень не увеличена. Суточный диурез – 500 мл. При дополнительном обследовании обнаружены: умеренная анемия (гемоглобин 114 г/л, эр. $3,62 \cdot 10^{12}$ /л), лейкоцитоз (лейкоциты $10,4 \cdot 10^9$ /л), ускорение СОЭ до 66 мм/ч, постепенное повышение уровня азотистых шлаков – мочевины крови от 10,0 до 18,1 ммоль/л, креатинин от 0,13 до 0,87 ммоль/л. Общий белок крови 82 г/л. Удельный вес мочи низкий – 1005. Суточная протеинурия 2,53 г. Мочевой осадок скудный. Белка Бенс-Джонса в моче не найдено. Рентгенография поясничного отдела позвоночника выявила только признаки остеохондроза. Патологических изменений в костях черепа и грудной клетки не обнаружено. Глазное дно: калибр сосудов сетчатки – в пределах нормы. ЭКГ: синусовый ритм, нормальное положение ЭОС. Диагностирован острый гломерулонефрит, ОПН. Лечение (эуфиллин, лазикс, эналаприл, верапамил) эффекта не дало, продолжала нарастать почечная недостаточность. 29.03.01 г. уровень креатинина плазмы составил 1,16 ммоль/л, Na 128 ммоль/л, K 5,24 ммоль/л, Ca 1,01 ммоль/л, гемоглобин 106 г/л. Диурез 500 мл в сутки. Для проведения заместительной почечной терапии больной был переведен в МОНИКИ.

При поступлении в МОНИКИ отмечено усиление гипергидратации – голени и стопы пастозны, в легких дыхание жесткое, печень на 2–3 см выступает из-под края реберной дуги. Суточный диурез 1450 мл. 30.03.01 г. в правую подключичную вену имплантирован двухпросветный катетер и начато лечение гемодиализом.

4.04.01 г. диурез составил 2300 мл, АД 140/90 мм рт. ст., креатинин крови 0,78 ммоль/л, Na 130 ммоль/л, K 4,89 ммоль/л,

Адрес для переписки: 129110, Москва, ул. Щеткина, д. 61/2. МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского, отделение хронического гемодиализа и трансплантации почки

Телефон: (495) 684-57-91. Щербакова Евгения Оттовна

Са 1,18 ммоль/л, гемоглобин 108 г/л, лейкоциты $5,7 \cdot 10^9$ /л. Данные биохимического исследования крови 6.04.01 г.: билирубин 7 мкмоль/л, холестерин 5,3 ммоль/л, общий белок 85 г/л, альбумин 44 г/л, тимоловая проба 1,3, АЛТ 48 ед./л, АСТ 56 ед./л, холинэстераза 7057 ед./л, щелочная фосфатаза 156 ед./л, ГГТП 40 ед./л. Анализ крови: гемоглобин 112 г/л, эритроциты $3,9 \cdot 10^{12}$ /л, ЦП 0,86, лейкоциты $10,8 \cdot 10^9$ /л, п. 2, сегм. 81, лимф. 12, мон. 5, СОЭ 42 мм/ч. Общий анализ мочи: цвет светло-желтый, прозрачность полная, белок 0,444 г/л, глюкоза отсутствует, эпителий – небольшое количество, лейкоциты 20–22–25 в поле зрения, эритроциты 1–2–3 в поле зрения, цилиндры гиалиновые единичные, зернистые единичные. УЗИ почек 4.04.01 г.: контуры почек ровные, структура сохранена. Чашечно-лоханочная система не расширена.

Проведено лечение: 2 сеанса гемодиализа, метилпреднизолон в/в капельно по 500 мг в течение 3 дней, преднизолон орально 60 мг/сут, клексан 60 мг п/к 1 раз в день, курантил 75 мг 3 раза в день, финоптин 40 мг 3 раза в день. На фоне лечения наблюдался рост диуреза и снижение азотемии. В течение недели диурез увеличился до 4600 мл в сутки, уровень креатинина крови снизился до 0,29 ммоль/л. Сохранялась анемия – гемоглобин 98–106 г/л. 12.04.01 г. больной переведен в ЦРБ. Диагноз при выписке: **острый гломерулонефрит. ОПН, стадия восстановления диуреза.** Рекомендовано постепенное снижение дозы преднизолона на 5 мг в неделю, прием курантила, эналаприла, введение низкомолекулярных гепаринов.

С 2001 по 2005 г. больной периодически обследовался в поликлинике МОНИКИ: уровень АД был ниже 130/90 мм рт. ст., отеков не наблюдалось в течение 6 месяцев. СКФ (клиренс эндогенного креатинина) возросла с 72 до 132 мл/мин, креатинин плазмы не превышал 0,13 ммоль/л, общий белок сыворотки составлял 67–85 г/л. Протеинурия колебалась от 0,6 до 4,5 г/сут и зависела от дозы преднизолона и ингибиторов АПФ, присоединения интеркуррентных инфекций. Гемоглобин 138–112 г/л, СОЭ 11–40 мм/ч. Пациент постоянно получал преднизолон 10–20 мг/сут, курантил 225 мг/сут и более, энап 15–30 мг/сут. Попытки снижения дозы преднизолона вызывали рост протеинурии.

В 2004 г. у больного впервые появились боли в позвоночнике, которые связали со стероидным остеопорозом. 23.08.04 г. в клинической больнице № 1 МЦ Управления делами Президента РФ выполнена МР-томография поясничного отдела позвоночника. Заключение: учитывая анамнез – длительный прием кортикостероидов, МРТ-картина может соответствовать жировой дегенерации костного мозга позвонков на фоне выраженного остеопороза с множественными компрессионными переломами тел позвонков (рис. 1). Назначены активные метаболиты витамина D, миакальцик. Боли в позвоночнике сохранялись. В марте 2005 г. на фоне травматического воздействия возник перелом крыла подвздошной кости.

В апреле 2005 г. больной был госпитализирован в МОНИКИ для выполнения нефробиопсии и определения дальнейшей

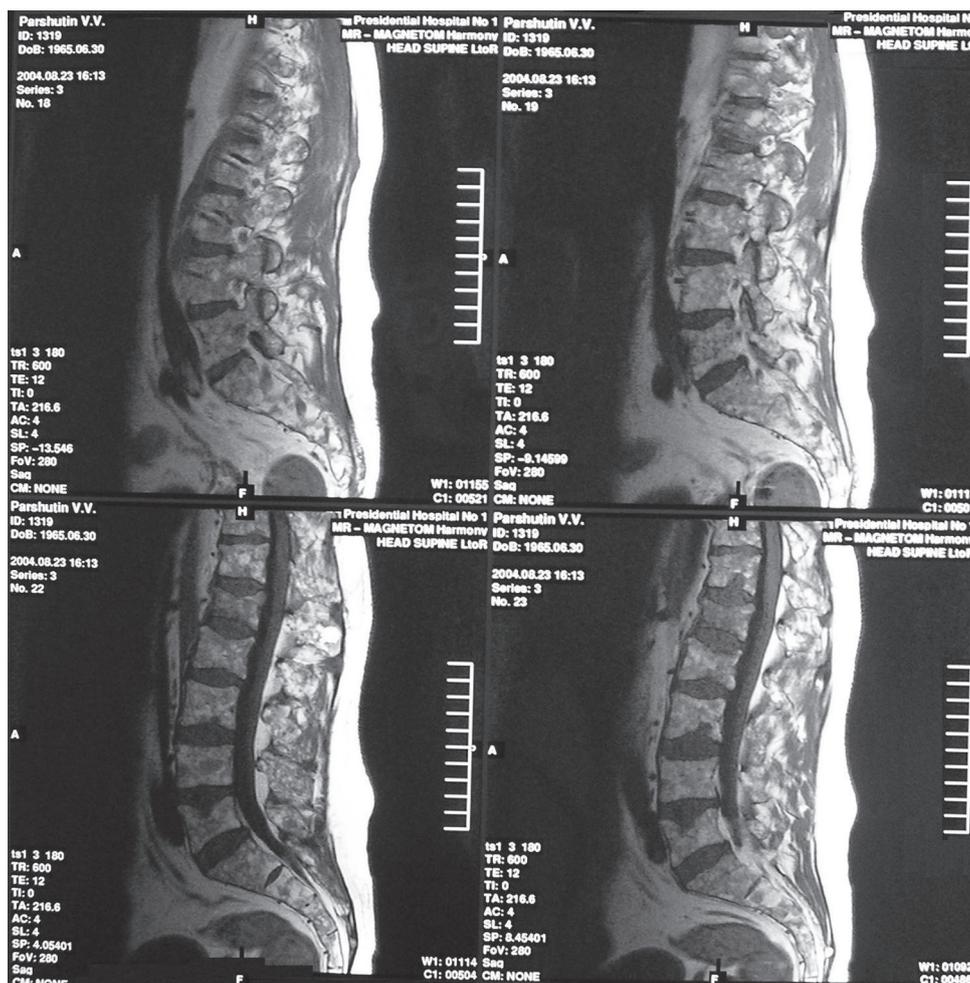


Рис. 1. МР-томография позвоночника больного П. Выраженный остеопороз, компрессионные переломы тел позвонков

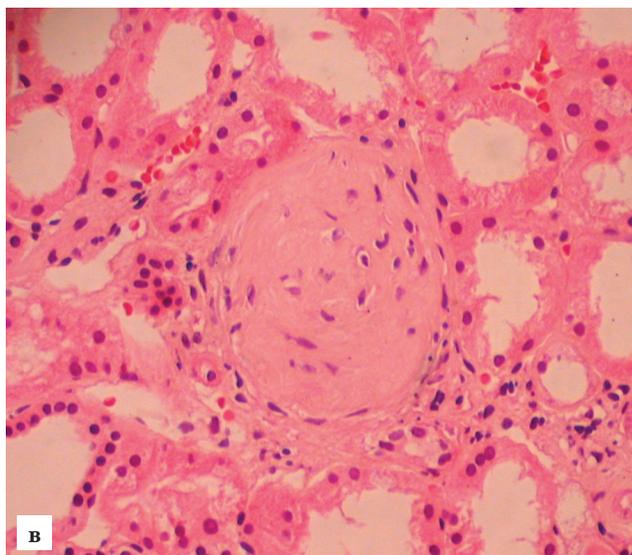
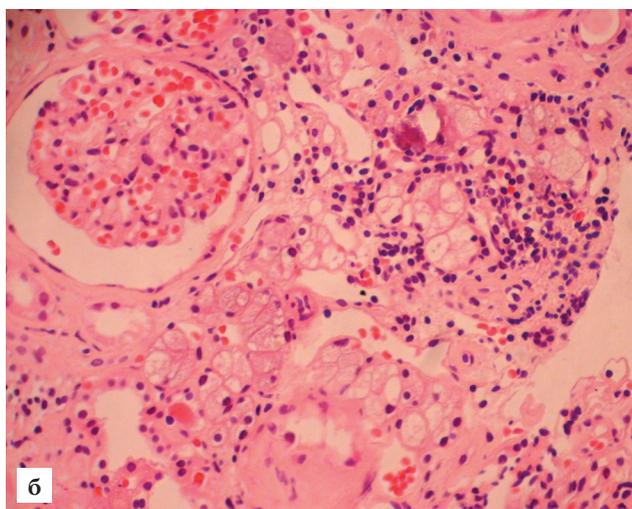
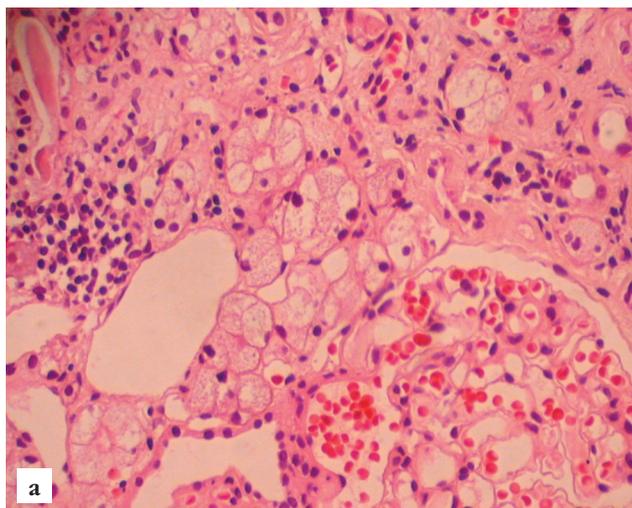


Рис. 2. Нефробиоптат больного П. с множественной миеломой. Световая микроскопия, окраска Г.-Э.:
а – склерозированный клубочек;
б – зернистая дистрофия эпителия канальцев, легкий тубулоинтерстициальный склероз с неспецифической инфильтрацией, кальцинат;
в – то же, что и на рис. 2, б, но при большем увеличении

тактики лечения. Объективно: состояние средней тяжести. Кожные покровы чистые, бледные. Отеков нет. Периферические лимфоузлы не увеличены. В легких дыхание жесткое, хрипов не слышно. Тоны сердца приглушены, ритмичны. ЧСС 88 в 1 мин, АД 130/90 мм рт. ст. Живот мягкий, безболезненный. Печень и селезенка не увеличены. Консультация травматолога 28.04.05 г.: в анамнезе травма – перелом правой подвздошной кости. Ходит на костылях. На рентгенограмме – консолидирующий перелом правой подвздошной кости.

4.05.05 г. выполнена биопсия почки. Анализ почечного биоптата производил А.В. Суханов.

Световая микроскопия. Проведены окраски: гематоксилин-эозин, ШИК-реакция, трихром по Массону. В препаратах до 23 клубочков, 3 из них склерозированы тотально по ишемическому типу (рис. 2, а). Сохранившиеся клубочки выглядят слегка увеличенными в размерах, но пролиферативных явлений нет. Капиллярные петли не утолщены. Интерстиций – отмечается легкая фокальная атрофия канальцев и фиброз интерстиция в сопровождении неспецифической инфильтрации преимущественно мононуклеарными клетками. Имеется также один небольшой очаг инфильтрации лимфоидными клетками. Имеется несколько интерстициальных кальцинатов. Канальцы – имеется несколько профилей канальцев с зернистой дистрофией эпителия, отмечаются также микрокальцификаты эпителия нескольких проксимальных канальцев. Артерии и артериолы не изменены (рис. 2, б, в).

Электронно-микроскопическое исследование. Базальные мембраны капиллярных петель выглядят несколько утолщенными (возможно, результат длительной терапии стероидами). Ишемические явления в отдельных капиллярных петлях. Малые ножки подоцитов сохранены практически на всем протяжении капиллярных петель. Депозитов иммунокомплексного типа нет. Умеренный перигломерулярный фиброз.

Иммунофлюоресценция. IgG – клубочки отрицательно, резорбционные капли в эпителии отдельных канальцев. IgA – отрицательно, IgM – отрицательно, Карра – отрицательно, Lambda – отрицательно.

Заключение. Данных за гломерулонефрит нет. Депозиты кальцинатов в интерстиции. Фокальная атрофия канальцев и фиброз интерстиция. Фокальный тотальный гломерулосклероз.

Комментарии. Изменения по биопсии неспецифичны. Складывается впечатление о первичности тубулоинтерстициальных изменений.

Изучение лабораторных данных выявило умеренную анемию (гемоглобин 106 г/л, эритроциты $3,8 \cdot 10^{12}/л$), СОЭ 28 мм/ч. Сохранялась протеинурия 1,46–5,76 г при скудном осадке, уровни креатинина крови, мочевины и СКФ оставались в пределах нормы (креатинин 0,09 ммоль/л, мочевина 4,3 ммоль/л). Проведено лечение: преднизолон 2 таб. с постепенной отменой к 11.05.05 г., курантил по 75 мг 3 раза, рибоксин по 2 таб. 3 раза, предуктал по 1 таб. 2 раза, витамин D₃, миакальцик.

В марте 2006 г. прогрессирование костных изменений, наличие канальцевой протеинурии, анемии позволило заподозрить миеломную болезнь.

4.04.06 г. выполнена стерильная пункция: обнаружена плазмоклеточная метаплазия (24,8%) и небольшой лимфоцитоз (18,0%). Плазматические клетки крупных и средних величин, морфологически полиморфные, атипичные, некоторые содержат нуклеолу. Имеются многоядерные формы.

5.04.06 г. произведено иммунохимическое исследование белков сыворотки и мочи (ГНЦ РАМН): **электрофоретическое исследование белков сыворотки крови** – альбумин 47,9% (норма 52,4–69,4%), глобулины альфа-1 2,6% (1,3–3,9%), альфа-2 6,8% (5,4–11,6%), бета **40,6%** (9,0–17,4%), гамма 2,1% (9,3–20,3%).

Комментарии: М-градиент в β_2 -зоне образован парапротеином G κ и составляет 35,8% от общего белка сыворотки крови, или 34,7 г/л.

Количественное исследование белков сыворотки крови: общий белок 97 г/л (норма 65–85), IgG **683 МЕ/мл** (95–235), IgA 18 МЕ/мл (55–250), NlgG 8 МЕ/мл (95–235), криоглобулинов нет, IgM 23 МЕ/мл (60–405), СРБ 1,2 мг/л (<6,0), β_2 -м >12 мг/л (<3,0).

Электрофоретическое исследование белков концентрированной мочи: белок Бенс-Джонса – зона миграции γ_2 , тип κ , 95,5%, 4,11 г/л, белок мочи 4,3 г/л. На ЭФГ – следы альбумина, α -глобулинов. Массивный М-градиент в γ -зоне за счет белка В κ .

Заключение. Парапротеинемия G κ (34,7 г/л). В моче – белок Бенс-Джонса κ (4,11 г/л). Глубокий вторичный иммунодефицит. Высокий уровень β_2 -микроглобулина в сыворотке. Уровень СРБ в норме. Протеинурия перегрузки.

Большому поставлен диагноз: множественная миелома G κ , III ст. с протеинурией Бенс-Джонса κ -типа. 21.04.06 г. госпитализирован в гематологическое отделение МОНИКИ для химиотерапии.

При поступлении: состояние средней тяжести. Жалобы на слабость, боли в позвоночнике, костях таза. За время болезни уменьшился в росте на 3 см. Ограничение двигательной активности по шкале Карновского до 50 баллов. Периферические лимфоузлы не пальпируются. Печень и селезенка не увеличены. Общий анализ крови при поступлении: гемоглобин 114 г/л, эритроциты $3,6 \cdot 10^{12}$ /л, ЦП 0,92, тромбоциты $396,4 \cdot 10^9$ /л, лейкоциты $5,2 \cdot 10^9$ /л, п. 3,5, сегм. 53, эоз. 1,5, лимф. 36, мон. 6, СОЭ 6 мм/ч. Биохимический анализ: холестерин 4,8, общий белок 94 г/л, креатинин 118 мкмоль/л, глюкоза 4,5 ммоль/л, кальций 2,9 ммоль/л, фосфор 1,7 ммоль/л, щелочная фосфатаза 81 ед./л. Общий анализ мочи: рН 6,0, уд. вес 1020, белок 1 г/л, белок Бенс-Джонса обнаружен. 24.04.06 г. суточная протеинурия 2,24 г.

Лечение: с 24.04.06 г. по 30.04.06 г. проведен 1-й курс полихимиотерапии (ПХТ) по протоколу M $_2$ (циклофосфан, винкристин, алкеран, ломустин, преднизолон). Пациент выписан с рекомендациями повторения курса ПХТ по протоколу M $_2$ через 5–6 недель, приема бонефоса 1600 мг/сут длительно внутрь или Аредиа 90 мг в/в капельно 1 раз в 3 недели.

Через 2 недели после первого курса ПХТ появилась лихорадка, увеличение подчелюстных лимфоузлов, мукозит, ограничение двигательной активности. В анализе крови от 01.06.06 г. гемоглобин 63 г/л, эритроциты $1,8 \cdot 10^{12}$ /л, тромбоциты $295 \cdot 10^9$ /л, лейкоциты $5,5 \cdot 10^9$ /л, СОЭ 83 мм/ч.

6.06.06 г. больной поступил в гематологическое отделение МОНИКИ для продолжения лечения. Начат повторный курс химиотерапии по протоколу M $_2$, 7.06.06 г. введено также 60 мг Аредиа. 9.06.06 г. на фоне ухудшения почечной функции начали развиваться клинические признаки гипергидратации: чувство нехватки воздуха, одышка, повышение АД. 11.06.06 г. экстренно начато лечение гемодиализом, проводилась также симптоматическая терапия, переливание эритроцитарной массы. В момент начала диализной терапии креатинин крови достиг 1163 мкмоль/л, мочевины 22 ммоль/л, калий 6,2 ммоль/л. Общий анализ мочи: эритроциты ++, белок ++ 1,0 г/л, рН 6,0, плотность 1015, лейкоциты отр. Белок Бенс-Джонса – положительная реакция. Суточная протеинурия 1,36 г.

Течение заболевания осложнилось развитием агранулоцитоза, двусторонней пневмонии с высокой лихорадкой. Минимальный уровень лейкоцитов составил $0,9 \cdot 10^9$ /л, тромбоцитов – $12 \cdot 10^9$ /л. Для продолжения лечения пациент был переведен в отделение хронического гемодиализа. Проводилось лечение:

гемодиализ по 4 часа через день, тиенам, метрогил, дифлюкан, инфузии свежемороженой плазмы, граноцит (колониестимулирующий фактор). Пневмония разрешилась, состояние больного улучшилось, однако длительно сохранялся субфебрилитет, лейкопения (число лейкоцитов около $3 \cdot 10^9$ /л). Наблюдался рост диуреза, некоторое снижение азотемии, но, к сожалению, сохранялась зависимость от диализа. 13.07.06 г. сформирована артериовенозная фистула для проведения программного гемодиализа. Гематологами планируется продолжение терапии бортезомибом (препарат «Велкэйд») на фоне заместительной почечной терапии.

При ММ почки вовлекаются в процесс у 50% больных, но характер почечного поражения может быть различным. Помимо цилиндрической нефропатии (cast nephropathy), болезни депозитов легких цепей и AL-амилоидоза, могут развиваться канальцевые нарушения (синдром Фанкони, почечный тубулярный ацидоз проксимального типа), болезнь депозитов тяжелых цепей, почечная недостаточность, обусловленная гиперкальциемией, гипервязкостью, гиперурикемией, рабдомиолизом (отложение легких цепей в мышцах), мембрано-пролиферативный гломерулонефрит при криоглобулинемии, прямая инфильтрация почек плазматическими клетками и пиелонефрит. Важно, что у одного и того же пациента могут наблюдаться одновременно или последовательно различные типы поражения почек. Наличие почечной недостаточности и ее тяжесть во многом определяют прогноз заболевания [4, 10].

В большинстве случаев повреждение почек вызвано отложением в них моноклональных иммуноглобулинов или их фрагментов, что объясняется, возможно, высоким почечным плазматоклом, а также доминантной ролью почечных канальцев в метаболизме легких цепей [14, 18]. Нагрузка парапротеином, продуцируемым опухолевым плазматическим клоном, истощает ферментные системы тубулярного эпителия, и появляется протеинурия различной степени – от следовой до массивной, которая длительное время может быть единственным признаком болезни. При цилиндрической нефропатии у 75% больных протеинурия составляет менее 3 г/сут [6]. Это отличает цилиндрическую нефропатию от AL-амилоидоза и БДЛЦ, при которых у большинства пациентов развивается нефротический синдром.

В нашем наблюдении сложность диагностики состояла в том, что после бурных первичных проявлений заболевания в виде синдрома обратимой ОПН, возникшей на фоне респираторной инфекции у пациента молодого возраста, длительно наблюдалась стабильная клиническая картина – протеинурия субнефротического уровня. В первые годы заболевания не было выраженной анемии, деструктивных изменений костной системы. Уровень общего белка сыворотки находился у верхней границы нормальных значений, повышение СОЭ было незначительным. После разрешения ОПН в дебюте заболевания в течение 5 лет сохранялась нормальная функция почек. К моменту появления выраженного остеопороза и компрессионных переломов тел позвонков больной имел уже длительный анамнез приема кортикостероидов, что затруднило определение истинной причины поражения костей. Даже нефробиопсия не позволила поставить диагноз, поскольку гистологическая картина не укладывалась

ни в один из вариантов миеломной нефропатии. Не было выявлено отложений легких цепей иммуноглобулинов в тканях почки или характерных гиалиновых цилиндров, не отмечено инфильтрации интерстиция плазматическими клетками. Кальцинаты были единичными. Особенностью гистологической картины было преобладание канальцевых изменений, имеющих неспецифический характер.

Прогноз у больных ММ определяется состоянием почечных функций и ответом на химиотерапию. В настоящее время у пожилых больных стандартом первичного индукционного лечения остается схема МР (мелфалан + преднизолон), предложенная еще в 1969 г. [5]. У пациентов молодого возраста применяются различные схемы полихимиотерапии, использование которых дает более высокую частоту ответа, но повышается риск серьезных осложнений [2, 3, 15]. У части больных возможна агрессивная терапия сверхвысокими дозами мелфалана с поддержкой аутологичными периферическими стволовыми клетками [7, 9]. Новым направлением в лечении ММ, в том числе и у больных с почечной недостаточностью, является использование талидомида, а также обратимого ингибитора протеаз – бортезомиба, проявившего высокую активность при рефрактерных формах заболевания [12, 16, 17]. У нашего пациента лечение по схеме М₂ осложнилось развитием агранулоцитоза, инфекционных осложнений и почечной недостаточности. Можно предположить, что нарушению функции почек способствовали большой объем опухоли, синдром «бластного лизиса» с развитием эндотоксемии, гиперурикемии, гиперкальциемии, инфекционные осложнения (мукозит, пневмония), дегидратация на фоне лихорадки.

Таким образом, следует помнить, что протеинурия, нередко встречающаяся в терапевтической практике, может быть одним из первых проявлений ММ даже у больных относительно молодого возраста. Особенно должно настораживать необъяснимое ухудшение почечной функции в сочетании со скудным мочевым осадком и нормальными размерами почек (даже без резкого повышения СОЭ и гиперпротеинемии). Отсутствие остеодеструктивного процесса не исключает полностью ММ. Диагноз ММ подтверждается обнаружением моноклонального протеина в сыворотке и/или моче и/или остеолитическими поражениями в сочетании с плазматизацией костного мозга, поэтому во всех сомнительных случаях необходимо выполнять иммунохимическое исследование белков сыворотки крови и мочи и морфологическое исследование пунктата или биоптата костного мозга.

Литература

1. Бессмельцев С.С., Абдулжыров К.М. Множественная миелома. СПб.: Диалект, 2004: 448.
2. Бирюкова Л.С., Тангиева Л.М., Тимохов В.С. и соавт. Комплексная терапия хронической почечной недостаточности у больных миеломной болезнью. Нефрология и диализ 2002; 4 (2): 98–105.
3. Голенков А.К., Шабалин В.Н. Множественная миелома. СПб.: Гиппократ, 1995: 144.
4. Гордовская Н.Б. Поражение почек при множественной миеломе. Клиническая медицина 1995; 3: 71–77.
5. Alexanian R, Haut A, Kabn AU. et al. Treatment for multiple myeloma. Combination chemotherapy with different melphalan dose regimens. JAMA 1969; 208: 1680–1685.
6. Alexanian R, Barlogie B, Dixon D. Renal failure in multiple myeloma: pathogenesis and prognostic factors. Arch Intern Med 1990; 150: 1693–1695.
7. Bensinger WI, Rowley SD, Demirel T. et al. High dose therapy followed by autologous hematopoietic stem-cell infusion for patients with multiple myeloma. J Clin Oncol 1996; 14: 1447–1456.
8. Blade J, Kyle RA, Greipp PR. et al. Presenting features and prognosis in 72 patients with multiple myeloma who were younger than 40 years. Br J Haematol 1996; 93: 345–351.
9. Child JA, Morgan GJ, Davies FE. et al. High dose chemotherapy with hematopoietic stem-cell rescue for multiple myeloma. N Engl J Med 2003; 348: 1875–1883.
10. Clark AD, Sbetty A, Soutar R. Renal failure and multiple myeloma: pathogenesis and treatment of renal failure and management of underlying myeloma. Blood Reviews 1999; 13: 79–90.
11. Haubitz M, Peest D. Myeloma – new approaches to combined nephrological-hematological management. Nephrol Dial Transplant 2006; 21: 582–590.
12. Jagannath S, Barlogie B, Berenson JR. et al. Bortezomib in recurrent and/or refractory multiple myeloma. Initial clinical experience in patients with impaired renal function. Cancer 2005; 103: 1195–1200.
13. Kyle RA, Gertz MA, Witzing TE. et al. Review of 1027 patients with newly diagnosed multiple myeloma. Mayo Clin Proc 2003; 78: 21–23.
14. Maack T, Johnson V, Kau ST. et al. Renal filtration, transport and metabolism of low-molecular-weight proteins: a review. Kidney Int 1979; 16: 251–270.
15. Myeloma Trialists' Collaborative group. Combination chemotherapy versus melphalan plus prednisone as treatment for multiple myeloma: an overview of 6,663 patients from 27 randomized trials. J Clin Oncol 1998; 16: 3832–3842.
16. Richardson PG, Barlogie B, Berenson J. et al. A phase 2 study of Bortezomib in relapsed, refractory myeloma. N Engl J Med 2003; 348: 2609–2617.
17. Singhal S, Mehta J, Desikan R. et al. Antitumor activity of thalidomide in refractory multiple myeloma. N Engl J Med 1999; 341: 1565–1571.
18. Solomon A, Weiss D.T., Kattine AA. Nephrotoxic potential of Bence Jones proteins. N Engl J Med 1991; 324: 1485–1851.