



# ВЫБОР МЕТОДА ДИАЛИЗА ПРИ ОПП НА ФОНЕ МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМЫ

● Вишневский К.А., Домашенко О.М.

# МНОЖЕСТВЕННАЯ МИЕЛОМА: ОПРЕДЕЛЕНИЕ И ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

- 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 И ХБП

- Регистр ERA-EDTA: миелома - 1,54%
- 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 С5д, 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%



# МИЕЛОМА: ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ КРИТЕРИИ

1. Количество плазматических клеток в костном мозге составляет 10% или более и/или диагностирована плазмоклеточная опухоль в материале биопсии пораженного органа или ткани;
2. Выявлен моноклональный белок в сыворотке крови и/или моче (за исключением редких случаев несекретирующей миеломы);
3. Присутствует один или более из следующих признаков поражения отдельных органов и тканей, связанных с плазмоклеточной инфильтрацией (симптомокомплекс CRAB):

- Повышение уровня кальция в крови ( $>11,5$  мг/дл или  $>2,65$  ммоль/л или выше нормы),
- Почечная недостаточность (клиренс креатинина  $<40$  мл/мин)
- Анемия (Hb  $<100$  г/л или на 20 г/л ниже нормы)
- Поражение костей ( $\geq 1$  литического очага по данным КТ, МРТ или ПЭТ-КТ)



**C** –  $\text{Ca}^{2+}$   
**R** – renal dysfunction  
**A** – anemia  
**B** – bone disease

# МАРКЕРЫ ЗЛОКАЧЕСТВЕННОСТИ ММ

4.  $\geq 1$  маркера злокачественности:
  - a) Клональные плазматические клетки в костном мозге  $\geq 60\%$
  - b) Соотношение свободных ЛЦ в плазме  $\geq 100$
  - c)  $> 1$  очага костной деструкции (по данным МРТ)

Если очевидные критерии отсутствуют, то у пациента, скорее всего предшествующая стадия болезни (пре-миелома).

# ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА МОНОКЛОНАЛЬНЫХ ГАММАПАТИЙ

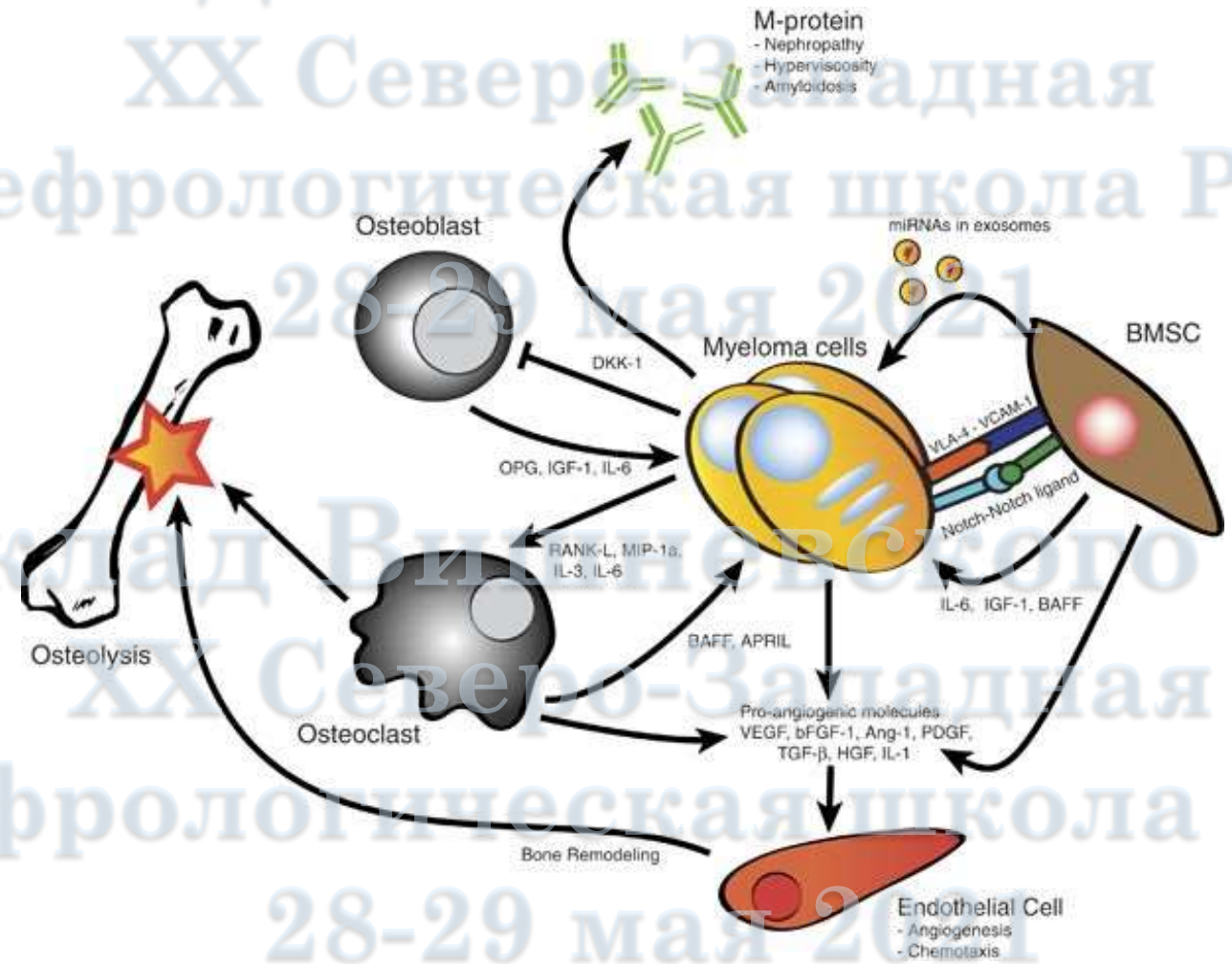
	MGUS	SMM	MM
			Биомаркер CRAB
М-протеин < 30 г/л	}	→	
Плазмациты КМ < 10%			
М-протеин > 30 г/л		→	
Плазмациты КМ > 10%		→	
Плазмациты КМ > 60%	→	→	→
Соотношение СЛЦ > 100	→	→	→
MPT ≥ 2 очага деструкции	→	→	→
Гиперкальциемия	→	→	→
Повреждение почек	→	→	→
Анемия	→	→	→
Костная патология	→	→	→

MGUS - моноклональная гаммапатия неясного значения; SMM -тлеющая миелома; MM - множественная миелома; КМ – костный мозг; СЛЦ – свободные легкие цепи

Jo Caers et al. Haematologica. 2018 Nov; 103(11): 1772–1784.

# Доклад Вишневого К.А. XX Северо-Западная нефрологическая школа РДО 28-29 мая 2021

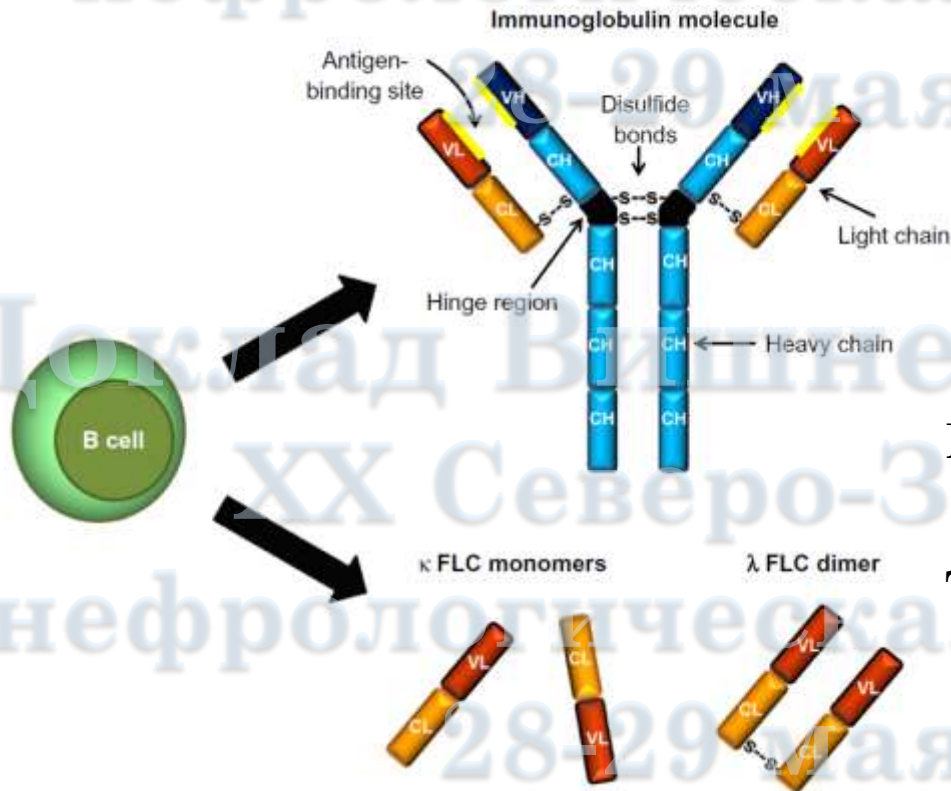
## ПАТОГЕНЕЗ ММ



# ВСЕ ДЕЛО В ЦЕПЯХ



- Моноклон плазматических клеток продуцирует интактный Ig и свободные легкие цепи



Мономеры - Каппа – 22.5 kDa

Димеры – Лямбда – 45 kDa



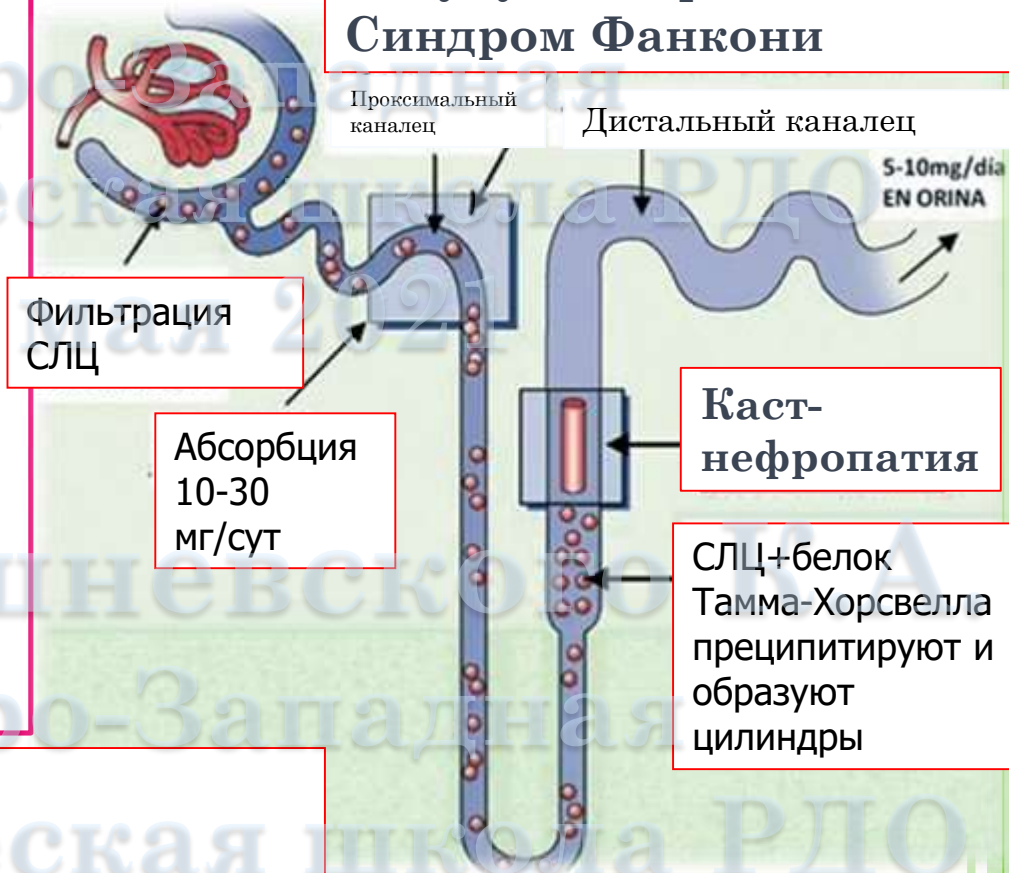
# ПАТОГЕНЕЗ МИЕЛОМНОЙ НЕФРОПАТИИ

- **Дистальные каналца**
- ЛЦ взаимодействуют с ТНР,
- Провоцирующие факторы:
  - ✓ дегидратация,
  - ✓ низкое РН мочи,
  - ✓ высокий Са,
  - ✓ инфекция,
  - ✓ фуросемид,
  - ✓ НПВП, рентгеноконтрасты
- образование цилиндров, обструкция каналцев, тубулорексис
- Морфологические изменения: **атрофия каналцев, интерстициальное воспаление, фиброз**

## **Проксимальные каналца**

- Чрезмерный эндоцитоз СЛЦ,  
– СЛЦ активируют редокс-сигнальные пути апоптоза  
– Увеличивают экспрессию NF-κB, что  
– Индуцирует синтез провоспалительных цитокинов
- Морфологические изменения: **тубулонекроз, воспаление, фиброз**

## **О. тубулонекроз Синдром Фанкони**



*Sanders P. J Am Soc Nephrol 2012; 23*  
*Campos ML. Nefrologia 2012; 32(1)*

Слайд Л.И. Аниконовой

# ВАРИАНТЫ ПОРАЖЕНИЯ ПОЧЕК, АССОЦИИРОВАННЫЕ С ММ

- 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 плазмаклеточным клоном.



# ПРОФИЛАКТИКА РАЗВИТИЯ И ПРОГРЕССИРОВАНИЯ ПОЧЕЧНОГО ПОВРЕЖДЕНИЯ ПРИ ММ

- **Адекватная гидратация.** 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.
- **Терапия гиперурикемии** 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.

# ПРОФИЛАКТИКА РАЗВИТИЯ И ПРОГРЕССИРОВАНИЯ ПОЧЕЧНОГО ПОВРЕЖДЕНИЯ ПРИ ММ

- **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  $\text{NaHCO}_3$  или ошелачивающее питье – 1 ч. л. соды на 1 л воды/сутки).
- **Лечение инфекций** – своевременное и полноценное.
- **СВОЕВРЕМЕННОЕ НАЧАЛО ЗПТ!!!**



# ЛЕЧЕНИЕ БОЛЬНЫХ С CA2T-НЕФРОПАТИЕЙ: ХИМИОТЕРАПИЯ

- **Высокие дозы стероидов (HD-Dex):** немедленно начать индукционную ХТ высокими дозами дексаметазона - по 40 мг/сут в течение 4-х дней
- **+ препараты, не требующие коррекции дозы при низкой СКФ:**
  - Циклофосфамид
  - Талидомид
  - Бортезомиб
  - Бендамустин
  - Адриабластин
- **Исключить препараты с почечной элиминацией: мелфалан, леналидомид**

## ЭКСТРАКОРПОРАЛЬНЫЕ МЕТОДИКИ

- Плазмообмен
- Плазмаферез
- ГД
- High-molecular weight cut-off ГД
- ГДФ
- Мембраны с сорбционными свойствами

...В попытках снизить концентрацию легких цепей



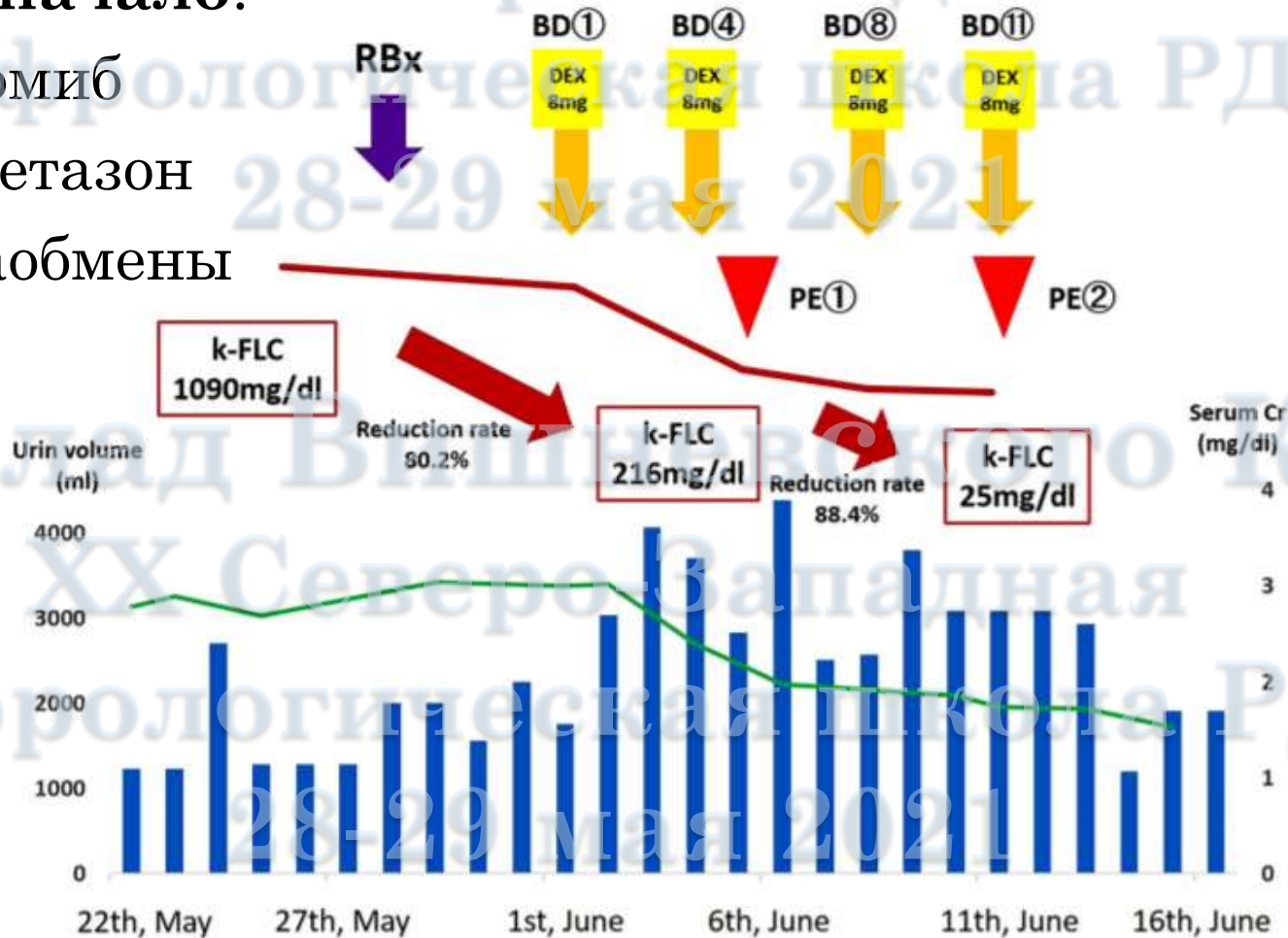
# ПОПЫТКА СНИЗИТЬ КОНЦЕНТРАЦИЮ ЛЕГКИХ ЦЕПЕЙ: ПЛАЗМООБМЕН

- N=104
- Химиотерапия + от 5 до 7 обменов плазмы 50 мл на кг массы тела 5% человеческого сывороточного альбумина в течение 10 дней **vs.** только химиотерапия
- Число конечных точек (смерть, диализ-зависимость) в группах **одинаковая**
- Внутрисосудистый пул - 15 до 20% от общего объема легких цепей. Курс из 3,5-литровых плазмообменов может удалить 65% внутрисосудистых ЛЦ

# ПЛАЗМООБМЕН: ОТДЕЛЬНЫЕ СООБЩЕНИЯ ОБ ЭФФЕКТИВНОСТИ

## Раннее начало:

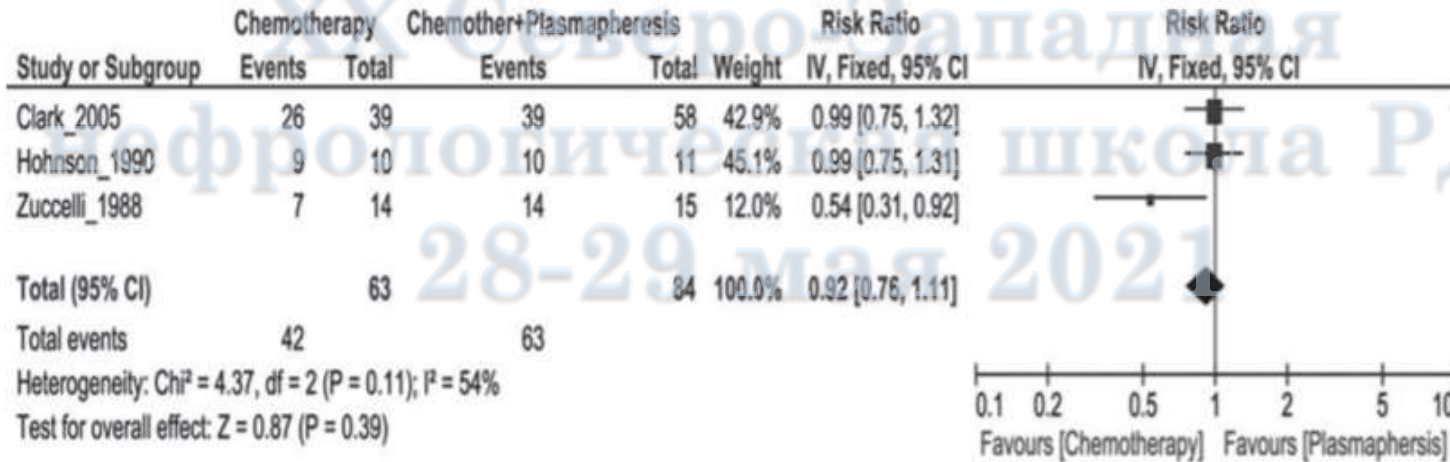
- Бортезомиб
- Дексаметазон
- Плазмаобмены



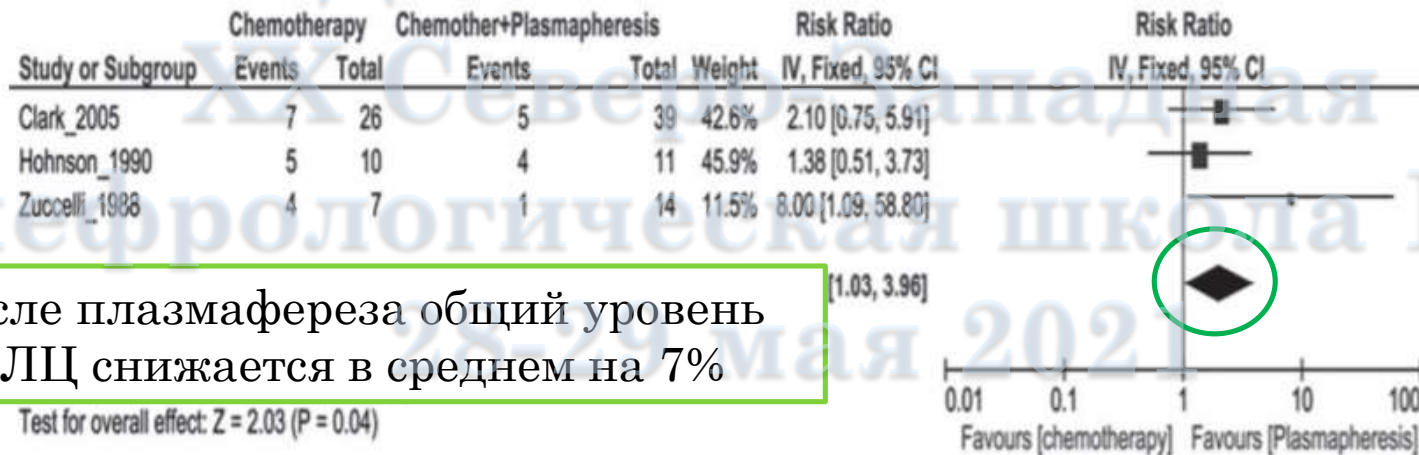


# ДРУГАЯ ПОПЫТКА: ПЛАЗМАФЕРЕЗ

Выживаемость: нет разницы



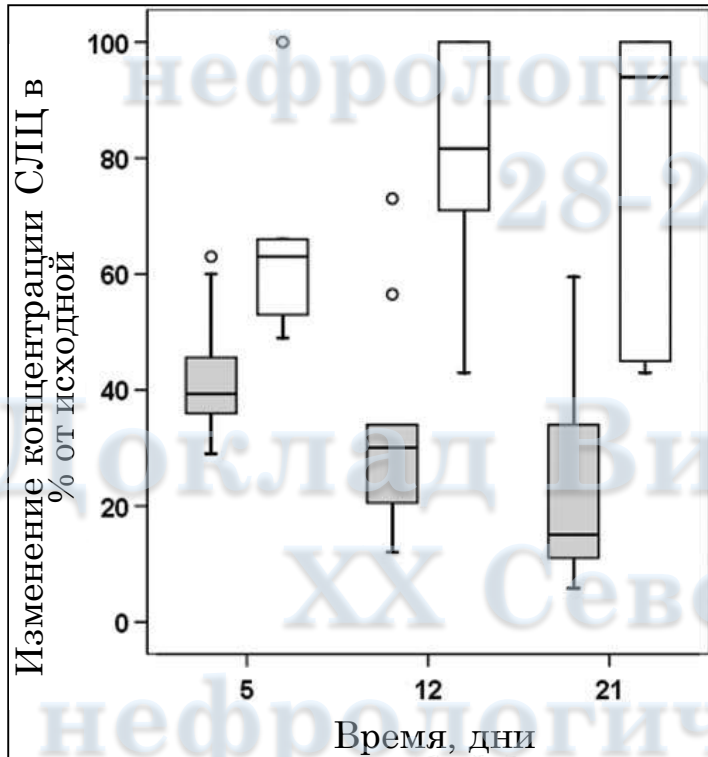
Зависимость от диализа: с плазмаферезом лучше



После плазмафереза общий уровень СЛЦ снижается в среднем на 7%

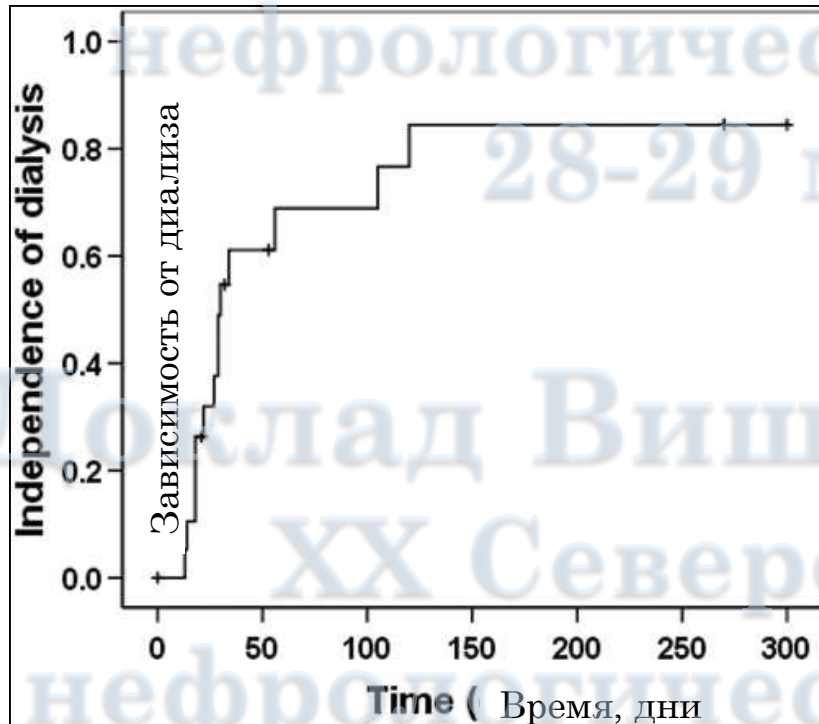
# ПРОДЛЕННЫЙ HIGH-MOLECULAR WEIGHT CUT-OFF ГЕМОДИАЛИЗ

N=19



- Незаштрихованные – пациенты без перерывов в ПХТ
- Пациенты с непрерывной химиотерапией имели более быстрое и устойчивое снижение концентрации FLC в сыворотке
- 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

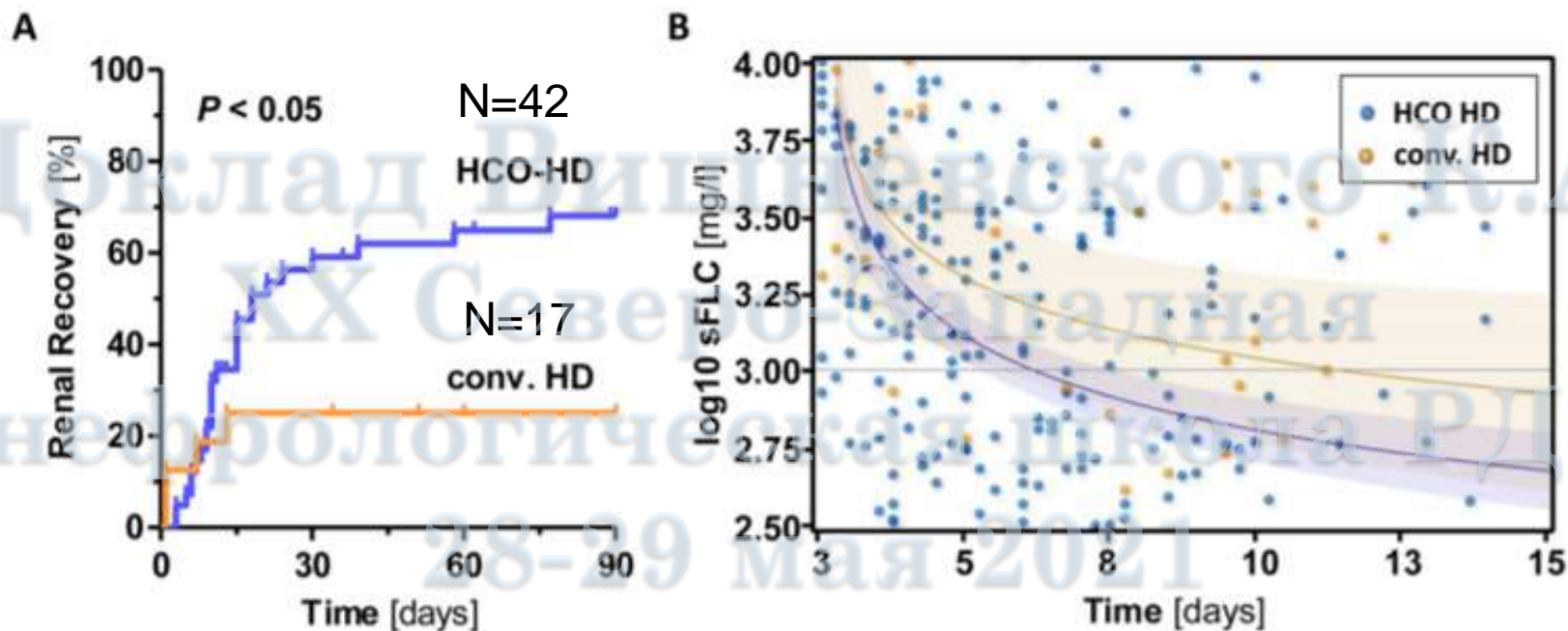


- 14 из 19 пациентов, получавших НСО в сочетании со стандартной ПХТ восстановили почечную функцию до уровня, не требующего ЗПТ с медианой 28 дней (13 - 120).

# НСО vs. ОБЫЧНЫЙ ГД



- N = 59
- Обычный - highflux class filters (FX, Fresenius)
- НСО - НСО-1100 or Theralite (Gambro)
- Всем –  $qV = 250-300$  мл/мин,  $qD = 500$  мл/мин



# ПРОДЛЕННЫЙ НСО НА ФОНЕ ОПП ПРИ МИЕЛОМЕ



- N=8
- Время процедуры – 8 часов
- 5 последовательных сеансов, затем 3 сеанса в неделю, в среднем – 10 процедур
- После каждой процедуры 100 мл 20% альбумина + электролиты

Пол	Тип ММ	% снижения СЛЦ за процедуру
Ж	IgA lambda	78% (21–64)
Ж	IgG kappa	40% (71–88)
М	IgA lambda	72% (58–84)
Ж	IgA lambda	70% (63–75)
М	IgA lambda	59% (67–80)
М	IgA lambda	78% (52–70)
Ж	IgG kappa	77% (67–84)
Ж	IgG kappa	77% (48–85)

Восстановление функции почек у 6 из 8 пациентов

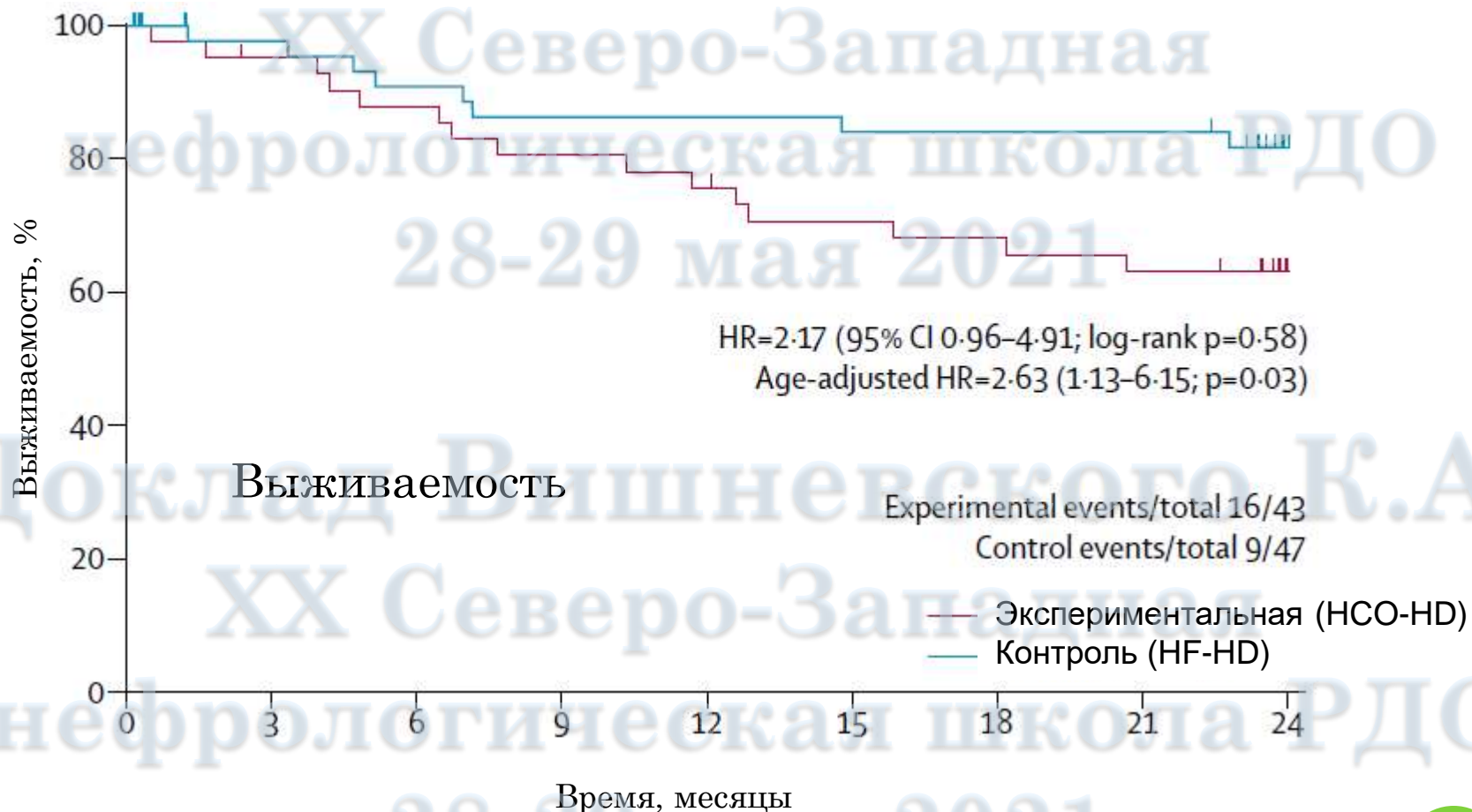
# НСО vs. ОБЫЧНЫЙ ГД



- Исследование 2 фазы
- N=90 (экспериментальная N=43, контроль N=47)



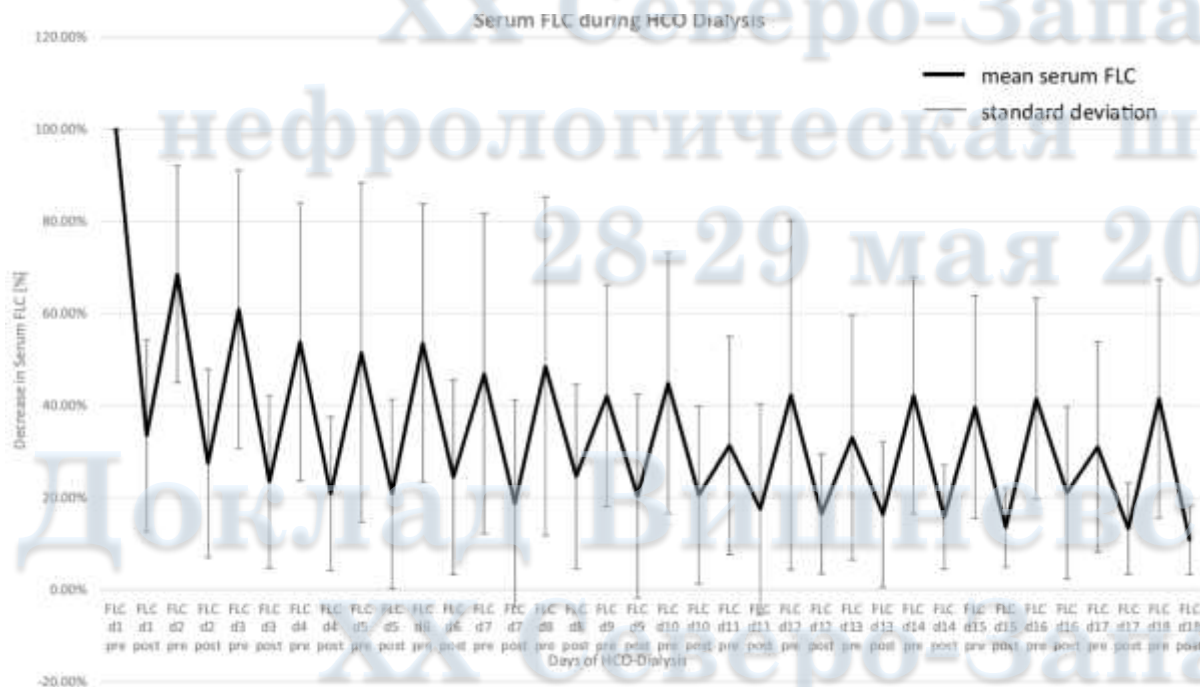
# НСО vs. ОБЫЧНЫЙ ГД



Вывод: проведение исследования 3 фазы нецелесообразно



# НСО + БОРТЕЗОМИБ + ДЕКСАМЕТАЗОН



- N=61
- Среднее число процедур 11 (1-42)
- Снижение концентрации СЛЦ от 66,5 до 89,2%
- Независимость от диализа удалось добиться у 30 больных

**Вывод авторов:** широко используемая стратегия, сочетающая НСО-HD и химиотерапию на основе бортезомиба, неудовлетворительна для половины пациентов и явно нуждается в улучшении



# НСО-НД = ПОТЕРИ АЛЬБУМИНА

- Потребность в инфузиях альбумина на фоне НСО-НД – после каждой диализной процедуры

Альбумин – 66 kDa

Каппа – 22.5 kDa

Лямбда – 45 kDa

- Дополнительные инфузии препаратов магния и кальция

НСО-НД  
molecular weight  
cutoff –  
от 70 до 170 kDa



# НЕДОСТАТКИ НСО ДИАЛИЗА

- Высокая стоимость (около 800€)
- Потребность в восполнении альбумина (в высоких объемах)
- Потребность в контроле и коррекции гипомагниемии и гипокальциемии
- Недостаточная доказательная база

---

**Myeloma cast nephropathy: the dusk of high cutoff haemodialysis** Marion Sallée, Stéphane Burtey

Миеломная каст-нефропатия: сумерки НСО гемодиализа

*Lancet Haematol* 2019

Published Online

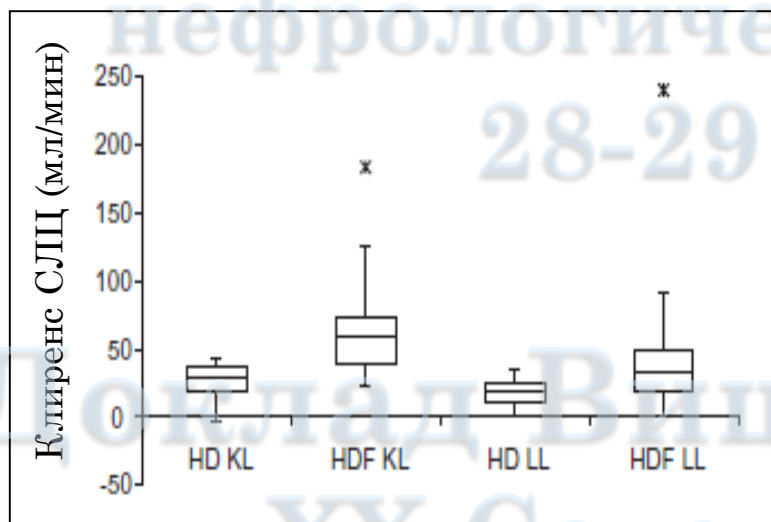
March 11, 2019

<http://dx.doi.org/10.1016/>

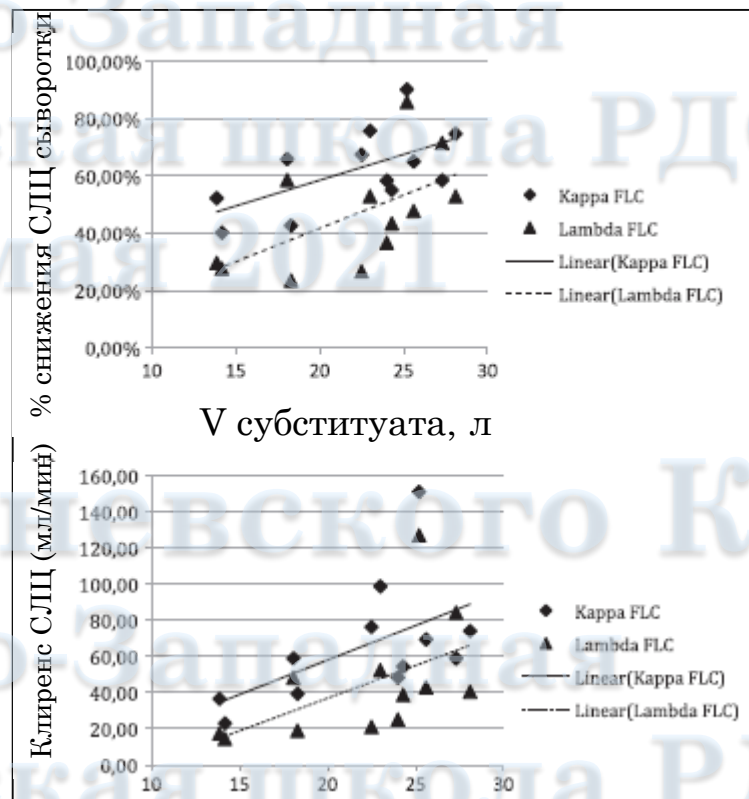


# ПОИСК АЛЬТЕРНАТИВЫ НСО ДИАЛИЗА – ГДФ?

N=6, процедур - 27



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

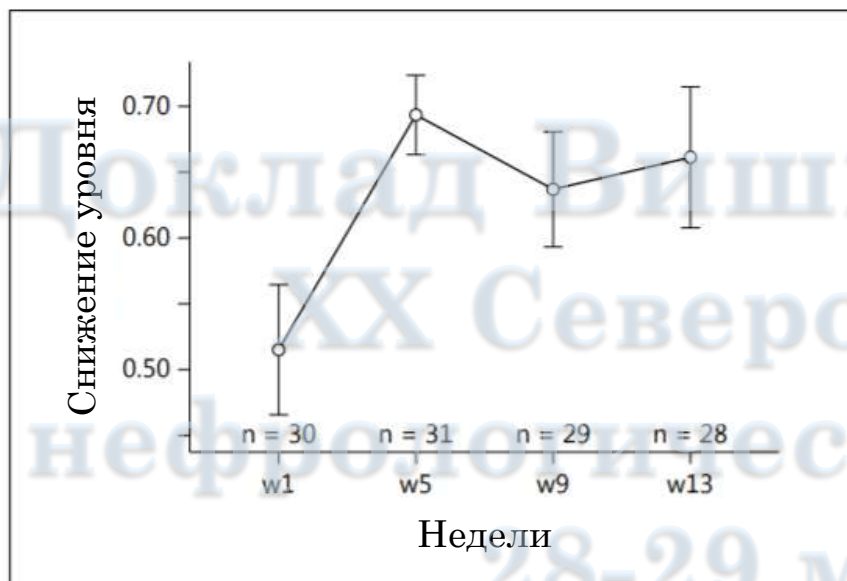


Процент снижения FLC в сыворотке (а) и клиренс (б) в зависимости от V субституата

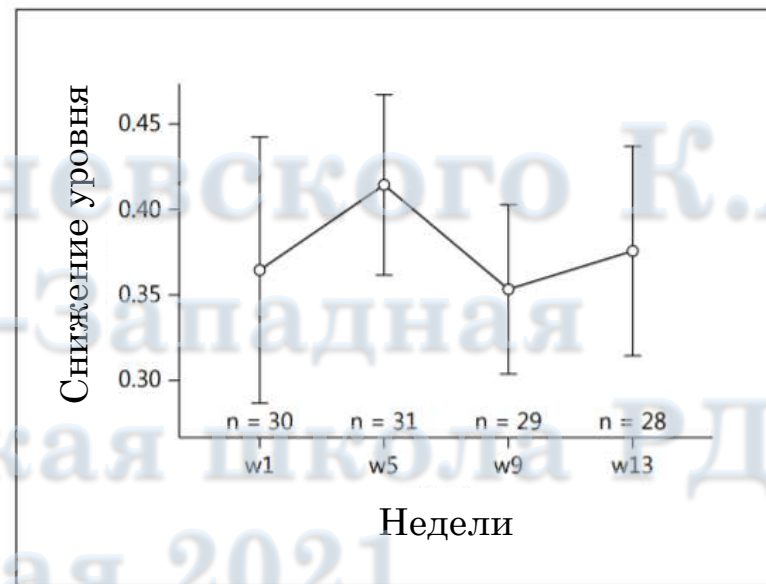
# ГДФ, ОБЪЕМ СУБСТИТУАТА МЕНЬШЕ 22 л: СНИЖЕНИЕ К-FLC, НО НЕ $\lambda$ -FLC

- N = 31
- FX-80 или FX-100 (Fresenius)
- qV = 300-360 мл/мин, qD = 500 мл/мин, vS = 21 литр

Динамика к-FLC

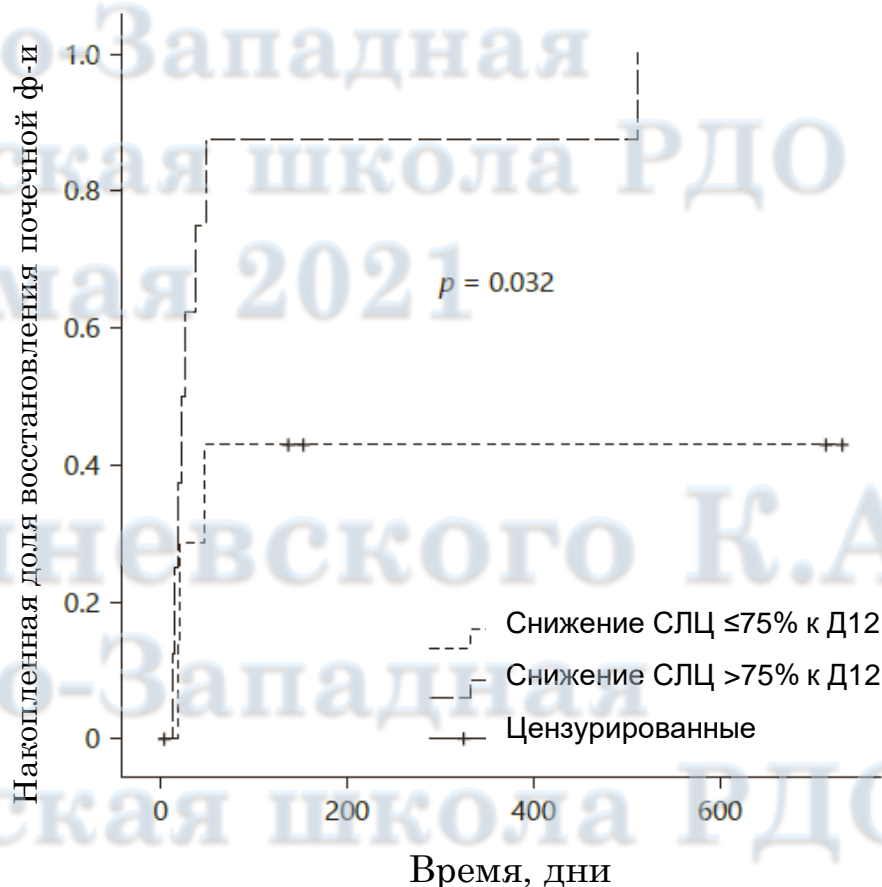


Динамика  $\lambda$ -FLC



# МЕМБРАНЫ С СОРБЦИОННЫМИ СВОЙСТВАМИ

- N=17
- Основная химиотерапия: бортезомиб + дексаметазон
- ЗПТ 6 раз в неделю по 6 часов на мембране РММА (2 фильтра за сеанс)



Частичное восстановление почечной функции у 12 пациентов

# ПЕРСПЕКТИВЫ: РАСШИРЕННЫЙ ГЕМОДИАЛИЗ

Nephrol Dial Transplant (2018) 33: iii48–iii52  
doi: 10.1093/ndt/gfy203

**ndt**  
Nephrology Dialysis Transplantation

Expanded haemodialysis: news from the field

Nans Florens<sup>1,2</sup> and Laurent Juillard<sup>1,2</sup>

DOI: 10.28996/2618-9801-2019-2-199-212

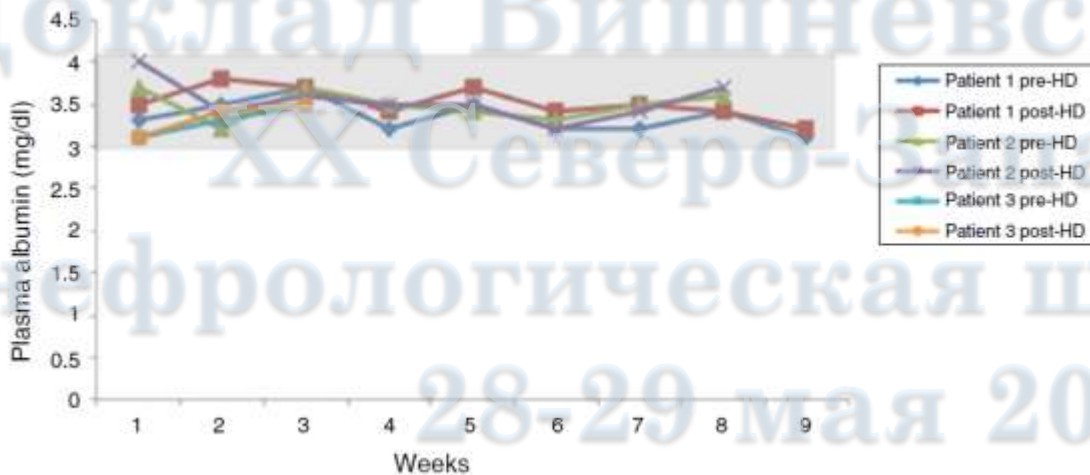
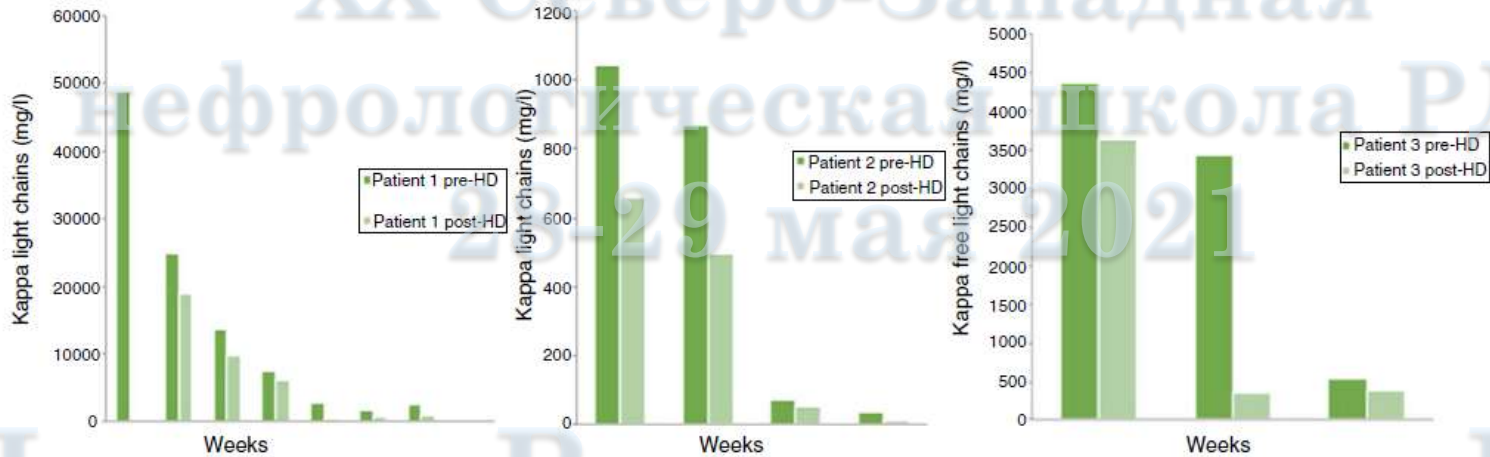
Нефрология и диализ · Т. 21, № 2 2019

## Инновации в гемодиализе

**А.Ш. Румянцев**<sup>1,2</sup>



# РАСШИРЕННЫЙ ГЕМОДИАЛИЗ ПРИ МИЕЛОМЕ: КЛИНИЧЕСКИЕ СЛУЧАИ



- Достоверное снижения капша-цпей
- Нет снижения альбумина
- Во всех случаях итог – **восстановление почечной функции**

# РАСШИРЕННЫЙ ГД У ПАЦИЕНТОВ С МИЕЛОМНОЙ НЕФРОПАТИЕЙ



- **Пилотное название исследования:** Применение расширенного гемодиализа в лечении пациентов с множественной миеломой
- **Цель исследования:** Оценка эффективности использования мембран со средней точной отсечением (Expanded HD) в комплексной терапии пациентов с диализ-зависимой миеломной нефропатией
- **Задачи исследования:**
  - Оценить степень снижения концентрации СЛЦ и b-2-микроглобулина на фоне проведения процедуры ГД с использованием мембраны со средней точной отсечением по сравнению с низкопоточным ГД и ГДФ
  - Определить выраженность потерь альбумина крови при использовании Expanded HD у пациентов с ММ
  - Оценить влияние использования мембран со средней точной отсечением в комплексной терапии пациентов с диализ-зависимой миеломной нефропатией в отношении восстановления функции почек.

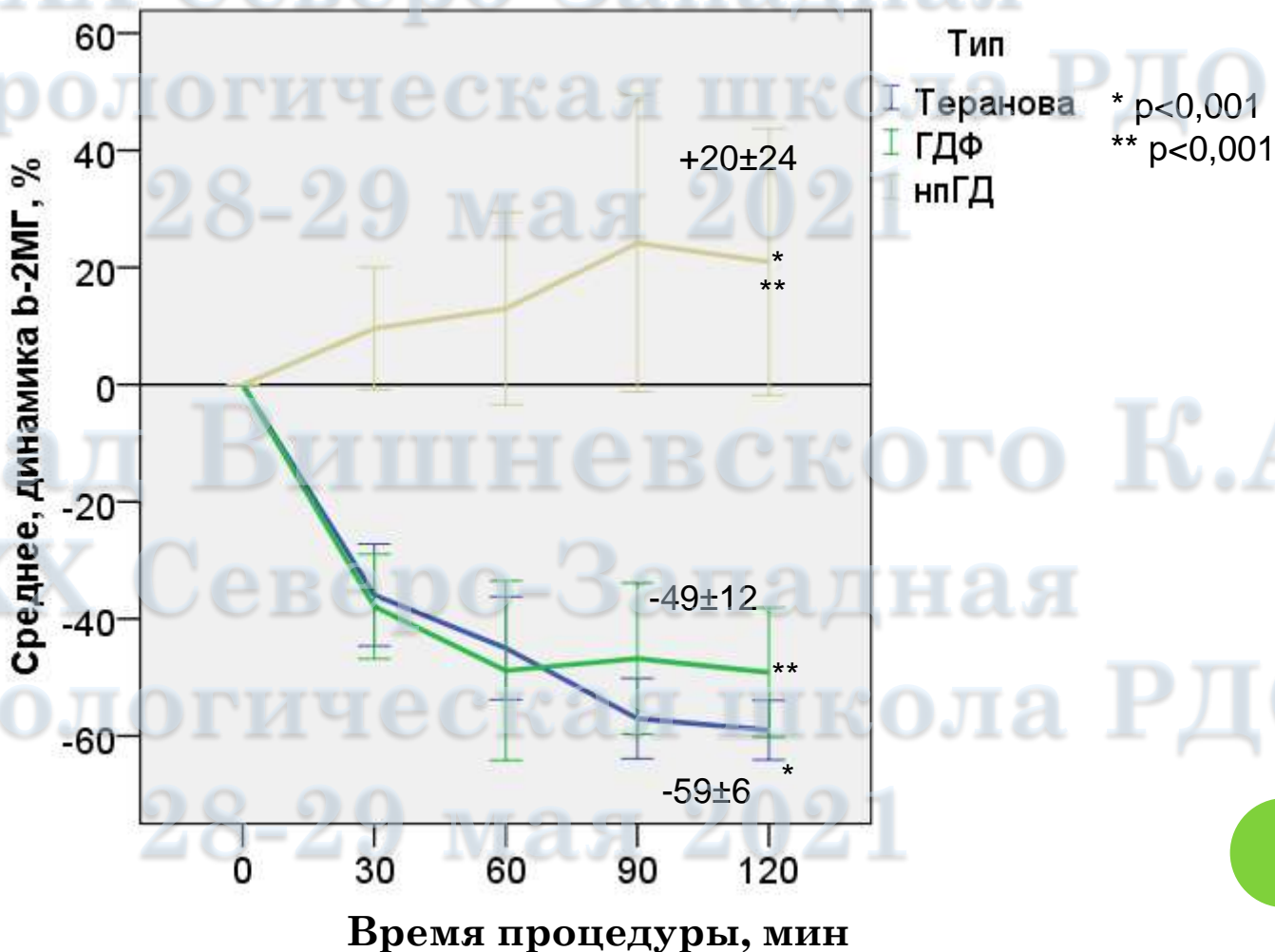




# ДИНАМИКА ИЗМЕНЕНИЯ УРОВНЯ В2-МИКРОГЛОБУЛИНА ЗА ПРОЦЕДУРУ



N=7

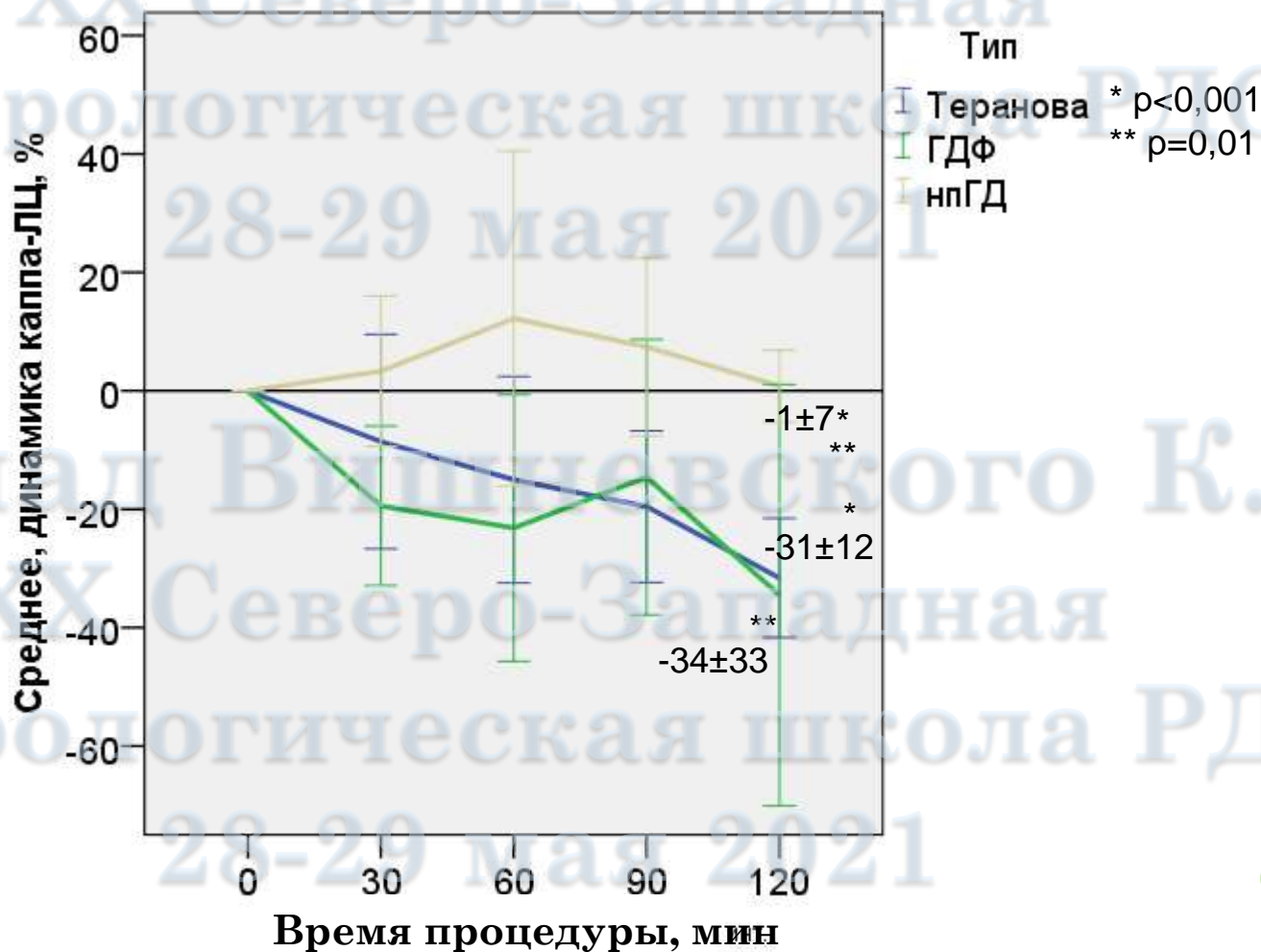


Неопубликованные собственные данные

# ДИНАМИКА ИЗМЕНЕНИЯ УРОВНЯ СВОБОДНЫХ КАППА-ЦЕПЕЙ ЗА ПРОЦЕДУРУ



N=7

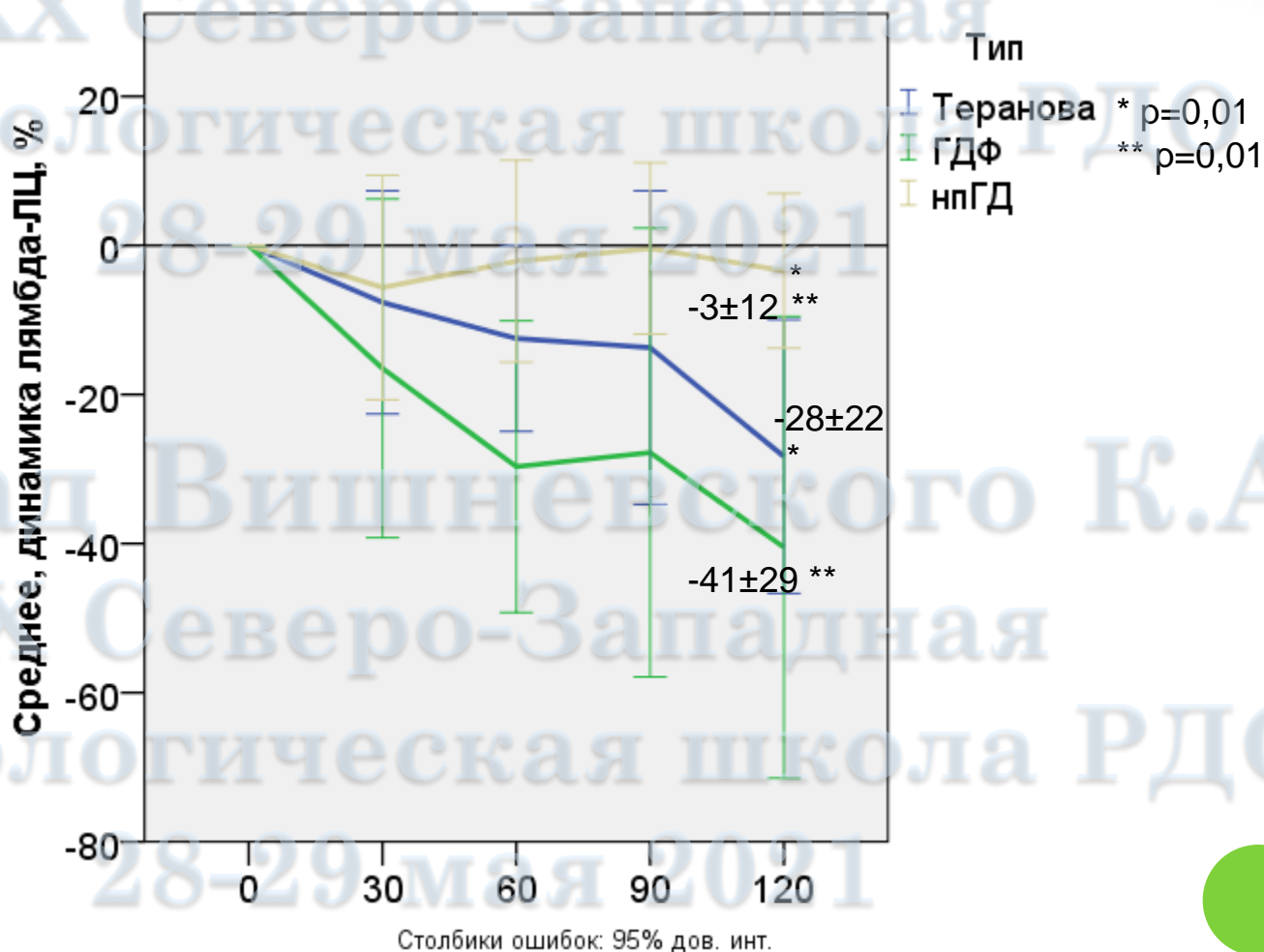


Неопубликованные собственные данные

# ДИНАМИКА ИЗМЕНЕНИЯ УРОВНЯ СВОБОДНЫХ ЛЯМБДА-ЦЕПЕЙ ЗА ПРОЦЕДУРУ



N=7



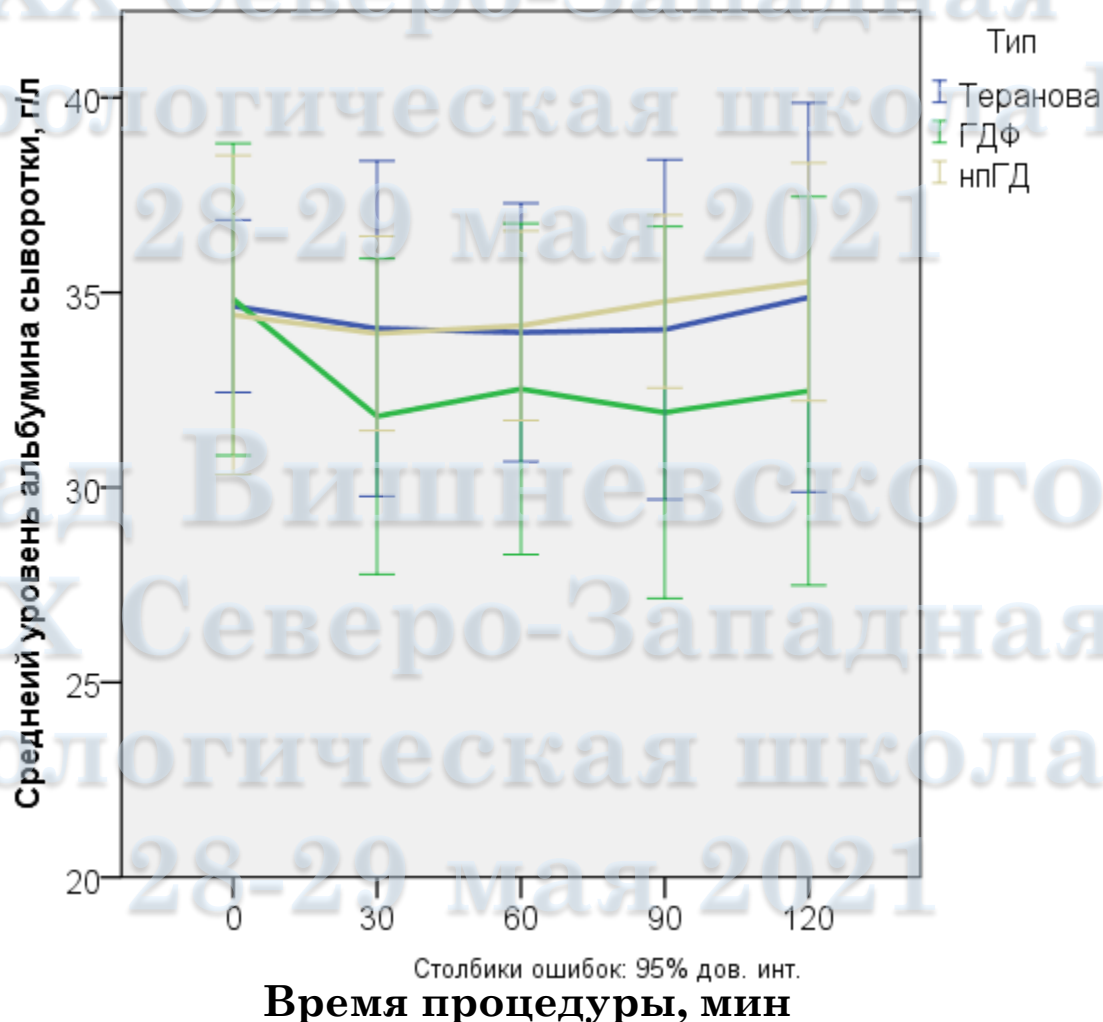
Время процедуры, мин

Неопубликованные собственные данные



# ДИНАМИКА УРОВНЯ АЛЬБУМИНА СЫВОРОТКИ ЗА ПРОЦЕДУРУ

N=7



Неопубликованные собственные данные



Dear Dr Konstantin Vishnevskii,

We have the pleasure of informing you that your abstract **has been accepted as a Mini-Oral** at the 58<sup>th</sup> ERA-EDTA Congress, which will be organised from June 5 to 8, 2021 in collaboration with the German Society of Nephrology (Deutsche Gesellschaft für Nephrologie – DGfN):

**MO670 EXPANDED HEMODIALYSIS REDUCES THE CONCENTRATION OF FREE LIGHT CHAINS IN PATIENTS WITH ACUTE KIDNEY INJURY IN MYELOMA CAST NEPHROPATHY**

Session title: Dialysis. Extracorporeal dialysis: techniques and adequacy



## ТАКИМ ОБРАЗОМ...

- Частота встречаемости ММ гораздо выше выявляемости. Группа особого внимания – пациенты с ХБП и ОПП
- Почечная недостаточность при ММ (в том числе, диализ-зависимая) — показание к немедленному началу ХТ
- Для проведения ГД целесообразно использование фильтров, проницаемых для легких цепей

