



МИЕЛОМА И ДИАЛИЗ: ОПЫТ ОДНОГО СТАЦИОНАРА И ОБЩЕМИРОВЫЕ ТЕНДЕНЦИИ.

Домашенко О.М.

Врач-нефролог отделения диализа СПбГБУЗ ГБ№15.

Множественная миелома.

- В-клеточная опухоль, характеризующаяся ростом патологического клона плазматических клеток, сопровождающаяся выработкой патологического моноклонального иммуноглобулина. При этом синтез и концентрация свободных легких цепей в несколько тысяч раз превышают физиологическую норму.
- 1% от всех онкозаболеваний.
- До 10-14% от всех онкогематологических болезней.
- 4-6 случаев на 100 000 населения.
- Мужчины : женщины – 3:2
- Медиана возраста 65 лет.

Множественная миелома – статистические данные.

По данным регистра ERA-EDTA, из всех пациентов с ХБП ст 5 Д **1,54%** составляют пациенты с множественной миеломой и другими парапротеинемиями.

Поражение почек диагностируется у **>20%** всех пациентов с впервые выявленной множественной миеломой.

До 10% пациентов имеют почечную недостаточность, требующую ЗПТ на момент постановки диагноза.

У пациентов с ХБП ст5 Д, получающих ЗПТ с множественной миеломой риск смерти от всех причин в 2,6 – 2,9 раз выше чем у пациентов на ЗПТ без ММ.

Почечное поражение значительно ухудшает прогноз пациентов с ММ. Медиана выживаемости в 2-2,5 раз ниже, чем у пациентов с ММ без снижения почечной функции, риск ранней смерти увеличивается по некоторым данным до 50%.

Миеломная болезнь.

- **MGUS** (**M**onoclonal **G**ammopathy **U**ndetermined **S**ignificance) моноклональная гаммапатия неясного значения. (<10% плазматитов, нет клинических проявлений, по МРТ или КТ нет остеолитических очагов) . 1-1,6% в год – трансформация в ММ.
- **SMM** (**S**moldered **M**yeloma) Тлеющая миелома (<10% плазматитов, не более 2-х остеолитических очагов по МРТ или КТ .
- **ММ** (**M**ultiple **M**yeloma) Множественная миелома
Диагностические критерии ММ:
 - Наличие М-градиента (> 30г/л – P_{IgG}, > 20г/л P_{IgA}, протеинурия Бенс-Джонса > 1 г/сутки)
 - Наличие >10% плазматитов в КМ
 - + один из признаков **CRAB** (*hyperCalcemia, Renal insufficiency, Anemia, Bone lesions*).
- **MGRS** (**M**onoclonal **G**ammopathy **R**enal **S**ignificance) – имеется моноклональный Ig, приводящий к поражению почек).

2018 An European Myeloma Network recommendation on tools for diagnosis and monitoring of multiple myeloma: what to use and when

	MGUS	SMM	MM	
			Biomarker	CRAB
M-Protein < 30 g/l	} →			
BM PC < 10%				
M-Protein > 30 g/l		→		
BM PC > 10%		→		
BM PC > 60%			- - - - - →	
FLC ratio > 100			- - - - - →	
MRI ≥ 2 focal lesions			- - - - - →	
Hypercalcemia			→	→
Renal failure			→	→
Anemia			→	→
Bone disease			→	→

Система стадирования множественной миеломы по Durie–Salmon PLUS.

Стадия	Кальций, ммоль/л	Гемоглобин, г/л	Количество очагов деструкции по данным ЯМРТ/ПЭТ
IA	<2,6	>100	<i>Может быть солитарная плазмацитома или одиночный очаг деструкции</i>
IB	<2,6	>100	0 – 4
IIA или B	2,6 – 3,0	85 – 100	5 – 20
IIIA или B	≥3,0	<85	<i>Более 20 или тяжелое диффузное поражение костей</i>

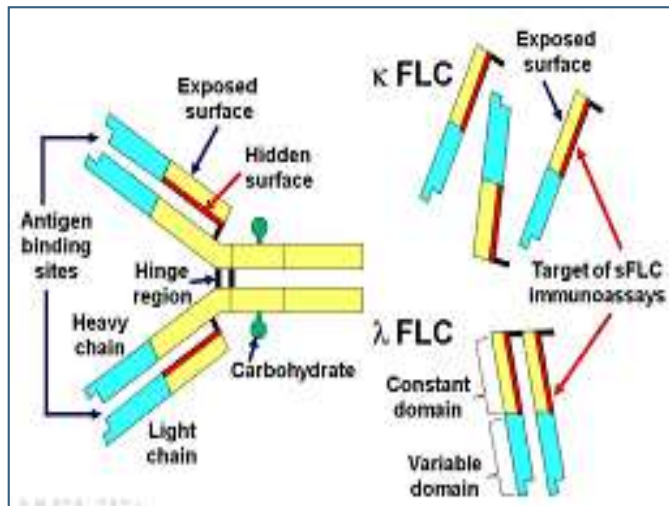
Субклассификация:

A – сохранная функция почек (уровень креатинина <177 мкмоль/л);

B – нарушение функции почек (уровень креатинина ≥177 мкмоль/л)

Легкие цепи

- Легко фильтруются и существуют 2-6 часов в отличие от Ig которые циркулируют несколько недель.

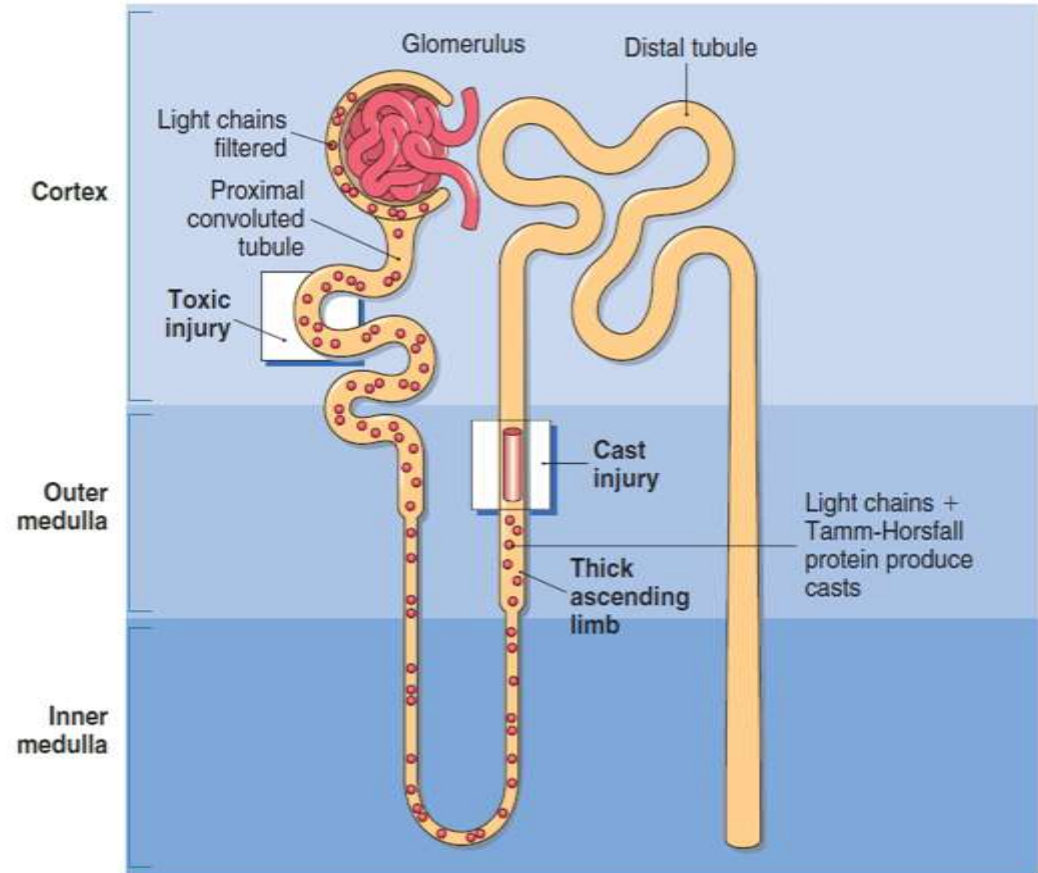


- Мономеры - Каппа – 22.5 kDa
- Димеры – Лямбда – 45 kDa

Механизм повреждения.

Отфильтровавшиеся легкие цепи реабсорбируются проксимальными тубулярными клетками с помощью рецептор-опосредованного фагоцитоза после взаимодействия с рецептором гликопротеин-рецептором кубилином. Лизосомы переполняются, не справляясь с возрастающим количеством отфильтровавшегося белка, разрываются, происходит вакуолизация, кристаллизация и десквамация проксимальных тубулярных клеток.

В дистальном канальце легкие цепи соединяются с белком Тамм-Хорсфала, формируя цилиндры (слепки) и т.о. реализуя цилиндровую (cast) - нефропатию.



Виды поражения почек, ассоциированные с множественной миеломой.

- Миеломная нефропатия (cast-нефропатия) 30-50%
- Острый тубулярный некроз 10%
- Интерстициальный нефрит или фиброз без cast-нефропатии 20-30%
- Амилоидоз 10%
- Отложение легких и/или тяжелых цепей 5%
- Другие виды (острая уратная нефропатия, гиперкальциемия, FSGS, и другие) 5%
- Инфекции (бактериальные, грибковые) до 7%
- Тубулопатия Фанкони около 5%
- Крайне редко – инфильтрация опухолевым плазматочным клоном.

Морфологические варианты – анализ аутопсийного материала. 2018 год.

- 53 аутопсии, пациенты с ММ. Возраст 63,5л (38-85). Срок предшествующего наблюдения от 1 до 156 мес (медиана 49,0 мес.). 11,3% - на ХГД. Среднее значение плазматочной инфильтрации – 24,8%.
В 33% случаев - гломерулосклероз в более 20% клубочков.

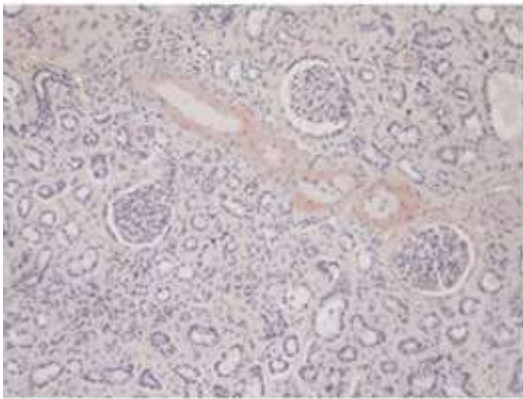
- Каст-нефропатия 50,9%
- AL амилоидоз 18,9%
- Почечная кальцификация 9,5%
- Бактериальные и грибковые инфекции почек 7,7%
- Микротромбозы 7,7%

У 37,8% пациентов – сочетанное поражение

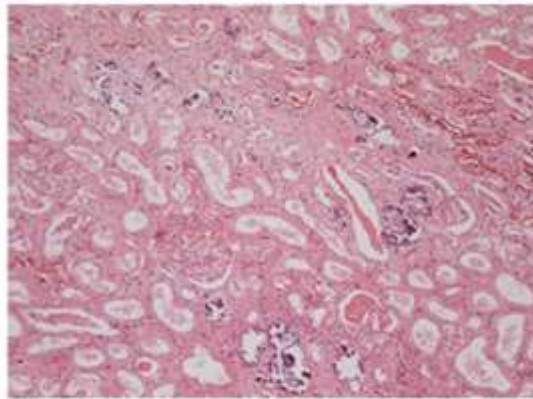
- Каст-нефропатия + ММ-инфильтрация – 20,7%
- Каст-нефропатия + Амилоидоз 7,5%
- ММ-инфильтрация + амилоидоз 5,6%
- Каст-нефропатия + ММ-инфильтрация + Амилоидоз 3,8%

Морфологические варианты – анализ аутопсийного материала. 2018 год.

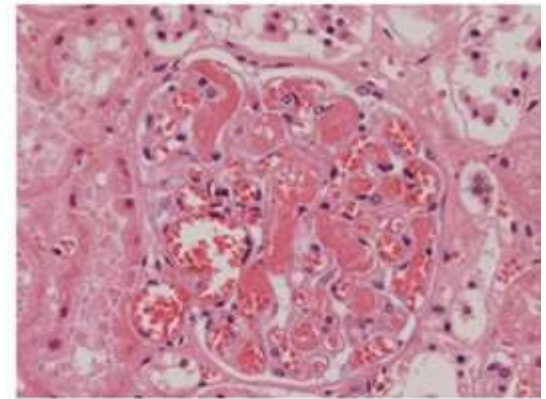
Amyloidosis



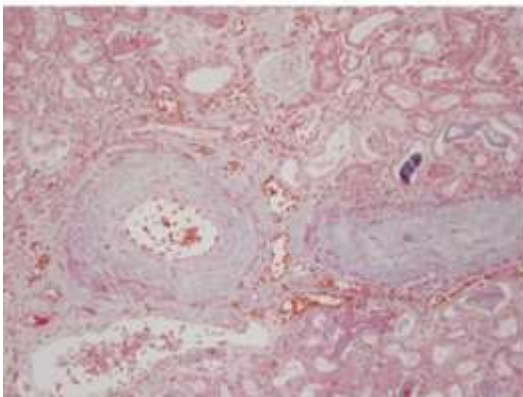
Calcification



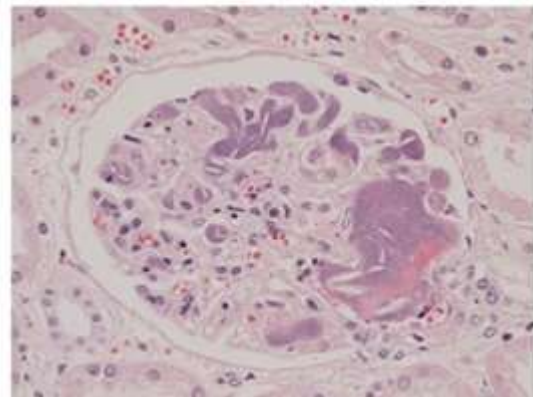
Micro thrombo-embolism



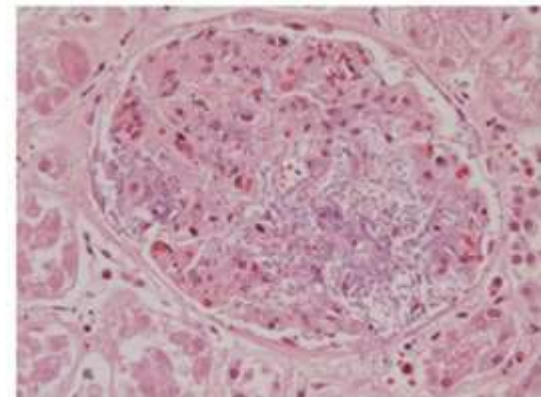
Glomerular sclerosis



Bacterial infection



Fungal infection



Потребность в ЗПТ среди пациентов с множественной миеломой.

- 10% пациентов с впервые выявленной ММ требуют ЗПТ, до 80-90% из них остаются диализзависимыми.
- До 70% случаев причиной почечного повреждения, потребовавшего ЗПТ является цилиндровая (cast-нефропатия). Она же ухудшает прогноз для восстановления почечной функции.
- Отсутствие восстановления почечной функции значительно ухудшает исходы у пациентов с ММ увеличивая раннюю смертность на 40-50% и снижая медиану выживаемости более чем в два раза.

Консервативная терапия, профилактика развития и прогрессирования почечного повреждения при ММ.

- **Дегидратация.** Исключить применение диуретиков. При отсутствии олиго- и анурии необходима гидратация не менее 3 л в сутки включая в/в введение раствора 0,9% NaCl. При снижении диуреза объем жидкости должен контролироваться по ЦВД.
- **Исключение применения нефротоксичных препаратов,** в т.ч. аминогликозидов, рентгеноконтрастных препаратов, нестероидных противовоспалительных препаратов. При выраженном оссалгическом синдроме возможно применение неопиоидных анальгетиков центрального действия (флупиртин), опиоидных анальгетиков.
- **Гиперурикемия** в рамках синдрома лизиса опухоли – аллопуринол, защелачивание.
- **Коррекция электролитных нарушений . Гиперкальциемия** - бисфосфонаты, показано быстрое начало ХТ. При диализзависимой ПН гемодиализ проводят с низкокальциевым диализатом. Возможно применение кальцитонина. **Гиперкалиемия.** Диета с исключением продуктов с высоким содержанием калия. При отсутствии гиперкальциемии внутривенное введение хлорида или глюконата кальция. Глюкозо-инсулиновая смесь.
- **Коррекция гипотензивной терапии** отмена и-АПФ, БРА. Назначение препаратов с другим механизмом действия.
- **Метаболический ацидоз.** При выраженном метаболическом ацидозе необходимо внутривенное введение 5% раствора бикарбоната натрия в объеме 200-400 мл. При хроническом метаболическом ацидозе (дефицит оснований более 5 ммоль/л) назначают основания перорально (таблетки NaHCO₃ или ощелачивающее питье – 1 ч. л. соды на 1 л воды/сутки).
- **Лечение инфекций** – своевременное и полноценное.
- **СВОЕВРЕМЕННОЕ НАЧАЛО ЗПТ!!!**

Попытки улучшить почечные исходы – снижение концентрации лёгких цепей:

- Winearls с соавторами – 1995 г.
- Плазмаобмены не в состоянии повлиять на почечные исходы. Внутрисосудистый отсек - 15 до 20% от общего объема легких цепей. Курс из 3,5-литровых плазмаобменов, удаляют 65% внутрисосудистых ЛЦ.
- Медленная и недостаточная скорость снижения легких цепей – до 25-30% за 3-х недельный период.

Диализные методики – за счет увеличения проницаемости мембраны для среднемолекулярных веществ:

- High-molecular weight cutoff мембрана – поры до 60 кДа
- High flux мембраны поры до 35-40кДа.

Colin A. с соавторами - 2008 год.

Клиническое исследование эффективности НСО диализа для почечных исходов .

- 2006-2008 гг, 27 пациентов с ММ, СКФ < 15 мл/мин. 24 нефробиопсии (у 3-х пациентов НБ противопоказана).
- Результаты НБ:
 - Cast-нефропатия – 22 пациента
 - Острый интерстициальный нефрит – 1 пациент
 - Острый канальцевый некроз – 1 пациент.
- 19 пациентов (18 - с доказанной cast-нефропатией и один пациент с высоким содержанием ЛЦ, с противопоказанием к биопсии, были включены в протокол НСО диализ в сочетании с ПХТ.
- Диализатор - High-molecular weight cutoff НСО 1100 filters; Gambro Dialysatoren.

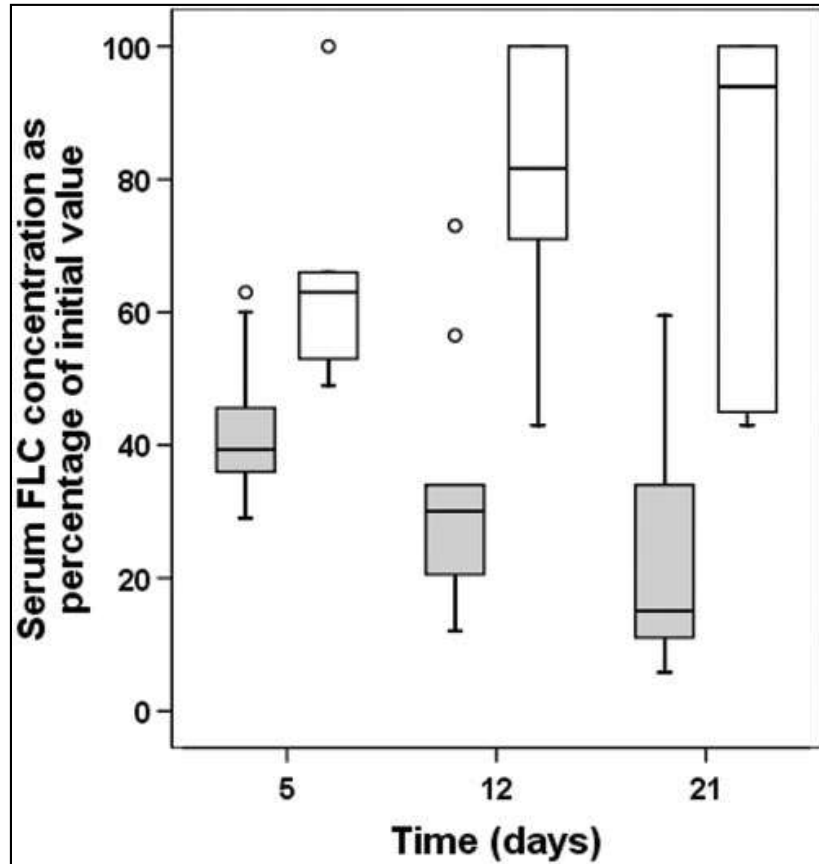
Colin A. с соавторами - 2008 год.

Клиническое исследование эффективности НСО диализа для почечных исходов .

Гемодиализ (не ГДФ). Скорость кровотока 250 мл/мин, поток диализата 500 мл/мин.

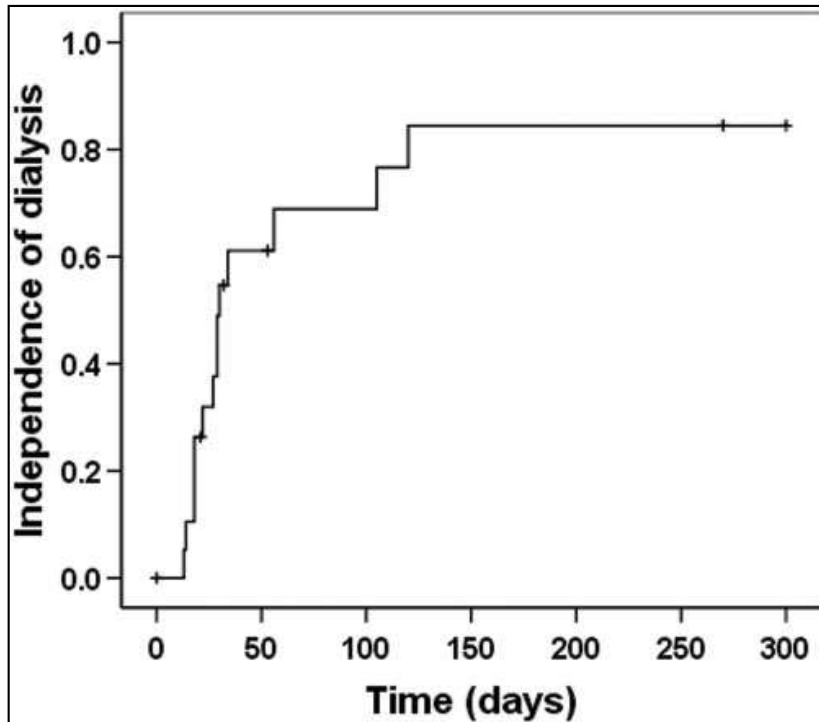
- Диализ в ежедневном режиме – 5 дней по 8 часов.
- В режиме через день - 12 дней по 8 часов.
- В последующем – 3 раза в неделю по 6 часов.
- Концентрация легких цепей оценивалась на 5, 12, 21 дни.
- Положительным почечным исходом считались случаи отсутствия потребности в ЗПТ в течение 2-х недель после последнего ГД и СКФ > 10 мл/мин.

Сравнение снижения концентрации FLC в сыворотке (5-12-21д)



- Незаштрихованные – пациенты без перерывов в ПХТ.
- Пациенты с непрерывной химиотерапией имели более быстрое и устойчивое снижение концентрации FLC в сыворотке, $P > 0.0001$.
- Без перерывов ПХТ: 5-й день 63% (49 - 100%); 12 день 81% (43 - 100); и 21 день 94% (43 - 100)
- у пациентов с прерванной ПХТ 39% (29 - 63), 30% (12 - 73) и 15% (5 - 59).

Частота восстановления почек у пациентов, получавших химиотерапию и НСО гемодиализ.



- 14 из 19 пациентов, получавших HD в сочетании со стандартной ПХТ восстановили почечную функцию до уровня, не требующего ЗПТ с медианой 28 дней (13 - 120).

Потери альбумина!

- Потребность в инфузиях альбумина на фоне НСО-HD – после каждой 8 часовой диализной процедуры!

Альбумин – 40 kDa

Каппа – 22.5 kDa

Лямбда – 45 kDa

- Дополнительные инфузии препаратов магния и кальция.

Недостатки НСО диализа.

- Высокая стоимость.
- Потребность в восполнении альбумина (в высоких объемах).
- Потребность в контроле и коррекции гипомагниемии и гипокальциемии.

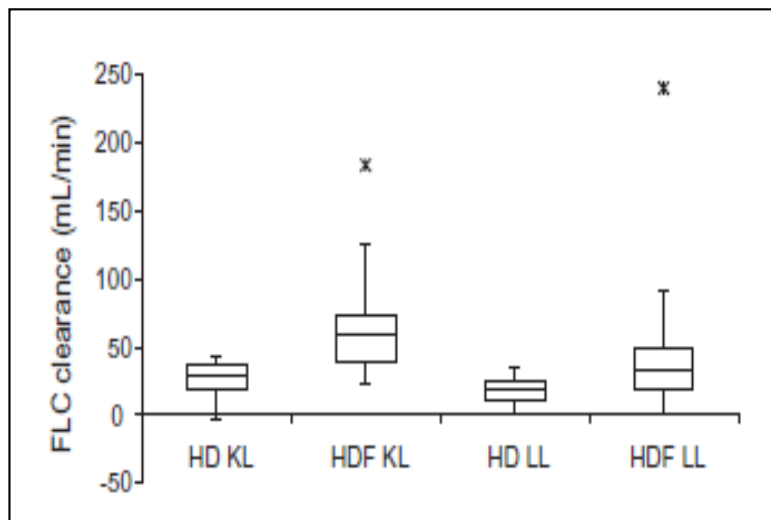
Поиск альтернативы НСО диализа – ГДФ?

- Ретроспективное исследование.
- 27 сеансов ЗПТ у 6 пациентов с ММ.
- Восстановлены полностью протоколы лечения для тех 27 процедур (10 ГД, 17 ГДФ), для которых возможно было с помощью математических моделей вычислить степень снижения легких цепей, учитывая данные их концентрации в крови пациентов на протяжении лечения.

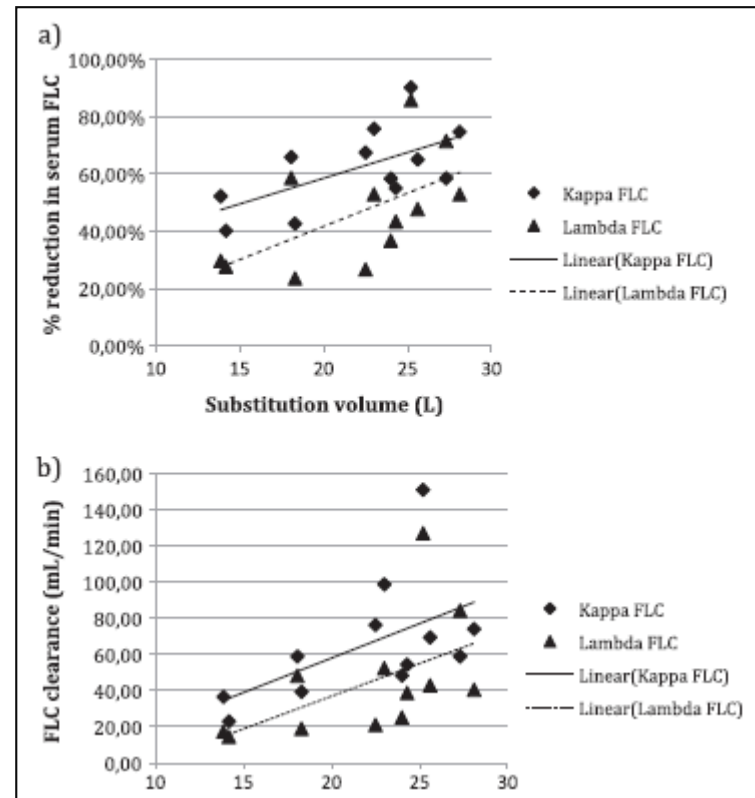
Alexandre Granger Valle et Al 2011

Online high-efficiency haemodiafiltration achieves higher serum free light chain removal than high-flux haemodialysis in multiple myeloma patients: preliminary quantitative study

Ретроспективная оценка удаления легких цепей с помощью ГДФ.



Уровни клиренса FLC каппа (KL) и лямбда (LL) в сыворотке для групп лечения HD и HDF.



Процент снижения FLC в сыворотке поправкой на удаление жидкости (a) и клиренс (b)

Особенности пациентов с ММ на программном ГД.

- Низкий белково-энергетический статус.
- Необходимость проведения курсов ПХТ (если нет гематологического отделения в медучреждение где проводится ХГД – потеря преемственности).
- Частые инфекционные осложнения.
- Склонность к тромбозам как в рамках течения ММ, так и при применении некоторых протоколов ПХТ (леналидомид) – «проблемный» сосудистый доступ.
- Склонность к кровотечениям.
- Наличие костной деструкции помимо МКН-ХБП.
- Большая потребность в ESA.
- Большая заболеваемость и риск смерти от всех причин (до 3 раз выше чем у пациентов на ХГД без ММ).

Особенности лечения больных ММ на гемодиализе (ГД)

- Почечная недостаточность при ММ — показание к немедленному началу ХТ (улучшение функции почек возможно только при редукции опухоли).
- Раннее начало интенсивной ХТ позволяет получить почечный ответ и прекратить проведение ГД у 21-29% больных.
- ПН, в том числе диализзависимая, не является противопоказанием к выполнению в последующем высокодозной химиотерапии с трансплантацией аутологичных стволовых клеток (аутоТСКК).
- Терапией 1-й линии являются трехкомпонентные программы VCD (бортезомиб, циклофосфамид, дексаметазон) или PAD (бортезомиб, адриабластин, дексаметазон). Препараты вводят в полных дозах, после ГД или в междиализные дни.
- Для проведения ГД целесообразно использование фильтров, проницаемых для легких цепей.
- Необходимо рассмотреть возможность назначения дезагрегантов, антикоагулянтов в связи с высоким риском тромбозов.
- При отсутствии почечного ответа после двух курсов ПХТ показано формирование постоянного сосудистого доступа в межкурсовом перерыве.



Клинический случай.

Больной Т. 59л

Первый эпизод. 12/2011 г..

- Госпитализация в НИИСП им. И.И.Джанелидзе.
- Жалобы: боли в пояснице, слабость.
- Результаты обследования:

Клин. ан. крови	Нь	СОЭ				
	105-99г/л	38-49 мм/ч				
О. анализ мочи	УВ	Белок	Л			
	1008	1,39	1-2 в п/зр			
Б/х ан. крови	О. белок	альбумин	Сг мкмоль/л	Uг ммоль/л	К ммоль/л	Са ммоль/л
	68 г/л	32 г/л	1160	40	4,7	2,52

Rg поясничного отдела позвоночника: компрессионный перелом Th II.

Rg костей черепа: множественные очаги деструкции до 0,6 см.

Иммуноферментный анализ: Выявлены свободные лямбда-цепи в сыворотке крови и моче.

Трепан-биопсия костного мозга:

Клеточность костного мозга неравномерная, имеется чередование зон снижения клеточности (5%), в которых межкостные промежутки заполнены жировыми клетками, и зон повышенной клеточности, в которых леточные элементы занимают 80% площади межкостных промежутков. **Более 50%**

клеточного состава приходится на плазматические

клетки. Смешанный тип инфильтрации с наличием крупных узлов, чередующихся с интерстициальными зонами инфильтрации. Гемопоз редуцирован, гранулоцитарный/эритроцитарный росток 3:1. Количество ретикулиновых волокон диффузно увеличено (фиброз 1-2 ст).

Иммуногистохимия: Плазматические клетки маркированы CD138, в них имеется **выраженная экспрессия лямбда цепей Ig**, умеренная экспрессия CD56. Экспрессия каппа цепей в опухолевых клетках отсутствует.

Заключение: Плазмоклеточная миелома с объёмом поражения 50%.

Начало ЗПТ

- 5-е сутки с момента госпитализации.
- Вид ЗПТ – интермитирующий диализ.
- Показатели на момент начала ЗПТ:
Cr-1282 мкмоль/л, Ur-40 ммоль/л, K-5,1 ммоль/л, Na-127 ммоль/л, Ca 2,56 ммоль/л.
- Проведено 7 сеансов ГД, сформирована АВ-фистула.
- Пациент переведен в отделение гематологии ГБ15.

Первый эпизод - продолжение.

- Отделение гематологии ГБ15.

Cr-753 мкмоль/л, Ur-17,6 ммоль/л, K-4,7 ммоль/л, Na-136 ммоль/л, Ca 2,46 ммоль/л. Протеинурия 1,3г/сут. Лямбда-цепи в крови и моче.

- Начат курс ПХТ 1-й линии – CVD. Получен частичный ответ.
- Продолжен высокопоточный диализ 3 раза в неделю по 4 часа.

Март 2012 г.

□ Через 76 дней ЗПТ прекращена:

**Cr-166 мкмоль/л, Uг-10,4 ммоль/л, К-4,1 ммоль/л,
Na-137 ммоль/л, Са 2,24 ммоль/л.**

СКФ СКD-EP1 38,3 мл/мин.

Второй эпизод. 22.07.2015 года


- Поздний рецидив.
- Боли в костях, слабость.
- НЬ 110-96 г/л, Tr 108 тыс/мкл, Cr-528 мкмоль/л, Ur-23,4 ммоль/л, К-6,4 ммоль/л, Na-136 ммоль/л, Са 2,51 ммоль/л. Общий белок 70 г/л, альбумин 33 г/л. Протеинурия 3,3г/л. Лямбда-цепи в крови и моче.
- Без выраженной гипергидратации. Диурез снижен до 0,3 л/сут.
- ЗПТ начата в день госпитализации. Низкопоточный ГД.
- ПХТ 2-й линии– CVD +VD PACE . Химиорезистентность. Терапия 3-й линии RVD. Полный ответ.
- С начала ноября 2015 года ЗПТ прекращено. СКФ СКD-EPI 31,6 мл/мин

Третий эпизод. 27.01.17 года.


- Прогрессирование от 10.2016.
- Боли в костях, интоксикация, дегидратация.
- НЬ 72 г/л, Tr 150 тыс/мкл, Cr-1575 мкмоль/л, Ur-66 ммоль/л, К-7,0 ммоль/л, Na-149 ммоль/л, Са 2,64 ммоль/л. Общий белок 83 г/л, альбумин 41 г/л. Лямбда-цепи в крови и моче.
- Пациент дегидратирован. Диурез снижен до анурии.
- ЗПТ начата в день госпитализации. ГДФ в ежедневном режиме.
- ПХТ – RVD, поддерживающая RD.
- К маю 2017 года азотемия снизилась до Cr-250-280 мкмоль/л. СКФ СКD-EPI 19,5 мл/мин.

Четвертый эпизод. 18.05.2018 года.

- Прогрессирование от 05.2018.
- Патологический перелом грудины, слабость.
- НЬ 82 г/л, Tr 80 тыс/мкл, Cr-559 мкмоль/л, Ur-38 ммоль/л, К-5,9 ммоль/л, Na-149 ммоль/л, Са 2,11 ммоль/л. Общий белок 58 г/л, альбумин 25 г/л.
- Болевой синдром, дегидратация, анурия.
- Очаги деструкции в костях до 1,5 см в диаметре.
- ЗПТ начата в день госпитализации. ГДФ в ежедневном режиме.
- ПХТ – RD (ревлемид).



В начале июня присоединилась пневмония, пациент скончался через 7 лет от постановки диагноза ММ, на фоне текущего 4-го рецидива ММ и 4-го эпизода почечной дисфункции.



Клинический случай.
Пациент В. 63 лет.

- **09/2017 г. госпитализация - Гипертонический криз** на фоне впервые выявленной протеинурии до 2 г/сут, азотемия Cr-288ммоль/л, Ur – 14 ммоль/л, анемия Hb 107 г/л.
- **12/2017 нефробиопсия: 40 клубочков, 32 полностью склерозированы**, оставшиеся клубочки резко увеличены, с одноконтурной капиллярной стенкой, расширением мезангия. В 5 клубочках вторичный сегментарный склероз с грубым сращением с капсулой. **Тотальное острое повреждение эпителия канальцев** в виде полной утраты щеточной каймы, резкого утолщения и дегенерации клеток. Просветы канальцев свободны. Циллиндров нет. Диффузноочаговое умеренное тубуло-интерстициальное воспаление с участием плазматических клеток, лимфоцитов и нейтрофильных лейкоцитов. **Диффузная равномерная тяжелая атрофия канальцев с утолщением сморщиванием и многослойностью тубулярной базальной мембраны(80%). Диффузный тяжелый интерстициальный фиброз (80%).** Стенки артериол и артерий мелкого калибра резко утолщены. За счет выраженной гипертрофии мышечного слоя. Мембраны всех гладкомышечных клеток артериол и артерий утолщены, резко PAS позитивны. Иммунофлюоресцентное исследование. Вдоль всех базальных мембран тканей почки ТБМ, ГБМ, гладкомышечных стенок артериол и артерий мелкого и среднего калибра (БМГК) – диффузная линейная выраженная экспрессия kappa (4+) и рестрикция lambda (+/-). Со всеми остальными реагентами и в других локализациях – отрицательно. **ЗАКЛЮЧЕНИЕ: Парапротейнемическая нефропатия. Диффузное отложение моноклональной легкой цепи kappa во всех базальных мембранах тканей почки.** Полный (80%) и частичный сегментарный (13%) гломерулосклероз. Тотальный острый канальцевый некроз. Тяжелый тубулоинтерстициальный фиброз (80%), тяжелый артерио и артериолосклероз с субтотальной обтурацией просвета сосудов.

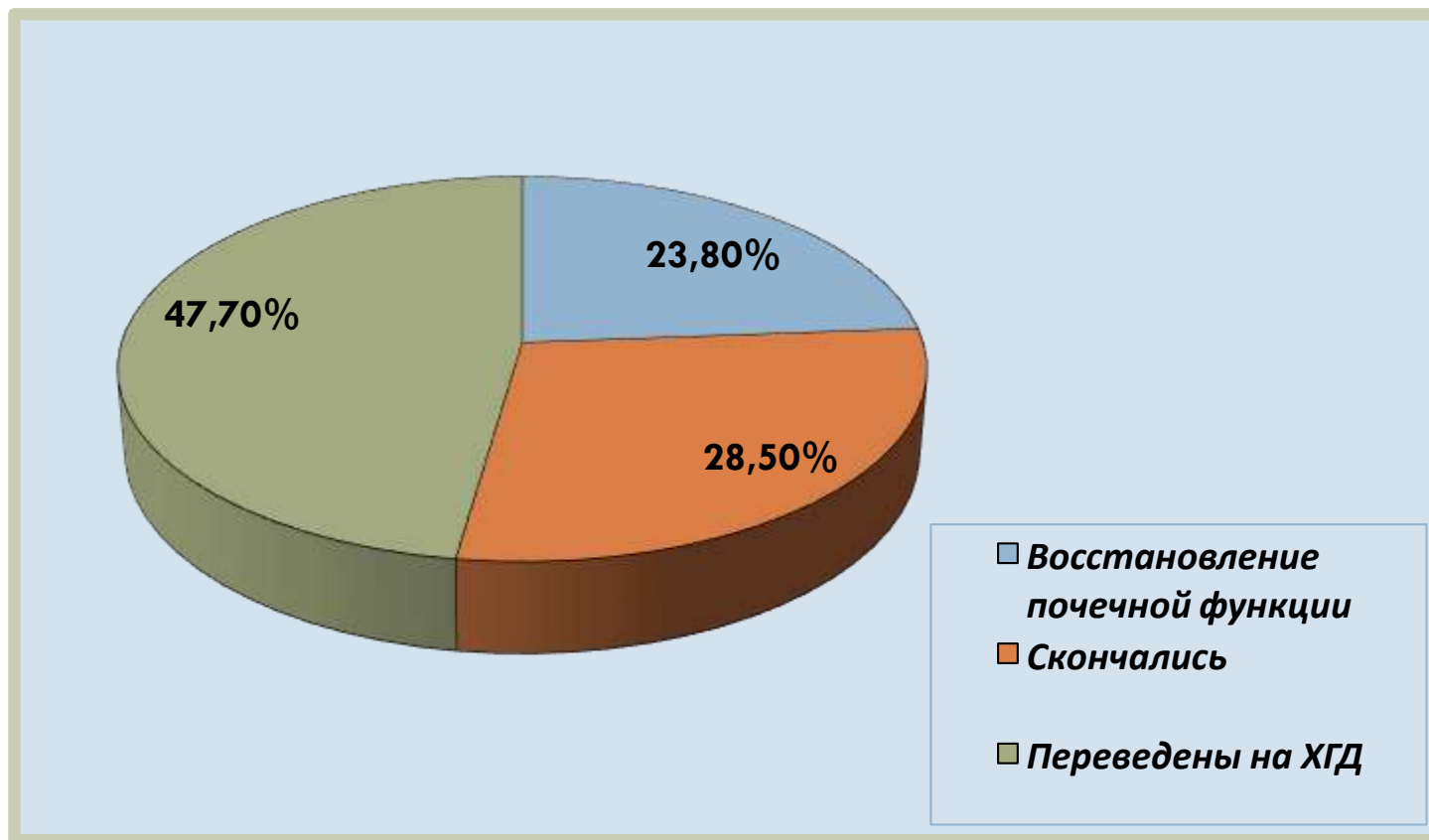
- **12/2017 Миелограмма:** плазматические клетки 10,8%.
- **12/2017 Биохимический анализ крови:** Cr 632 – 717 мкмоль/л, Ur 21-40,9 ммоль/л, Са – 1,7 ммоль/л, о.белок 63 г/л. Суточная протеинурия: 1,7 г/сут. Гемоглобин крови 85 г/л. Белок Бенс-Джонса в моче +.
- **29.12.18** – индукционный курс ПХТ СVP.
- **03.01.18** – АВ фистула левого предплечья.
- **04.01.18** г начат гемодиализ в режиме ввода на временном яремном катетере.
- **С начала февраля 2018** г – пунктируется АВ-фистула.
- **24.04.18** – тромбоз АВФ, реконструкция.
- **20.06.18** - тромбоз АВФ, реконструкция, тромбэктомия.
- **02.07.18** - ретромбоз. Формирование АВФ на правом предплечье, имплантация перманентного двухходового туннельного катетера. Катетер установлен в правую яремную вену в связи с техническими трудностями доступа слева.
- **В течение июля 2018** года – отек правой верхней конечности нарастал, не смотря на терапию НМГ .
- **12.08.18** перманентный катетер удален. ЗПТ продолжена на АВ фистуле. Продолжен прием дезагрегантов (аспирин в дозе 100 мг/сут), эноксапарин натрия в качестве антикоагуляции на диализе.

Статистика отделения диализа СПбГБУЗ ГБ№15.



- 24 случая почечного повреждения, потребовавшего ЗПТ у 21 пациента с 08/2015 по 07/2018 г.
- Средний возраст 65,6 лет (51-81г).
- Срок начала ЗПТ от постановки диагноза множественной миеломы 17,5 мес (0-82).
- В среднем начало ЗПТ на 3 день госпитализации (1-14 д.)

Исходы лечения.



A photograph of a snowy night scene. The ground is covered in snow, and several trees are illuminated with vibrant, multi-colored lights (red, green, blue, yellow). A person is visible in the distance, standing on a path. The overall atmosphere is festive and serene.

Спасибо за внимание!