

СЕЛЕКТИВНАЯ ЭЛИМИНАЦИЯ СВОБОДНЫХ ЛЕГКИХ ЦЕПЕЙ ИММУНОГЛОБУЛИНОВ У БОЛЬНЫХ МОНОКЛОНАЛЬНЫМИ ГАММАПАТИЯМИ

© Н.В. Любимова¹⁾, Ю.С. Тимофеев¹⁾, Е.Г. Громова¹⁾,
О.М. Вотякова¹⁾, Н.А. Огнерубов²⁾, Н.Е. Кушлинский¹⁾

¹⁾ Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина РАМН Минздрава России
115478, Российская Федерация, г. Москва, Каширское шоссе, 23

E-mail: esgershtein@gmail.com

²⁾ Тамбовский государственный университет им. Г.Р. Державина
392000, Российская Федерация, г. Тамбов, ул. Интернациональная, 33

E-mail: ognerubov_n.a@mail.ru

Представлен первый опыт в России по элиминации свободных легких цепей иммуноглобулинов (СЛЦ) в процессе гемодиализа при использовании селективных мембран EMic2 у пациентов с парапротеинемическими гемобластозами и выраженной гиперсекрецией СЛЦ. При оценке эффективности элиминации на основе результатов определения κ- и λ-СЛЦ в сыворотке крови и диализате у 12 пациентов с моноклональными гаммапатиями до и в процессе лечения была продемонстрирована возможность удаления от 250 до 196000 мг СЛЦ за один сеанс. Максимальное количество СЛЦ, которое удавалось элиминировать в ходе проведенных курсов ЭЖД (18 сеансов), достигало 1090 г. Установлена высокая эффективность экстракорпоральной детоксикации с целью прямого удаления из кровотока избытка СЛЦ, которая не только предотвращает развитие необратимой почечной недостаточности, но и дает возможность проведения адекватной противоопухолевой терапии.

Ключевые слова: свободные легкие цепи иммуноглобулинов; моноклональная гаммапатия; множественная миелома; лимфома; экстракорпоральная гемокоррекция; селективные фильтры

Одним из самых тяжелых осложнений у пациентов с моноклональными гаммапатиями является почечная недостаточность, которая нередко осложняет течение заболевания. При этом у 18–56 % больных множественной миеломой (ММ) почечная недостаточность является первым и основным клиническим проявлением заболевания, у 12–20 % пациентов отмечается острая почечная недостаточность (ОПН), 10 % больных требуется программный гемодиализ [1–2]. Наличие и степень выраженности почечной недостаточности нередко определяют возможности адекватной противоопухолевой терапии и прогноз. Установлено, что восстановление функции почек ассоциировано с улучшением выживаемости [3].

Свободные легкие цепи иммуноглобулинов (СЛЦ) с их малой молекулярной массой (23000–46000 дальтон), в отличие от тяжелых цепей, в физиологических условиях проходят через гломерулярный фильтр и далее реабсорбируются проксимальным канальцевым эпителием, что обеспечивает постоянство их концентрации в циркуляторном русле в пределах 22 и 27 мг/л для κ- и λ-СЛЦ соответственно. При множественной миеломе пролиферация моноклональных плазматических клеток может привести к повышению концентраций сывороточных СЛЦ в тысячи раз [4–6]. Лидирующей причиной почечного повреждения при ММ является cast-нефропатия, обусловленная преципитацией СЛЦ с белком Тамма-Хорсфалла в дистальных отделах почечных канальцев, с последующим развитием интер-

стициального воспаления и обструктивной ОПН [7]. В течение ряда лет применяли представлявшиеся логичными технологии плазмообмена с целью прямой экстракорпоральной элиминации из системного кровотока избытка СЛЦ, при этом сообщали о возможности восстановления функции почек в случае достижения 50 % снижения концентрации СЛЦ [8–9]. Однако эффективность плазмообмена при различных методологических подходах (частота операций плазмообмена, соотношение между уровнем СЛЦ и объемом эксфузируемой плазмы и пр.) не оправдала ожиданий в вопросах интенсивности снижения сывороточных концентраций СЛЦ [10]. Это может объясняться большим объемом распределения СЛЦ в других жидкостных средах организма и в тканях, с интраваскулярным содержанием СЛЦ в пределах 15–20 % от их общего количества. Удаление 3,5 л плазмы в процессе каждой операции плазмообмена сопровождается элиминацией не более 65 % интраваскулярного количества СЛЦ, при этом интенсификация операции приводит к неизбежной потере плазменных факторов свертывания, гипопроteinемии и гипоальбуминемии с последующей угрозой развития вторичных осложнений.

В последние годы все большее распространение получает альтернативный способ экстракорпоральной элиминации СЛЦ посредством гемодиализа при использовании мембран, позволяющих элиминировать вещества с пороговой молекулярной массой до 50000 дальтон без угрозы вторичных осложнений, ассоциированных с депроteinизацией пациента [11].

Цель настоящего исследования – оценка эффективности элиминации избытка СЛЦ при использовании селективных мембран EMic2 (Fresenius, Германия) во время гемодиализа на основе результатов определения к- и λ-СЛЦ в сыворотке крови и диализате у пациентов с моноклональными гаммапатиями до и в процессе лечения.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Экстракорпоральную гемокоррекцию проводили 12 пациентам, среди которых 9 с множественной миеломой, 2 – с диффузной В-крупноклеточной лимфомой и 1 – с болезнью Вальденстрема. В соответствии с общепринятыми критериями показанием для начала процедуры служили уровни СЛЦ выше 500 мг/л, вне зависимости от уровня азотемии [12].

Операции экстракорпоральной детоксикации выполняли на оборудовании Fresenius, использовали стационарный (4008) либо мобильный (Multifiltrat) вариант в зависимости от необходимости контроля уровня СЛЦ в диализате. Применяли полисульфоновые фильтры EMic2 (Fresenius, Германия) с площадью поверхности мембраны 1,8 м² и способностью, благодаря размеру пор, фильтрации и удаления веществ с молекулярной массой до 60000 дальтон. Сосудистый доступ обеспечивали установленным в бедренную или подключичную вену перфузионным катетером. Скорость кровотока в процессе гемодиализа составляла от 200 до 250 мл/мин., при продолжительности каждой процедуры 4–6 часов. Управляемую коагуляцию нефракционированным гепарином рассчитывали в индивидуальном режиме в зависимости от показателей коагулограммы. Всем больным в период экстракорпоральной детоксикации выполняли противоопухолевую терапию в соответствии с принятыми стандартами с целью предотвращения фильтрационных потерь и сохранения должной концентрации лекарственных средств, введение которых осуществляли после завершения процедуры гемодиализа. Непосредственных и отдаленных осложнений экстракорпоральной гемокоррекции не отмечено.

Лечение лимфопролиферативных заболеваний выполняли в соответствии с принятыми стандартами стационарной медицинской помощи, без изменений схем и редукции доз лекарственных средств.

Концентрацию к- и λ-СЛЦ (мг/л) определяли в сыворотке крови иммунотурбидиметрическим методом на автоматическом биохимическом анализаторе Advia 1800 с использованием тест-систем «Freelite Human Lambda» и «Freelite Human Kappa» (Binding Site, Великобритания). Результаты, выходящие за технические пределы метода, были получены путем многократных последовательных разведений в соответствии с программами. Расчет массы элиминированных СЛЦ проводили с учетом индивидуальных значений объема циркулирующей крови (ОЦК). Диагностику парапротеинемии проводили методом электрофореза с иммунофиксацией (Hydrasys, Sebia) при использовании специфических антисывороток к основным типам тяжелых и легких цепей иммуноглобулинов.

Статистический анализ данных проводили с использованием программы Statistica 7 (Statsoft, США), а анализ их различий – с использованием непараметрического критерия Mann–Whitney. Различия считали значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В работе представлен первый опыт в России по элиминации СЛЦ в ходе гемодиализа с использованием селективных мембран EMic2 у 12 пациентов с парапротеинемическими гемобластомами с учетом результатов их комплексного биохимического обследования.

При электрофоретическом исследовании с иммунофиксацией у всех пациентов выявлялась парапротеинемия различных типов. У 2 пациентов была выявлена парапротеинемия Gκ, у 4 – Gλ, у 2 – Mκ и по одному случаю парапротеинемии Aλ, парапротеинемии Бенс-Джонса типа κ, биклональной секреции Gκ и Aκ, а также парапротеинемии Mκ в сочетании с парапротеинемией Бенс-Джонса типа κ. При этом уровень парапротеинемии при первичном обследовании колебался от 1,6 до 78,8 г/л.

У 6 пациентов наблюдали выраженное повышение секреции к-СЛЦ и у 6 – λ-СЛЦ, которые обозначаются как вовлеченные цепи. Вовлеченной считается тип СЛЦ, секретирующийся патологическим клоном клеток, что подтверждалось проведенным электрофоретическим исследованием с иммунофиксацией сыворотки крови и суточной мочи. Уровни вовлеченных СЛЦ при первичном обследовании колебались в интервале от 212 до 74900 для к-СЛЦ мг/л, и от 575 до 34784 мг/л для λ-СЛЦ. Наиболее высокие значения к- и λ-СЛЦ имели место при множественной миеломе. У больных неходжкинскими лимфомами выявлена гиперсекреция к-СЛЦ (212 и 1205 мг/л). У всех обследованных пациентов отмечена протеинурия от 0,16 до 18,7 г/сут., при этом в 9 наблюдениях выявлена экскреция белка Бенс-Джонса от 0,04 до 14,2 г/сут.

У 10 пациентов выявлена почечная недостаточность с уровнем креатинина от 263 до 764 мкмоль/л и гиперсекрецией к-СЛЦ от 212 до 74904 мг/л и λ-СЛЦ от 575 до 34784 мг/л. У 2 пациентов с нормальными показателями мочевины и креатинина решение о необходимости проведения экстракорпоральной гемокоррекции принимали на основании высоких уровней СЛЦ, значительно превышающих максимально допустимые значения и требующих их снижения с целью предотвращения вторичных осложнений.

Проведенный анализ результатов определения СЛЦ в сыворотке крови пациентов до начала лечения показал достоверное превышение уровней к- или λ-СЛЦ относительно общепринятой нормы: к-СЛЦ 3–21,5 мг/л и λ-СЛЦ 5–27 мг/л, при соотношении κ/λ-СЛЦ 0,25–1,65 [4–5]. Медианы СЛЦ в целом по группе составили 351 мг/л для к-СЛЦ и 71,5 мг/л для λ-СЛЦ.

В процессе одной процедуры ЭКД удавалось удалить от 250 до 196000 мг СЛЦ. Максимальное количество СЛЦ, которое удавалось элиминировать в ходе всего курса ЭКД (18 сеансов), достигало 1090 г. В зависимости от клинических и лабораторных показателей пациентам проводили от 5 до 18 процедур с использованием селективных фильтров EMic2. Клиническую переносимость операций экстракорпоральной детоксикации у всех пациентов расценивали как удовлетворительную и гемодинамически стабильную, травмы форменных элементов крови и потерь сывороточного альбумина в процессе экстракорпорального лечения не отмечено. Адекватную противоопухолевую терапию без редукции доз лекарственных препаратов

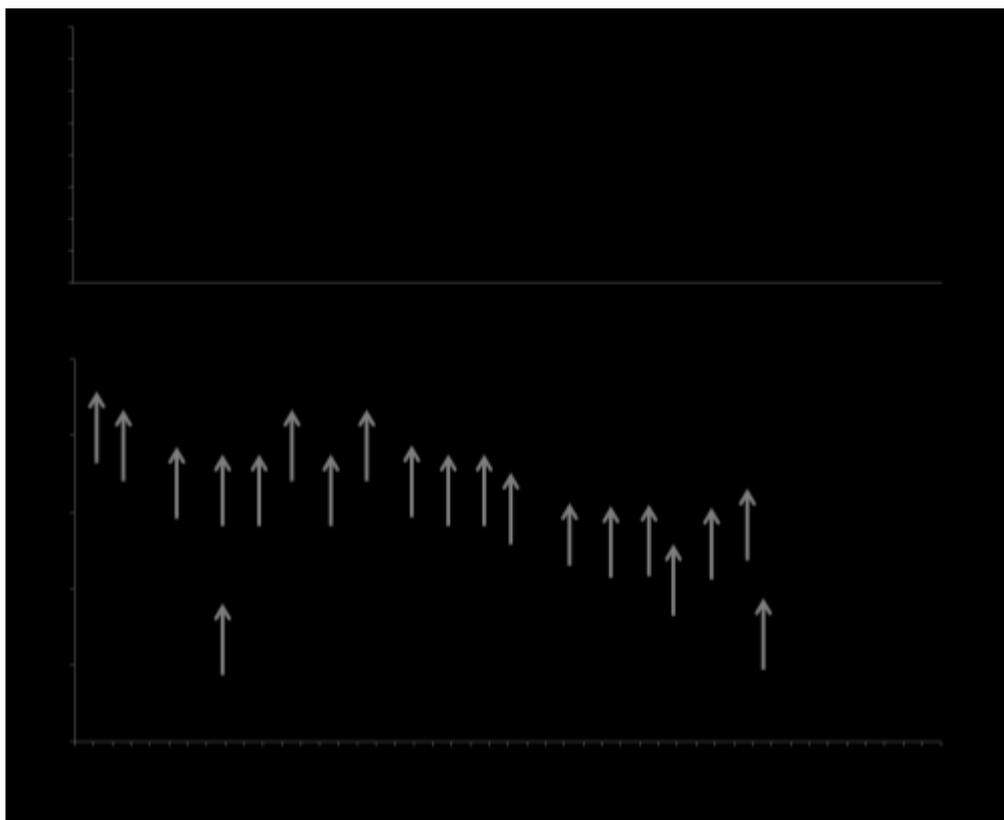


Рис. 1. Результаты определения концентрации креатинина и к-СЛЦ в сыворотке крови пациентки Ш. до гемодиализа и в процессе экстракорпоральной гемокоррекции при использовании селективных фильтров Emic2 (18 сеансов гемодиализации)

удалось провести 11 пациентам. На фоне проводимой терапии у 9 пациентов с почечной недостаточностью был зафиксирован почечный ответ. У 10 больных на фоне сочетанной терапии отмечено клинически значимое снижение концентрации СЛЦ. У одного пациента с первично-рефрактерной множественной миеломой, осложненной амилоидозом, попытка противоопухолевого лечения в сочетании с экстракорпоральной детоксикацией была неэффективной.

На рис. 1 представлено клиническое наблюдение, демонстрирующее эффективность гемокоррекции на фоне комплексного лечения.

Клиническое наблюдение: пациентка Ш., 46 лет. Диагноз при поступлении: множественная миелома с секрецией IgM-к-типа, протеинурией Бенс-Джонса, распространенным остеодеструктивным процессом, мягкотканым компонентом в области I ребра справа, ШВ стадия.

При биохимическом исследовании крови выявлена уремия (мочевина 16,7 ммоль/л, креатинин 642 мкмоль/л), клиренс креатинина составил 6 мл/мин., что соответствует диализ-зависимой стадии острого почечного повреждения. Иммунохимическое исследование сыворотки крови при поступлении показало наличие моноклонального белка Мк и белка Бенс-Джонса типа к (11,6 г/л суммарно), значительное повышение β 2-МГ (31,9 мг/л). Кроме того, отмечена выраженная гиперсекреция к-СЛЦ – 74900 мг/л, при λ -СЛЦ – 8,24 мг/л (соотношение к/ λ -СЛЦ – 9090). При исследовании суточной мочи выявлен белок Бенс-Джонса типа к – 3,8 г/сут.

Началу специфической противоопухолевой терапии предшествовала экстракорпоральная гемокоррекция, направленная на снижение СЛЦ и уремии. Затем была начата полихимиотерапия, включавшая бортезомиб, циклофосфамид, глюкокортикоиды, которую проводили одновременно с заместительной почечной терапией. Всего было проведено 5 курсов индукции и выполнено 49 сеансов экстракорпоральной детоксикации, из них 18 – с использованием селективных фильтров Emic2.

После окончания сеансов гемодиализации с использованием селективных фильтров Emic2 концентрация к-СЛЦ снизилась до 677 мг/л, при нормальном уровне λ -СЛЦ (10,8 мг/л); соотношение к/ λ -СЛЦ составило 62,8. Отмечен почечный ответ, уровень креатинина сыворотки снизился до 256 мкмоль/л, клиренс креатинина составил 23,8 мл/мин. После завершения индукционной противоопухолевой терапии получена частичная ремиссия. По данным иммунохимического исследования белков сыворотки крови и мочи сохранялась следовая секреция парапротеина М (0,21 г/л) в сыворотке крови, секреция к-СЛЦ составила 40,9 мг/л (при сниженной секреции λ -СЛЦ – 1,5 мг/л), соотношение к/ λ -СЛЦ = 27,3. Достигнуто снижение протеинурии до 0,4 г/сут. при отсутствии белка Бенс-Джонса (рис. 1).

С учетом молодого возраста больной и чувствительности к проведенной противоопухолевой терапии проведена высокодозная химиотерапия (ВДХТ) с трансплантацией аутологичных гемопоэтических стволовых клеток (ГСК). После стимуляции гемопоэза Г-КСФ выполнен сбор СД34+ мононуклеаров в количестве, достаточном для проведения двух курсов ВДХТ

с трансплантацией аутологичных ГСК. Больной выполнена ВДХТ с использованием препарата алкеран (120 мг/м^2) с последующей трансплантацией аутологичных ГСК. Посттрансплантационный период протекал без существенных осложнений, и пациентка была выписана в удовлетворительном состоянии с консервативно курабельной хронической почечной недостаточностью 2–3 стадии.

При обследовании пациентки после ВДХТ с трансплантацией аутологичных ГСК установлена полная ремиссия с нормализацией всех иммунохимических показателей. Полная ремиссия сохраняется в течение двух лет.

Таким образом, проведение экстракорпоральной элиминации СЛЦ в представленном клиническом наблюдении подтверждает возможность использования селективных фильтров Emic2 для подготовки больных гемобластомами к проведению последующей химиотерапии и трансплантации костного мозга, что подтверждается данными других исследователей [11].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Большим моноклональными гаммапатиями и высокой продукцией СЛЦ целесообразно проведение экстракорпоральной детоксикации с целью прямого удаления из кровотока избытка СЛЦ, вне зависимости от наличия и степени выраженности почечной недостаточности.

Применение фильтра Emic2 позволяет выполнить селективную элиминацию СЛЦ без потерь альбумина.

Быстрое снижение или удаление СЛЦ в ходе селективной экстракорпоральной элиминации способствует предотвращению необратимой почечной недостаточности и дает возможность проведения адекватной противоопухолевой терапии.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Knudsen L.M., Hjorth M., Hippe E.* Renal failure in multiple myeloma: Reversibility and impact on prognosis // *Eur. J. Haematol.* 2000. V. 65 (3). P. 175-181.

2. *Kyle R.A., Gertz M.A., Witzig T.E., Lust J.A., Lacy M.Q., Dispenzieri A., Fonseca R., Rajkumar S.V., Offord J.R., Larson D.R., Plevak M.E., Therneau T.M., Greipp P.R.* Review of 1027 patients with newly diagnosed multiple myeloma // *Mayo Clin. Proc.* 2003. V. 78 (1). P. 21-33.
3. *Sakhija V., Jha V., Varma S., Joshi K., Gupta K.L., Sud K., Kohli H.S.* Renal involvement in multiple myeloma: a 10-year study // *Ren. Fail.* 2000. V. 22 (4). P. 465-477.
4. *Любимова Н.В., Турко Т.А., Вотякова О.М., Кушлинский Н.Е.* Свободные легкие цепи иммуноглобулинов в сыворотке крови больных моноклональными гаммапатиями // *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины.* 2012. № 153 (2). С. 217-222.
5. *Любимова Н.В., Харитиди Т.Ю., Данилов А.Н., Вотякова О.М.* Свободные легкие цепи иммуноглобулинов – биохимические маркеры моноклональных гаммапатий // *Молекулярная медицина.* 2013. № 1. С. 56-60.
6. *Hutchison C.A., Cockwell P., Reid S., Chandler K., Mead G.P., Harrison J., Hattersley J., Evans N.D., Chappell M.J., Cook M., Goehl H., Storr M., Bradwell A.R.* Efficient removal of immunoglobuline free light chains by hemodialysis for multiple myeloma: In-vitro and in-vivo studies // *J. Am. Soc. Nephrol.* 2007. V. 18 (3). P. 886-895.
7. *Iggo N., Winearls C.G., Davies D.R.* The development of cast-nephropathy in multiple myeloma // *QJM.* 1997. V. 90 (11). P. 653-656.
8. *Leung N., Gertz M.A., Zeldenrust S.R., Rajkumar S.V., Dispenzieri A., Fervenza F.C., Kumar S., Lacy M.Q., Lust J.A., Greipp P.R., Witzig T.E., Hayman S.R., Russell S.J., Kyle R.A., Winters J.L.* Improvement of cast nephropathy with plasma exchange depends on the diagnosis and on reduction of serum free light chains // *Kidney Int.* 2008. V. 73 (11). P. 1282-1288.
9. *Zucchelli P., Pasquali S., Cagnoli L., Ferrari G.* Controlled plasma exchange trial in acute renal failure due to multiple myeloma // *Kidney Int.* 1988. V. 33 (6). P. 1175-1180.
10. *Clark W.F., Stewart A.K., Rock G.A., Sternbach M., Sutton D.M., Barrett B.J., Heidenheim A.P., Garg A.X., Churchill D.N.* Canadian Apheresis Group. Plasma exchange when myeloma presents as acute renal failure: a randomized controlled trial // *Ann. Intern. Med.* 2005. V. 143 (11). P. 777-784.
11. *Curti A., Schwarz A., Trachsler J., Tomonaga Y., Ambühl P.M.* Therapeutic efficacy and cost effectiveness of high cut-off dialyzers compare to conventional dialysis in patients with cast nephropathy // *PLoS One.* 2016. V. 11 (7). P. e0159942.
12. *Rajkumar S.V., Dimopoulos M.A., Palumbo A., Blade J., Merlini G., Mateos M.V., Kumar S., Hillengass J., Kastritis E., Richardson P., Landgren O., Paiva B., Dispenzieri A., Weiss B., LeLew X., Zweegman S., Lonial S., Rosinol L., Zamagni E., Jagannath S., Sezer O., Kristinsson S.Y., Caers J., Usmani S.Z., Lahuerta J.J., Johnsen H.E., Beksac M., Cavo M., Goldschmidt H., Terpos E., Kyle R.A., Anderson K.C., Durie B.G., Miguel J.F.* International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma // *Lancet Oncol.* 2014. V. 15 (12). P. 538-548.

Поступила в редакцию 30 января 2017 г.

Любимова Нина Васильевна, Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина РАМН, г. Москва, Российская Федерация, доктор биологических наук, ведущий научный сотрудник лаборатории клинической биохимии, e-mail: biochimia@yandex.ru

Тимофеев Юрий Сергеевич, Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина РАМН, г. Москва, Российская Федерация, врач лаборатории клинической биохимии, e-mail: biochimia@yandex.ru

Громова Елена Георгиевна, Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина РАМН, г. Москва, Российская Федерация, доктор медицинских наук, зав. отделением реанимации и интенсивной терапии № 2, e-mail: e_gromova05@mail.ru

Вотякова Ольга Михайловна, Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина РАМН, г. Москва, Российская Федерация, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отделения химиотерапии гемобластозов, e-mail: omvtk@yandex.ru

Огнерубов Николай Алексеевич, Тамбовский государственный университет им. Г.Р. Державина, г. Тамбов, Российская Федерация, доктор медицинских наук, профессор, зав. кафедрой анатомии, оперативной хирургии и онкологии, e-mail: ognerubov_n.a@mail.ru

Кушлинский Николай Евгеньевич, Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина РАМН, г. Москва, Российская Федерация, доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАМН, руководитель лаборатории клинической биохимии, e-mail: biochimia@mtu-net.ru

UDC 616-006.44

DOI: 10.20310/1810-0198-2017-22-1-142-147

SELECTIVE ELIMINATION OF IMMUNOGLOBULIN FREE LIGHT CHAINS IN PATIENTS WITH MONOCLONAL GAMMAPATHIES

© N.V. Lyubimova¹⁾, Y.S. Timofeev¹⁾, E.G. Gromova¹⁾,
O.M. Votyakova¹⁾, N.A. Ognerubov²⁾, N.E. Kushlinskii¹⁾

¹⁾ Russian Cancer Research Center named after N.N. Blokhin of RAMS of Ministry of Health of Russian Federation
23 Kashirskoe Rte., Moscow, Russian Federation, 115478

E-mail: esgershtein@gmail.com

²⁾ Tambov State University named after G.R. Derzhavin
33 Internatsionalnaya St., Tambov, Russian Federation, 392000

E-mail: ognerubov_n.a@mail.ru

The first experience of free light chains of immunoglobulin (FLC) elimination in Russia with selective filters Emic2 in patients with paraproteinemic haemoblastosis and significant FLC hypersecretion are represented in this article. According to the results of FLC secretion measuring in blood serum and dialyzate before and after treatment in 12 patients, we demonstrate the possibility of extracorporeal elimination from 250 to 196000 mg of FLC in one procedure. Maximal quantity of FLC, which was eliminated during the whole course of treatment (18 procedures), was 1090 g. We demonstrate the high efficiency of extracorporeal detoxication by removal of FLC excess from bloodstream, which prevents the development of irreversible renal failure and give the possibility to perform an adequate chemotherapy.

Key words: free light chains of immunoglobulin; monoclonal gammopathies; multiple myeloma; lymphoma; extracorporeal haemocorrection; selective filters

REFERENCES

1. Knudsen L.M., Hjorth M., Hippe E. Renal failure in multiple myeloma: Reversibility and impact on prognosis. *Eur. J. Haematol.*, 2000, vol. 65 (3), pp. 175-181.
2. Kyle R.A., Gertz M.A., Witzig T.E., Lust J.A., Lacy M.Q., Dispenzieri A., Fonseca R., Rajkumar S.V., Offord J.R., Larson D.R., Plevak M.E., Therneau T.M., Greipp P.R. Review of 1027 patients with newly diagnosed multiple myeloma. *Mayo Clin. Proc.*, 2003, vol. 78 (1), pp. 21-33.
3. Sakhuja V., Jha V., Varma S., Joshi K., Gupta K.L., Sud K., Kohli H.S. Renal involvement in multiple myeloma: a 10-year study. *Ren. Fail.*, 2000, vol. 22 (4), pp. 465-477.
4. Lyubimova N.V., Turko T.A., Votyakova O.M., Kushlinskii N.E. Svobodnye legkie tsepi immunoglobulinov v syvorotke krovi bol'nykh monoklonal'nykh gammopatiyami [Free light chains of immunoglobulin in blood serum at patients with monoclonal gammopathies]. *Byulleten' eksperimental'noy biologii i meditsiny* [The Bulletin of Experimental Biology and Medicine], 2012, no. 153 (2), pp. 217-222. (In Russian).
5. Lyubimova N.V., Kharitidi T.Yu., Danilov A.N., Votyakova O.M. Svobodnye legkie tsepi immunoglobulinov – biokhimicheskie markery monoklonal'nykh gammopatiy [Free light chains of immunoglobulin – biochemical markers of monoclonal gammopathies]. *Molekulyarnaya meditsina – Molecular Medicine*, 2013, no. 1, pp. 56-60. (In Russian).
6. Hutchison C.A., Cockwell P., Reid S., Chandler K., Mead G.P., Harrison J., Hattersley J., Evans N.D., Chappell M.J., Cook M., Goehl H., Storr M., Bradwell A.R. Efficient removal of immunoglobulin free light chains by hemodialysis for multiple myeloma: In-vitro and in-vivo studies. *J. Am. Soc. Nephrol.*, 2007, vol. 18 (3), pp. 886-895.
7. Iggo N., Winearls C.G., Davies D.R. The development of cast-nephropathy in multiple myeloma. *QJM*, 1997, vol. 90 (11), pp. 653-656.
8. Leung N., Gertz M.A., Zeldenrust S.R., Rajkumar S.V., Dispenzieri A., Fervenza F.C., Kumar S., Lacy M.Q., Lust J.A., Greipp P.R., Witzig T.E., Hayman S.R., Russell S.J., Kyle R.A., Winters J.L. Improvement of cast nephropathy with plasma exchange depends on the diagnosis and on reduction of serum free light chains. *Kidney Int.*, 2008, vol. 73 (11), pp. 1282-1288.
9. Zucchelli P., Pasquali S., Cagnoli L., Ferrari G. Controlled plasma exchange trial in acute renal failure due to multiple myeloma. *Kidney Int.*, 1988, vol. 33 (6), pp. 1175-1180.
10. Clark W.F., Stewart A.K., Rock G.A., Sternbach M., Sutton D.M., Barrett B.J., Heidenheim A.P., Garg A.X., Churchill D.N. Canadian Apheresis Group. Plasma exchange when myeloma presents as acute renal failure: a randomized controlled trial. *Ann. Intern. Med.*, 2005, vol. 143 (11), pp. 777-784.
11. Curti A., Schwarz A., Trachsler J., Tomonaga Y., Ambühl P.M. Therapeutic efficacy and cost effectiveness of high cut-off dialyzers compare to conventional dialysis in patients with cast nephropathy. *PLoS One*, 2016, vol. 11 (7), p. e0159942.
12. Rajkumar S.V., Dimopoulos M.A., Palumbo A., Blade J., Merlini G., Mateos M.V., Kumar S., Hillengass J., Kastritis E., Richardson P., Landgren O., Paiva B., Dispenzieri A., Weiss B., LeLeu X., Zweegman S., Lonial S., Rosinol L., Zamagni E., Jagannath S., Sezer O., Kristinsson S.Y., Caers J., Usmani S.Z., Lahuerta J.J., Johnsen H.E., Beksac M., Cavo M., Goldschmidt H., Terpos E., Kyle R.A.,

Anderson K.C., Durie B.G., Miguel J.F. International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma. *Lancet Oncol.*, 2014, vol. 15 (12), pp. 538-548.

Received 30 January 2017

Lyubimova Nina Vasilevna, Russian Cancer Research Center named after N.N. Blokhin of RAMS, Moscow, Russian Federation, Doctor of Biology, Leading Research Worker of Clinical Biochemistry Laboratory, e-mail: biochimia@yandex.ru

Timofeev Yuriy Sergeevich, Russian Cancer Research Center named after N.N. Blokhin of RAMS, Moscow, Russian Federation, Doctor of Clinical Biochemistry Laboratory, e-mail: biochimia@yandex.ru

Gromova Elena Georgievna, Russian Cancer Research Center named after N.N. Blokhin of RAMS, Moscow, Russian Federation, Doctor of Medicine, Head of Reanimation and Intensive Therapy № 2 Department, e-mail: e_gromova05@mail.ru

Votyakova Olga Mikhailovna, Russian Cancer Research Center named after N.N. Blokhin of RAMS, Moscow, Russian Federation, Candidate of Medicine, Senior Research Worker of Hemoblastosis Chemotherapy Department, e-mail: omvtk@yandex.ru

Ognerubov Nikolay Alekseevich, Tambov State University named after G.R. Derzhavin, Tambov, Russian Federation, Doctor of Medicine, Professor, Head of Anatomy, Operative Surgery and Oncology Department, e-mail: ognerubov_n.a@mail.ru

Kushlinskiy Nikolay Evgenevich, Russian Cancer Research Center named after N.N. Blokhin of RAMS, Moscow, Russian Federation, Doctor of Medicine, Professor, Corresponding Member of RAMS, Head of Clinical Biochemistry Laboratory, e-mail: biochimia@mtu-net.ru

Информация для цитирования:

Любимова Н.В., Тимофеев Ю.С., Громова Е.Г., Вотякова О.М., Огнерубов Н.А., Кушлинский Н.Е. Селективная элиминация свободных легких цепей иммуноглобулинов у больных моноклональными гаммапатиями // Вестник Тамбовского университета. Серия Естественные и технические науки. Тамбов, 2017. Т. 22. Вып. 1. С. 142-147. DOI: 10.20310/1810-0198-2017-22-1-142-147

Lyubimova N.V., Timofeev Y.S., Gromova E.G., Votyakova O.M., Ognerubov N.A., Kushlinskiy N.E. Selektivnaya eliminatsiya svobodnykh legkikh tsepey immunoglobulinov u bol'nykh monoklonal'nymi gammapatiyami [Selective elimination of immunoglobulin free light chains in patients with monoclonal gammopathies]. *Vestnik Tambovskogo universiteta. Seriya Estestvennye i tekhnicheskie nauki – Tambov University Reports. Series: Natural and Technical Sciences*, 2017, vol. 22, no. 1, pp. 142-147. DOI: 10.20310/1810-0198-2017-22-1-142-147 (In Russian).