

Исходная почечная функция и вид химиотерапии: влияние на эффективность лечения больных хроническим лимфолейкозом

А.К. Никитина, Н.О. Сараева

ГБОУ ВПО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России;
Россия, 664003, Иркутск, ул. Красного Восстания, 1

Контакты: Наталья Орестовна Сараева saraeva2002@mail.ru

В статье представлена оценка эффективности лечения больных хроническим лимфолейкозом (ХЛЛ) в зависимости от вида химиотерапии (ХТ) и исходного состояния почек. Выявлена высокая эффективность применения флударабинсодержащих схем ХТ в лечении больных ХЛЛ по сравнению со схемами ХТ, не содержащими флударабин. При лечении флударабинсодержащими курсами ХТ имелась тенденция к снижению ответа на проводимое лечение у пациентов с исходной почечной недостаточностью. При лечении без использования флударабина ответ на проводимое лечение был статистически значимо ниже у пациентов с исходной почечной недостаточностью.

Ключевые слова: почечная недостаточность, хронический лимфолейкоз, химиотерапия, флударабин

DOI: 10.17650/1818-8346-2015-1-24-28

Initial renal function and type of chemotherapy: impact on treatment efficacy in patients with chronic lymphocytic leukemia

A.K. Nikitina, N.O. Saraeva

Irkutsk State Medical University; 1 Krasnogo Vosstaniya St., Irkutsk, 664003, Russia

The paper presents an assessment of treatment efficacy in chronic lymphocytic leukemia CLL patients according to chemotherapy type and initial renal function. The high efficacy of chemotherapy with fludarabine in CLL patients with or without renal failure at diagnosis was revealed. However, regardless of chemotherapy type initial treatment response was worse in patients with renal failure.

Key words: renal failure, chronic lymphocytic leukemia, chemotherapy, fludarabine

Введение

Хронический лимфолейкоз (ХЛЛ) — самый частый вид лейкозов и является наиболее распространенным видом в странах Европы и Северной Америки, в которых на его долю приходится 30 % всех лейкозов [1]. Объективных статистических данных о частоте заболеваемости ХЛЛ в Российской Федерации мало. По данным Е.А. Никитина [2], в России ежегодно выявляется 4,5 тыс. вновь заболевших ХЛЛ. Средний возраст большинства пациентов с ХЛЛ составляет 65–69 лет [3].

Лечение больных ХЛЛ в настоящее время направлено на достижение полной стойкой ремиссии у пациентов моложе 60 лет либо на получение частичной ремиссии у больных старше 60 лет [4]. Одним из ведущих препаратов в лечении ХЛЛ является флударабин — мощное противоопухолевое средство с потенциально значимыми токсическими побочными эффектами (инфекции, миелотоксичность) [5]. Это был первый препарат, который позволил получать полные клинические ремиссии при ХЛЛ [6]. Для соматически ослабленных пациентов терапия хлорамбуцилом по-прежнему остается стандартом лечения [7]. Наличие сопутствующей

патологии и резистентности к хлорамбуцилу у больных пожилого возраста оправдывает применение дозоредуцированных режимов флударабина (флударабин, циклофосфан, ритуксимаб с эскалацией дозы, FCR-Lite) [8]. Комбинация флударабина с циклофосфаном (FC) позволяет получать ремиссии у 80–90 % ранее леченных пациентов с ХЛЛ и у 90–95 % ранее нелеченных пациентов моложе 60 лет [6]. Флударабинсодержащие схемы лечения эффективны и у пациентов более старшей возрастной группы. При использовании режима FCR-Lite полный ответ получен у 77 % пациентов старше 60 лет, частичный ответ — у 23 % [9]. Сравнительный анализ эффективности лечения пациентов, получавших терапию ритуксимабом в сочетании с хлорамбуцилом (RChl) (1-я группа) и хлорамбуцилом в монорежиме (2-я группа), показал, что общий ответ у больных 1-й группы — режим RChl — был выше, чем у больных 2-й группы на монотерапии хлорамбуцилом (80 % и 60 % соответственно) [10].

На сегодняшний день в лечении молодых больных ХЛЛ используются комбинированные флударабин-

содержащие схемы лечения. Отсутствуют литературные данные о том, что комбинированная терапия с бендамустином превосходит комбинированные режимы с использованием флударабина, поэтому у молодых пациентов препаратом первого выбора является режим FCR [11].

Эффективность лечения определяется не только видом химиотерапии (ХТ), но и состоянием внутренних органов [12]. Токсичность лечения является лимитирующим фактором, не позволяющим добиться успеха у пожилых больных ХЛЛ с наличием множества сопутствующих заболеваний [13]. Использование химиотерапевтических препаратов приводит к увеличению нагрузки на органы детоксикации, к которым относятся почки [14]. При наличии почечной недостаточности у больных ХЛЛ возникает необходимость в редукции дозы химиопрепаратов, сокращении курсов ХТ и удлинении интервалов между ними [15], что может негативно влиять на эффективность лечения.

В доступной литературе отсутствуют работы по изучению влияния исходной почечной функции на эффективность лечения больных ХЛЛ.

В связи с этим **целью нашего исследования** явилось изучение эффективности лечения больных ХЛЛ в зависимости от исходной почечной функции и вида ХТ.

Материалы и методы

Обследовано 119 больных ХЛЛ, из которых мужчин — 83 (69,7 %), женщин — 36 (30,3 %). Медиана возраста пациентов в момент диагностики заболевания составила 64 (40–82) года. Курсы ХТ с использованием флударабина получали 52 (43,7 %) пациента, без использования флударабина — 67 (56,3 %). В зависимости от исходной почечной функции больные были разделены на 2 группы: 1-ю группу составили пациенты без почечной недостаточности со скоростью клубочковой фильтрации (СКФ) более 60 мл/мин — 51 человек, 2-ю группу — пациенты с почечной недостаточностью со СКФ менее 60 мл/мин — 68 человек. Ответ на терапию определялся по критериям NCI-WG 1996 г. [16]. Группу ответивших на лечение составили пациенты с частичной ремиссией; группу не ответивших на лечение — пациенты со стабилизацией и прогрессированием заболевания [17]. СКФ рассчитывалась по формуле MDRD на основании концентрации креатинина

сыворотки крови [18]. Статистический анализ проведен с помощью программы Statistica 6.0.

Результаты исследования и их обсуждение

Из 119 пациентов с ХЛЛ ответ на проводимое лечение наблюдался у 61 человека, отсутствие ответа — у 58.

В табл. 1 представлены данные по эффективности лечения пациентов с ХЛЛ в зависимости от исходного состояния почечной функции и вида ХТ. Как видно из табл. 1, у пациентов 1-й группы без почечной недостаточности в момент диагностики заболевания при лечении флударабинсодержащими схемами ХТ ответ наблюдался чаще, чем у пациентов этой же группы, получающих лечение без флударабина (83,3 % и 61,9 % соответственно), но различие статистически незначимо ($p = 0,1$). У пациентов 2-й группы с почечной недостаточностью в момент диагностики заболевания, получающих лечение флударабинсодержащими курсами ХТ, ответ наблюдался статистически значимо чаще, чем при лечении без флударабина (63,6 % и 19,6 % соответственно; $p = 0,0007$).

При сравнении эффективности лечения пациентов, получающих одинаковые схемы ХТ, но различающихся по функциональному состоянию почек на момент диагностики заболевания, установлено, что у пациентов 1-й группы без почечной недостаточности в момент диагностики заболевания при лечении флударабинсодержащими схемами ответ наблюдался у 83,3 %, в группе пациентов с почечной недостаточностью, получающих такое же лечение, — у 63,6 %. При отсутствии почечной недостаточности в момент диагностики заболевания отмечается тенденция к увеличению доли ответивших на лечение флударабином больных, по сравнению с больными, имеющими исходную почечную недостаточность ($p = 0,12$).

При лечении схемами ХТ без использования флударабина ответ на проводимую терапию в группе пациентов без почечной недостаточности наблюдался у 61,9 %, у пациентов с почечной недостаточностью — у 19,6 %. Как видно, доля пациентов без почечной недостаточности, ответивших на лечение, была статистически значимо выше, чем в группе пациентов с почечной недостаточностью ($p = 0,0015$).

Таблица 1. Ответ на проводимое лечение у больных ХЛЛ в зависимости от исходного состояния почечной функции и вида ХТ

Ответ	1-я группа, n = 51 (без почечной недостаточности)				2-я группа, n = 68 (с почечной недостаточностью)			
	с флударабином		без флударабина		с флударабином		без флударабина	
	абс.	отн., %	абс.	отн., %	абс.	отн., %	абс.	отн., %
Есть	25	83,3	13	61,9	14	63,6	9	19,6
Нет	5	16,7	8	38,1	8	36,4	37	80,4
Всего	30	100	21	100	22	100	46	100

В табл. 2 представлена динамика СКФ у пациентов с ХЛЛ без почечной недостаточности и с почечной недостаточностью в момент диагностики заболевания в зависимости от вида ХТ.

Как видно из табл. 2, после проведения курсов ХТ с флударабином СКФ статистически значимо снизилась с 86,0 (76,2–95,4) до 65,9 (53,0–71,0) мл/мин ($p = 0,0002$). При лечении пациентов 1-й группы без использования флударабина не отмечается статистически значимого снижения СКФ ($p = 0,6$). Такая же закономерность отмечена и во 2-й группе. СКФ во 2-й группе пациентов с исходной почечной недостаточностью при лечении флударабином статистически значимо снижалась с 51,0 (53,0–56,5) до 38,7 (34,4–69,1) мл/мин ($p = 0,03$). Статистически значимого снижения СКФ у больных 2-й группы при лечении без использования флударабина не отмечено ($p = 0,07$).

В табл. 3 представлены осложнения, возникшие в ходе проводимой терапии у пациентов с ХЛЛ в зависимости от исходной функции почек и вида ХТ. Как видно из табл. 3, в 1-й группе пациентов без почечной недостаточности на момент диагностики заболевания миелотоксичность при лечении флударабином наблюдалась у 6 (20 %) человек, без использования флударабина – у 9 (42,9 %), различия статистически незначимы ($p = 0,12$). Инфекционные осложнения наблюдались у 2 (6,7 %) больных при лечении флударабином.

Во 2-й группе пациентов с исходной почечной недостаточностью при лечении флударабином миелотоксичность наблюдалась статистически значимо чаще, чем при лечении без флударабина (63,6 % и 21,7 % соответственно; $p = 0,001$). Инфекционные осложнения при лечении флударабином отмечены у 6 (27,3 %) больных, без использования флударабина – у 8 (17,4 %), различия статистически незначимы ($p = 0,36$). При сравнении обеих групп пациентов при лечении флударабином установлено, что в группе с исходной почечной недостаточностью доля больных с миелотоксичностью была достоверно выше, чем среди пациентов без почечной недостаточности в момент диагностики заболевания (63,6 % и 20 % соответственно; $p = 0,003$), в то время как при лечении курсами ХТ без флудара-

бина статистически значимых различий между группами не получено ($p = 0,08$).

При сравнении наличия инфекционных осложнений у пациентов без почечной недостаточности в момент диагностики заболеваний и с исходной почечной недостаточностью при лечении флударабином не получено статистически значимых различий ($p = 0,058$). При лечении без использования флударабина у пациентов с почечной недостаточностью статистически значимо чаще наблюдались инфекционные осложнения по сравнению с пациентами без почечной недостаточности в момент диагностики заболевания ($p = 0,05$).

Анализ эффективности лечения больных ХЛЛ показал, что без учета почечной функции из 52 пациентов с ХЛЛ, получавших лечение флударабином, ответивших на лечение было 39 (75 %) человек. Из 67 пациентов с ХЛЛ, получавших лечение без использования флударабина, ответ на лечение был получен у 22 (32,8 %) человек, что статистически значимо ниже, чем при использовании флударабина ($p = 0,0001$). Однако «цена» более высокой эффективности лечения при использовании флударабина связана со снижением СКФ на фоне ХТ (см. табл. 2). Как видно из табл. 2, независимо от исходной почечной функции при лечении флударабином происходит достоверное снижение СКФ ($p = 0,0002$ и $p = 0,03$).

Ответ на проводимую терапию связан не только с видом ХТ, но и с функциональным состоянием почек на момент диагностики заболевания. Нарушение функции почек на момент диагностики ХЛЛ может быть связано как с возрастными изменениями в почках, наличием сопутствующей патологии, так и с лейкозным процессом.

С увеличением возраста в почках происходят инволютивные изменения. У лиц пожилого возраста наблюдаются атрофия кортикального слоя почек, уменьшение количества активных клубочков, замедление канальцевой секреции. Прогрессирующий с возрастом артериолонефросклероз приводит к снижению функции почек в среднем на 1 % в год после достижения пациентом 50-летнего возраста [19]. Учитывая, что сред-

Таблица 2. Динамика СКФ у больных ХЛЛ без почечной недостаточности и с почечной недостаточностью в момент диагностики заболевания в зависимости от вида ХТ

Вид ХТ	1-я группа до ХТ, n = 51	1-я группа после ХТ, n = 51	2-я группа до ХТ, n = 68	2-я группа после ХТ, n = 68	p
	1	2	3	4	
	n = 30	n = 30	n = 22	n = 22	
С флударабином	86,0 (76,2–95,4)	65,9 (53,0–71,0)	51,0 (53,0–56,5)	38,7 (34,4–69,1)	$p_{1,2} = 0,0002$ $p_{3,4} = 0,03$
Без флударабина	n = 21	n = 21	n = 46	n = 46	$p_{1,2} = 0,6$ $p_{3,4} = 0,07$
	83,5 (79,0–87,0)	80,0 (76,0–86,6)	53,1 (48,2–57,0)	57,5 (53,8–77,0)	

Таблица 3. Осложнения на проводимое лечение у больных ХЛЛ в зависимости от исходного состояния почечной функции и вида ХТ

Осложнения	1-я группа, n = 51 (без почечной недостаточности)				2-я группа, n = 68 (с почечной недостаточностью)				p
	с флударабином, n = 30		без флударабина, n = 21		с флударабином, n = 22		без флударабина, n = 46		
	1		2		3		4		
	абс.	отн., %	абс.	отн., %	абс.	отн., %	абс.	отн., %	
Миелотоксичность (всего)	6	20	9	42,9	14	63,6	10	21,7	$p_{1,2} = 0,12; p_{3,4} = 0,001;$ $p_{1,3} = 0,003; p_{2,4} = 0,08$
Нейтропения III/IV степени	1	3,3	3	14,3	4	18,2	3	6,5	$p_{1,2} = 0,3; p_{3,4} = 0,2;$ $p_{1,3} = 0,1; p_{2,4} = 0,4$
Тромбоцитопения III/IV степени	3	10	5	23,8	6	27,2	5	10,8	$p_{1,2} = 0,2; p_{3,4} = 0,15;$ $p_{1,3} = 0,14; p_{2,4} = 1,0$
Анемия III/IV степени	2	6,7	1	4,8	4	18,2	2	4,3	$p_{1,2} = 1,0; p_{3,4} = 0,09;$ $p_{1,3} = 0,3; p_{2,4} = 1,0$
Инфекции (все)	2	6,7	0	0	6	27,3	8	17,4	$p_{1,2} = 0,5; p_{3,4} = 0,36;$ $p_{1,3} = 0,058; p_{2,4} = 0,05$

ний возраст пациентов с ХЛЛ составляет 65–69 лет [1], большинство из них имеют сопутствующую патологию, которая может существенно влиять на функцию почек [20]. Почки вовлекаются в патологический процесс при широком спектре заболеваний внутренних органов [21]. Известно, что наблюдается поражение почек при таких распространенных заболеваниях, как артериальная гипертензия, сахарный диабет, распространенный атеросклероз [22]. Почечная недостаточность при ХЛЛ может развиваться вследствие инфильтрации паренхимы органа опухолевыми (лейкозными) клетками [23]. Кроме того, при ХЛЛ вследствие иммунных нарушений может наблюдаться секреция моноклонального криоглобулина (I тип криоглобулинемии) [24]. При данной форме ХЛЛ может встречаться мембранопротерирующий гломерулонефрит, вызывающий нефротический синдром, мембранозный гломерулонефрит, AL-амилоидоз, некротический ангиит с микротромбозами [25]. Установлено, что при ХЛЛ возможна продукция парапротеинов (M-градиента), последние повреждают почечный клубочек и вызывают воспаление в нем [26]. Наряду с увеличением моноклонального иммуноглобулина при ХЛЛ отмечается снижение уровня нормальных иммуноглобулинов класса A, G и M. Гипогаммаглобулинемия при ХЛЛ обусловлена изменением соотношения основных субпопуляций T- и B-лимфоцитов, повышенным содержанием T-супрессоров, неспособностью лейкозных B-лимфоцитов отвечать на лимфокины, вырабатываемые нормальными T-лимфоцитами, что приводит к различным иммунологическим нарушениям, в том числе к развитию мочевого инфекции [15].

Снижение эффективности проводимой терапии при наличии почечной недостаточности может быть связано с изменениями в фармакокинетике лекарст-

венных препаратов. Данные изменения могут повышать токсичность или снижать эффективность проводимого лечения [2]. При сравнении эффективности лечения флударабином у пациентов с различной исходной почечной функцией установлено, что при наличии исходной почечной недостаточности имелась тенденция к снижению ответа на проводимую терапию ($p = 0,1$). Одной из причин выявленной тенденции может быть статистически значимая более высокая миелотоксичность (см. табл. 3) у пациентов с исходной почечной недостаточностью, получавших курсы ХТ с флударабином ($p = 0,003$). При лечении без использования флударабина ответ на проводимую терапию был статистически значимо выше у пациентов без почечной недостаточности на момент диагностики заболевания ($p = 0,0015$). Снижение ответа у пациентов с исходной почечной недостаточностью может быть связано с наличием инфекционных осложнений (см. табл. 3), которые достоверно чаще наблюдались у пациентов с исходной почечной недостаточностью по сравнению с пациентами без почечной недостаточности на момент диагностики заболевания на фоне лечения курсами ХТ без флударабина ($p = 0,05$).

Заключение

Таким образом, независимо от функционального состояния почек у больных ХЛЛ ответ на проводимое лечение с использованием флударабина был выше по сравнению со схемами ХТ без флударабина. В то же время эффективность лечения определялась исходным функциональным состоянием почек. При наличии почечной недостаточности у больных ХЛЛ ответ на проводимое лечение как с использованием флударабина, так и без него был хуже, чем у пациентов без почечной недостаточности.

ЛИТЕРАТУРА

1. Волкова М.А. Клиническая гематология: руководство для врачей. 2-е издание. М.: Медицина, 2007. 1120 с. [Volkova M.A. Clinical hematology: physicians guide. 2nd edition. M.: Medicine, 2007. 1120 pp. (In Russ.)].
2. Никитин Е.А. Дифференцированная терапия хронического лимфолейкоза. Дис. ... д-ра мед. наук. М., 2014. [Nikitin E.A. Differentiated therapy of chronic lymphocytic leukemia. Dissert. D. Sci. M., 2014. (In Russ.)].
3. Воробьев А.И. Руководство по гематологии. 4-е издание. М.: Ньюдиамед, 2007. 1275 с. [Vorobyev A.I. Manual of Hematology. 4th Edition. M.: Newdiamed, 2007. 1275 pp. (In Russ.)].
4. Стадник Е.А., Никитин Е.А., Алексеева Ю.А. и др. Современная лекарственная терапия и прогностические факторы при хроническом лимфолейкозе. Обзор литературы и собственные данные. Бюллетень сибирской медицины 2008;7(Прил. 3):41–52. [Stadnik E.A., Nikitin E.A., Alekseeva Yu.A. et al. Current drug therapy and prognostic factors in chronic lymphocytic leukemia. Own data and literature review. Byulleten sibirskoy mediciny = Bulletin of the Siberian Medicine 2008;7(Suppl. 3):41–52. (In Russ.)].
5. Badoux X.C., Keating M.J., Wang X. et al. Fludarabine, cyclophosphamide, and rituximab chemoimmunotherapy is highly effective treatment for relapsed patients with CLL. *Blood* 2011;117(11):3016–24.
6. Catovsky D., Richards S., Matutes E. et al. UK National Cancer Research Institute (NCRI); Haematological Oncology Clinical Studies Group; NCRI Chronic Lymphocytic Leukaemia Working Group. Assessment of fludarabine plus cyclophosphamide for patients with chronic lymphocytic leukaemia (the LRF CLL4 Trial): a randomised controlled trial. *Lancet* 2007;370(9583):230–9.
7. Российские клинические рекомендации по диагностике и лечению лимфопролиферативных заболеваний. Под рук. проф. И.В. Поддубной, проф. В.Г. Савченко. М.: Медиа Медика, 2013. С. 104. [Russian clinical guidelines for diagnosis and treatment of lymphoproliferative disorders. Ed.: prof. Poddubnaya I.V., prof. Savchenko V.G. M.: Media Medica, 2013. 104 pp. (In Russ.)].
8. Woyach J.A., Ruppert A.S., Peterson B. et al. Impact of Age on Outcomes Following Initial Therapy with Various Chemotherapy and Chemoimmunotherapy Regimens in Patients with Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL): Results of CALGB Studies. *ASH Annual Meeting Abstracts* 2011;118:289.
9. Foon K.A., Boyiadzis M., Land S.R. et al. fludarabine and cyclophosphamide and high dose rituximab in previously untreated patients with chronic lymphocytic leukemia. *J Clin Oncol* 2009;27(4):498–503.
10. Hillmen P., Gribben J., Follows G. et al. Rituximab plus chlorambucil in patients with CD20-positive B-cell chronic lymphocytic leukemia (CLL): final response analysis of an open-label phase II study. *Blood* 2010;116:307.
11. Hallek M., Fischer K., Fingerle-Rowson G. et al. Addition of rituximab to fludarabine and cyclophosphamide in patients with chronic lymphocytic leukaemia: a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet* 2010;376(9747):1164–74.
12. Бялик Т.Е., Гривцова Л.Ю., Карселадзе А.И. и др. Некоторые прогностические факторы при современной терапии хронического лимфолейкоза. Современная онкология 2007;8(4):1–6. [Byalik T.E., Gritsova L.Yu., Karseladze A.I. et al. Some of prognostic factors in therapy of chronic lymphocytic leukemia. *Sovremennaya oncologiya = The Modern Oncology* 2007;8(4):1–6. (In Russ.)].
13. Загоскина Т.П. Сравнительная оценка эффективности флударабинсодержащих режимов и иммунохимиотерапии при хроническом лимфолейкозе. Терапевтический архив 2010;82(1):35–9. [Zagoskina T.P. Comparative efficacy of fludarabine-containing regimens and immunochemotherapy in chronic lymphocytic leukemia. *Terapevticheskiy archive = Therapeutic Archives* 2010;82(1):35–9. (In Russ.)].
14. Hallek M., Fingerle-Rowson G., Fink A.M. et al. Immunochemotherapy with fludarabine (F), cyclophosphamide (C) and rituximab (R)(FCR) versus fludarabine and cyclophosphamide (FC) improves responses rates and progression-free survival (PFS) of previously untreated patients with advanced chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 2008;112:325.
15. Ворожейкина Е.Г., Савченко В.Г., Варшавский В.А. и др. Поражение почек при гемобластозах. Терапевтический архив 2005;7:16–22. [Vorozheykina E.G., Savchenko V.G., Varshavskiy V.A. et al. Kidney involvement in hematological malignancies. *Terapevticheskiy archive = Therapeutic Archives* 2005;7:16–22. (In Russ.)].
16. Cheson B.P., Bennett J.M., Grever M. et al. National Cancer Institute-sponsored Working Group guidelines for chronic lymphocytic leukemia: revised guidelines for diagnosis and treatment. *Blood* 1996;87(12):4990–7.
17. Hallek M., Cheson B.D., Catovsky D. et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic lymphocytic leukemia: a report from the International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia updating the National Cancer Institute-Working Group 1996 guidelines. *Blood* 2008;111(12):5446–56.
18. Levey A.S., Stevens L.A., Schmid C.H. et al.; CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration). A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med* 2009;150(9):604–12.
19. Лебедева О.Л. Особенности клинического течения и терапии заболеваний почек атеросклеротического генеза у больных пожилого и старческого возраста. Дис. ... канд. мед. наук. Воронеж, 2004. [Lebedeva O.L. Clinical course and treatment of atherosclerotic kidney disease in elderly patients. Dissert. PhD. Voronezh, 2004. (In Russ.)].
20. Бессмельцев С.С., Абдулкадыров К.М. Поражение почек у больных хроническим лимфолейкозом. Урология и нефрология 1999;2:32–4. [Bessmeltsev S.S., Abdulkadyrov K.M. Kidney involvement in patients with chronic lymphocytic leukemia. *Urologiya i nefrologiya = Urology and Nephrology* 1999;2:32–4. (In Russ.)].
21. Денисова Т.П., Малинова Л.И. Клиническая геронтология: Избранные лекции. М., 2008. 256 с. [Denisova T.P., Malinova L.I. Clinical Gerontology: Selected Lectures. M., 2008. 256 pp. (In Russ.)].
22. Фомин В.В. Ишемическая болезнь почек: Клиническая картина, патогенез, тактика ведения. Дис. ... канд. мед. наук. М., 2008. [Fomin V.V. Ischemic renal disease: clinical picture, pathogenesis, management. Dissert. PhD. M., 2008 (In Russ.)].
23. Мухин Н.А., Хасабов Н.Н. Паранеопластические нефропатии. Руководство для врачей под ред. И.Е. Тареевой. М.: Медицина, 2000. С. 540–545. [Mukhin N.A., Khasabov N.N. Paraneoplastic nephropathy. Physicians Guide. Ed.: Tareeva I.E. M.: Medicine, 2000. Pp. 540–545. (In Russ.)].
24. Захарова Е.В. ANCA-ассоциированные криоглобулинемические васкулиты – диагностика и лечение. *Нефрология и диализ* 2005;1:78–92. [Zakharova E.V. ANCA-associated cryoglobulinemic vasculitis – diagnosis and treatment. *Nefrologiya i dializ = Nephrology and Dialysis* 2005;1:78–92. (In Russ.)].
25. Рехтина И.Г., Бирюкова Л.С. Поражение почек при моноклональной иммуноглобулинопатии. *Нефрология и диализ* 2005;7(4):422–4. [Rektina I.G., Biryukova L.S. Kidney involvement in monoclonal immunoglobulinopathies. *Nefrologiya i dializ = Nephrology and Dialysis* 2005;7(4):422–4. (In Russ.)].
26. Ronco P.M. Paraneoplastic glomerulopathies: New insights into an old entity. *Kidney Int* 1999;56:355–77.