



Особенности заместительной почечной терапии у больных множественной миеломой

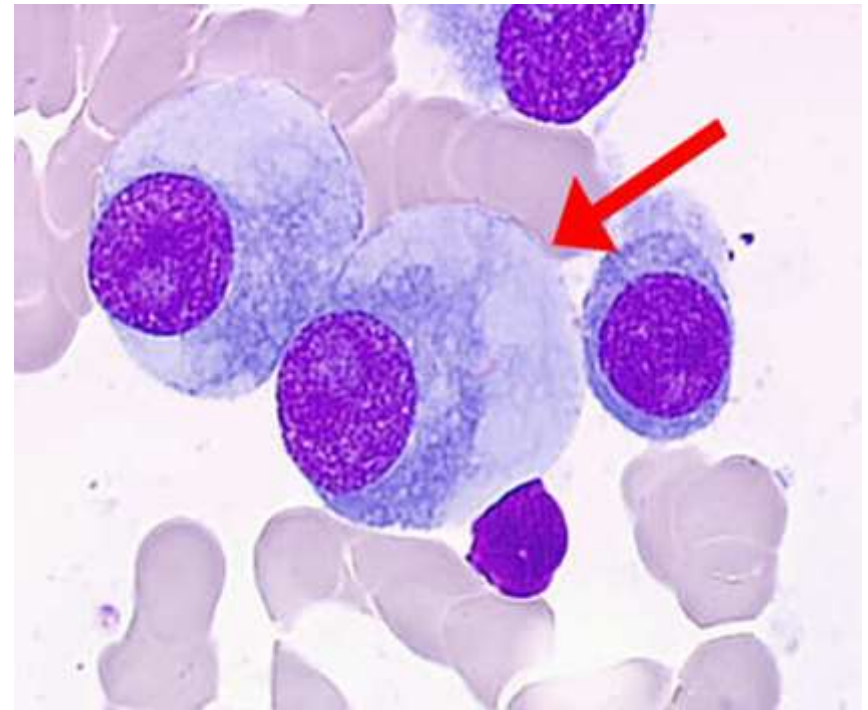
дмн Бирюкова Л.С.

Гематологический научный центр МЗ РФ
Москва

Плазматочные дискразии

Группа заболеваний неизвестной этиологии, характеризующихся:

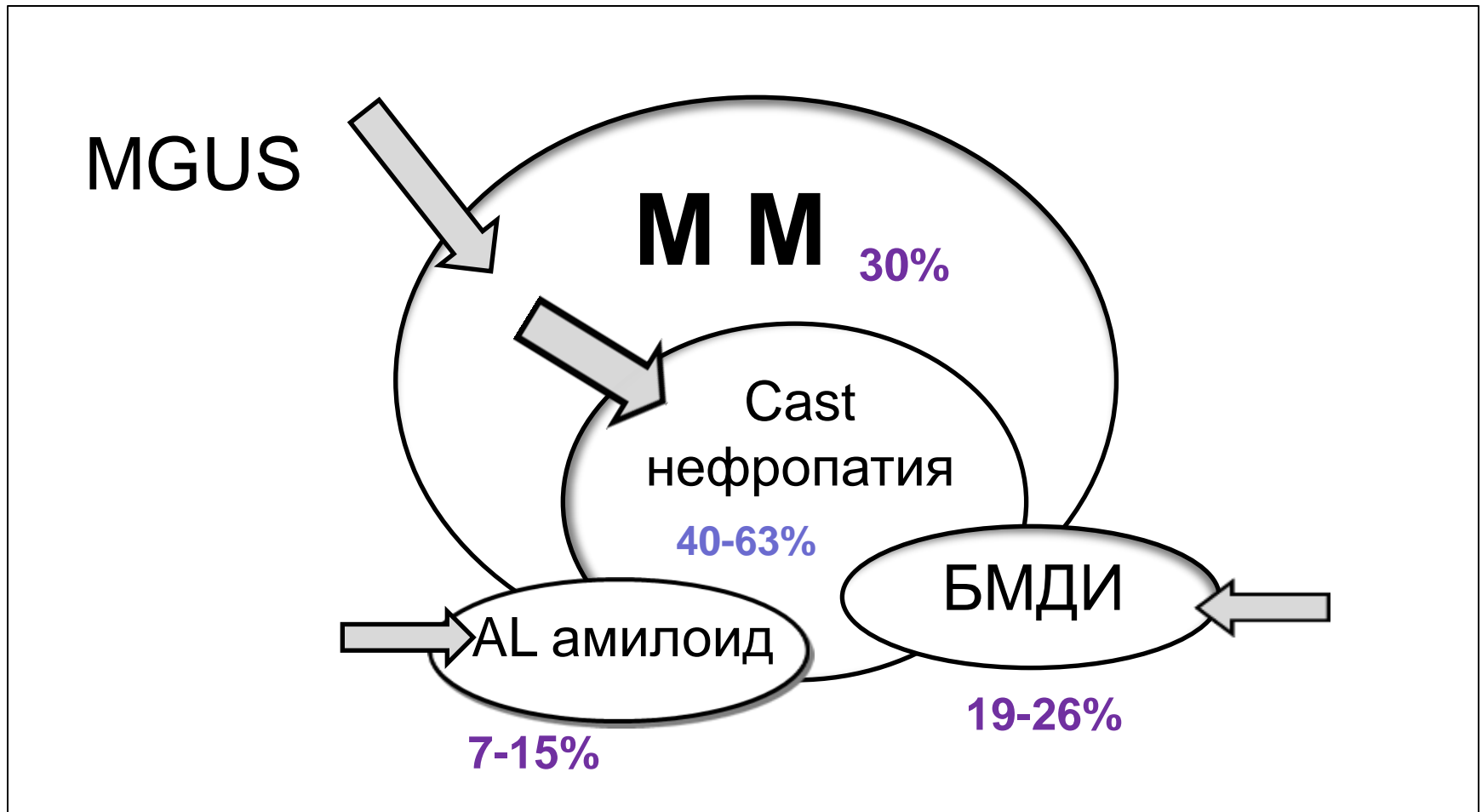
- ❑ диспропорциональной пролиферацией одного клона В-клеток,
- ❑ наличием структурно и электрофоретически гомогенных (моноклональных) иммуноглобулинов или полипептидов в сыворотке крови и/или моче.



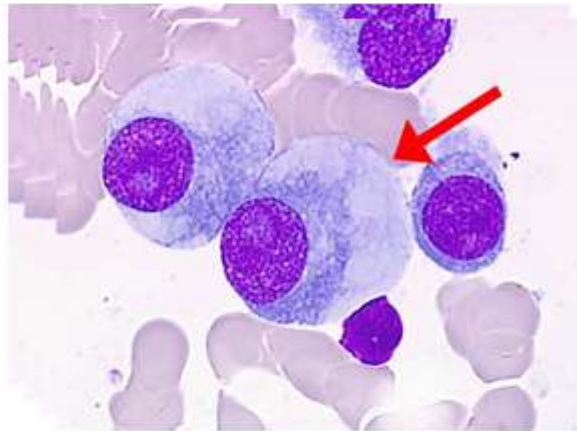
Плазмноклеточные дискразии

- Моноклональная гаммапатия неясного генеза (MGUS)
- Множественная миелома
- Солитарная плазмацитома
- AL-амилоидоз

Взаимоотношения между почечной патологией при плазмноклеточных дискразиях



Множественная миелома, генерализованная плазмацитома — заболевание системы крови, относящееся к парапротеинемическим лейкозам. Своё название заболевание и опухолевая клетка получили в связи с преимущественной локализацией процесса на «территории» костного мозга.



Распространенность множественной миеломы

- ММ – вторая по распространенности гематологическая опухоль (1% от всех опухолей и 10% от гематологических опухолей)
- Заболевание чаще встречается среди мужчин
- Уровень заболеваемости колеблется от 0,5 до 12 на 100 000 чел. в год

Встречаемость множественной миеломы

- **В США в 2011 году диагностировано 19 600 случаев миеломной болезни**
- **В США от начала 2005 года с этим заболеванием живут около 56 тыс. человек**

В настоящее время на планете около

750 тыс. больных,

страдающих множественной миеломой

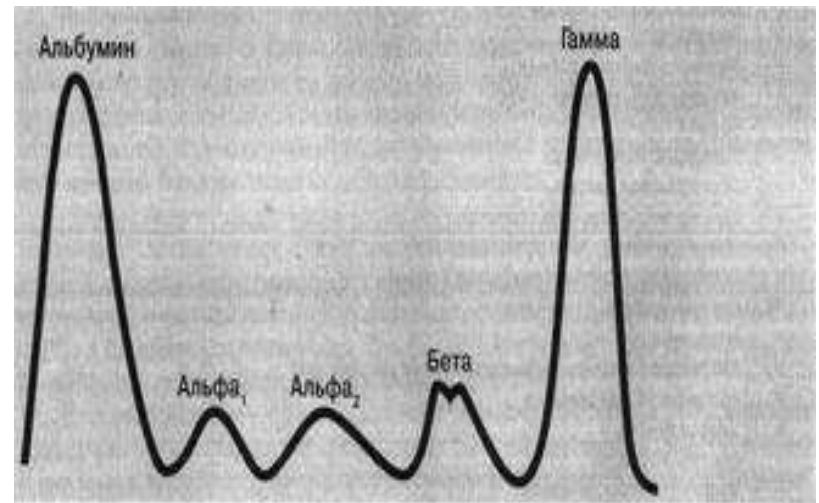
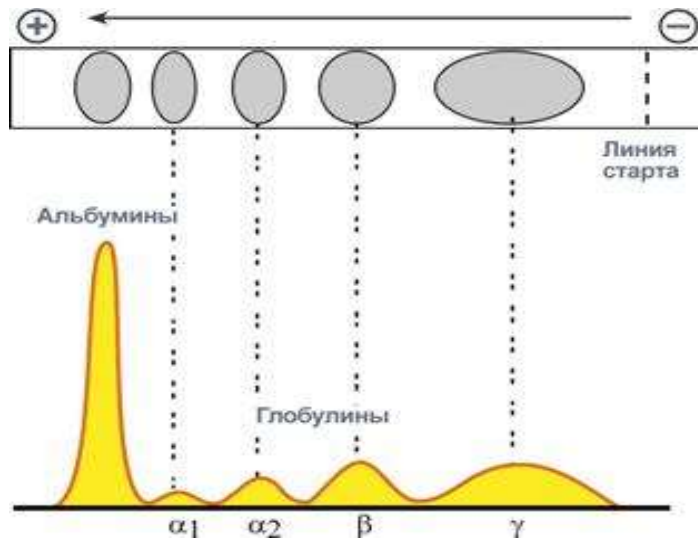
**У 40-50% больных
множественной миеломой в
дебюте заболевания
выявляется снижение
скорости клубочковой
фильтрации**

- **50%** больных с впервые выявленной множественной миеломой имеют почечные повреждения;
- **20%** больных – имеют почечную недостаточность;
- **10%** больных – нуждаются в заместительной почечной терапии.

Механизм развития ММ



Электрофорез белков



Электрофорез белков сыворотки крови





Характеристика М-протеина

М-протеин – это иммуноглобулин или компонент/фрагмент иммуноглобулина.

Для построения молекулы иммуноглобулина миеломные клетки примерно на 30% вырабатывают больше легких цепей.

М-протеин - диагностический маркер заболевания

Варианты поражения почек при множественной миеломе

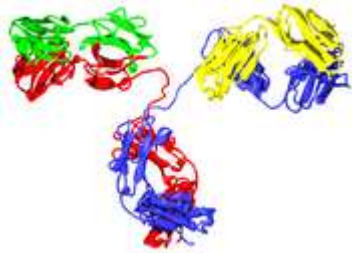
Гломерулопатии

Организованные депозиты (фибриллярной структуры):

- * фибриллы (AL и AA амилоидоз);
- * микротрубочки (моноклональная криоглобулинемия, иммунотактоидная гломерулопатия).

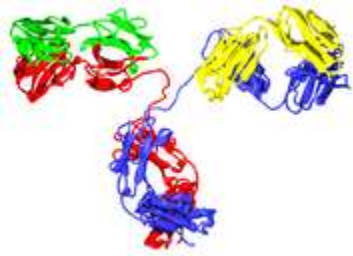
Неорганизованные гранулярные депозиты (не фибриллярной структуры):

- * болезнь отложения моноклональных иммуноглобулинов (MIDD): болезнь депозитов легких цепей, болезнь депозитов тяжелых цепей, болезнь депозитов легких и тяжелых цепей;
- * пролиферативный гломерулонефрит с депозитами моноклонального IgG.



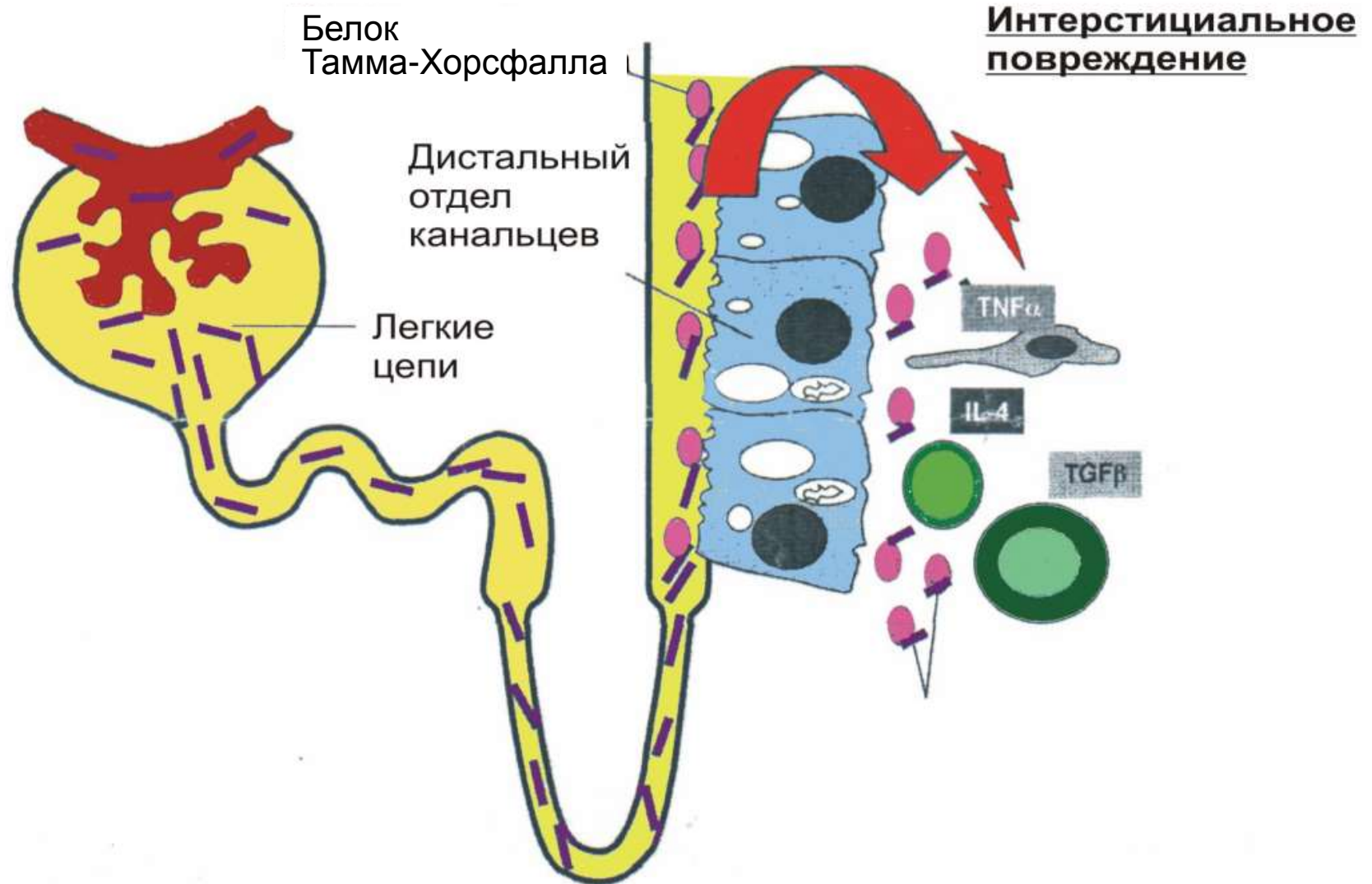
Варианты поражения почек при множественной миеломе

Тубулопатии

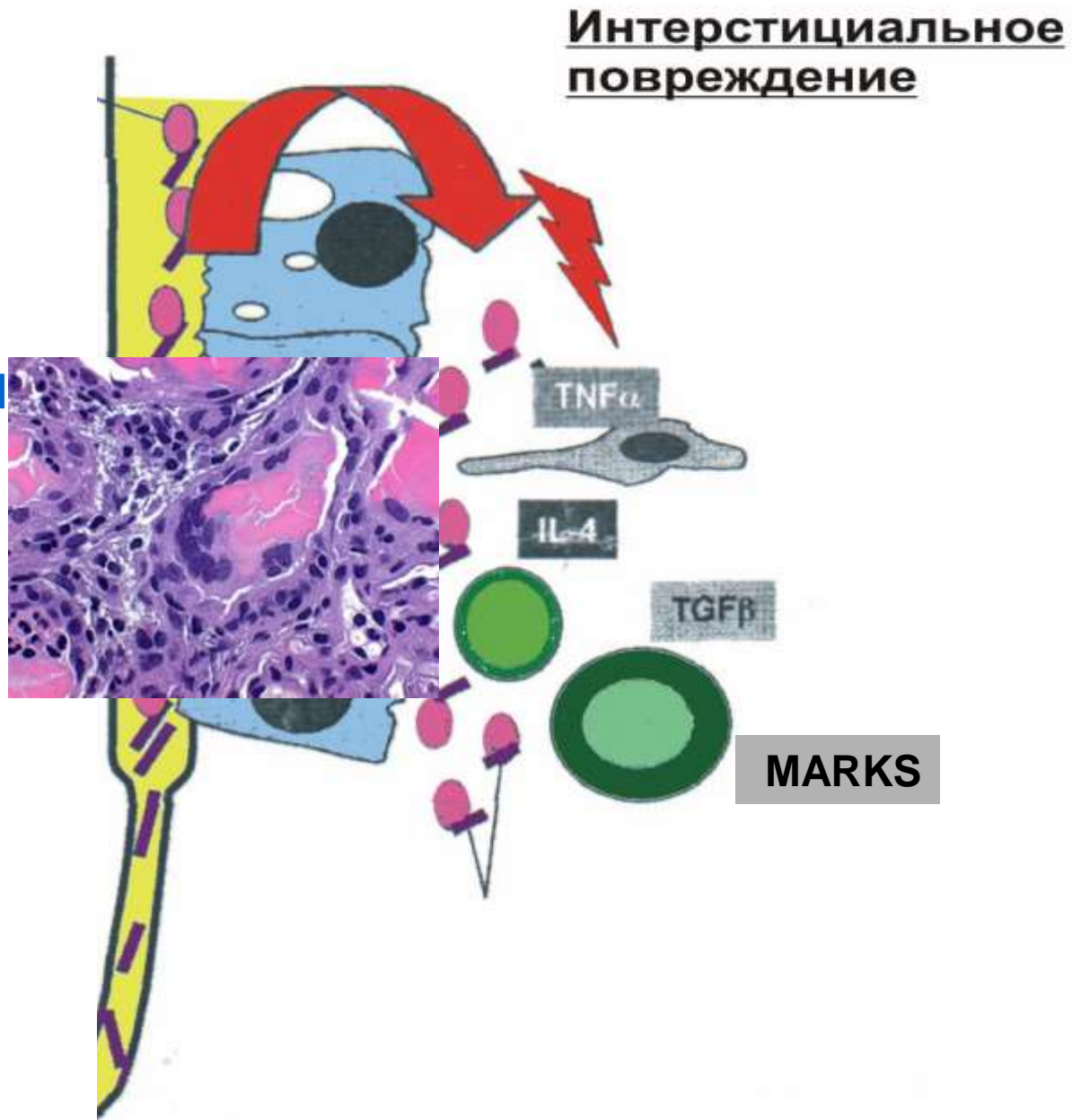


- * отложение кристаллов в проксимальном отделе канальцев (синдром Фанкони);
- * отложение цилиндров в дистальном отделе канальцев (цилиндровая нефропатия, **миеломная почка**).

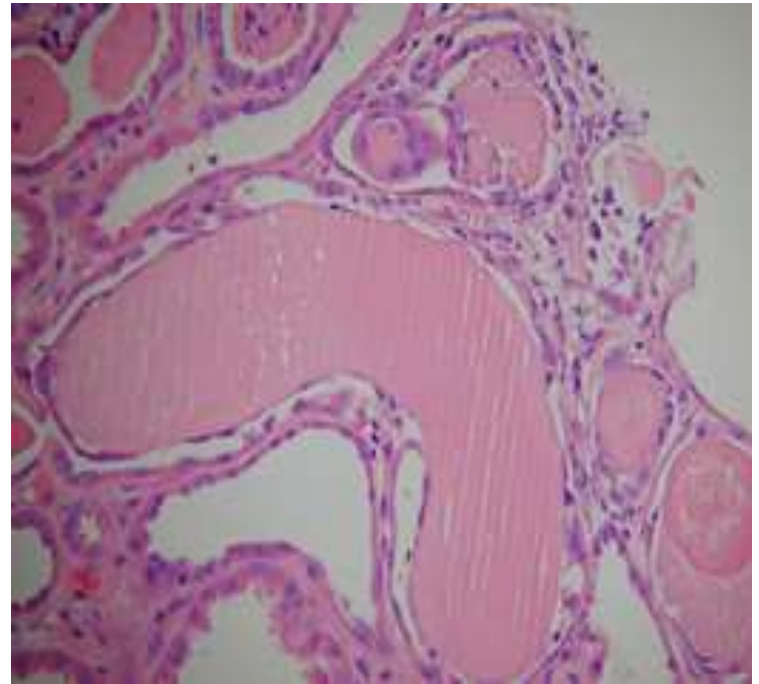
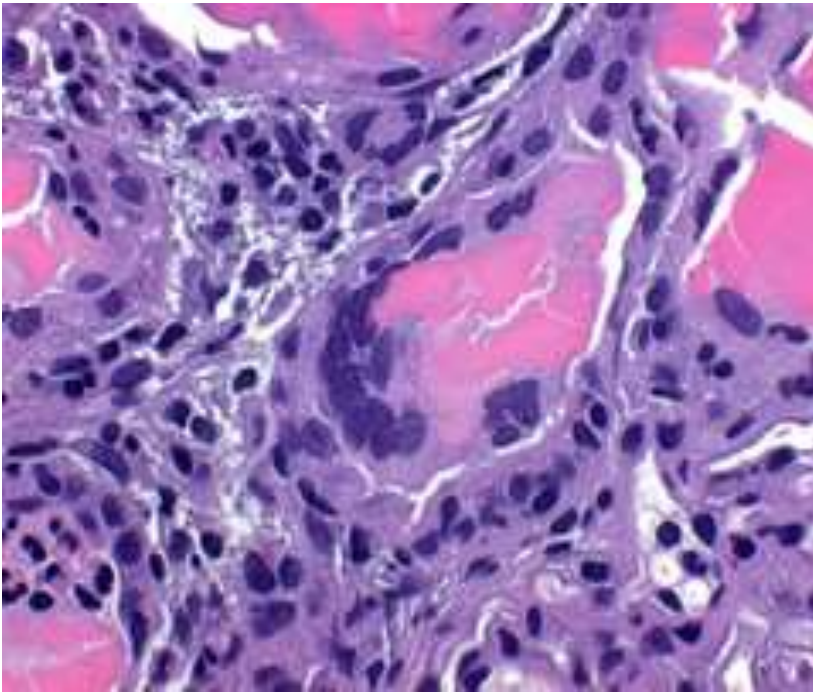
Патогенез почечной недостаточности при миеломной нефропатии



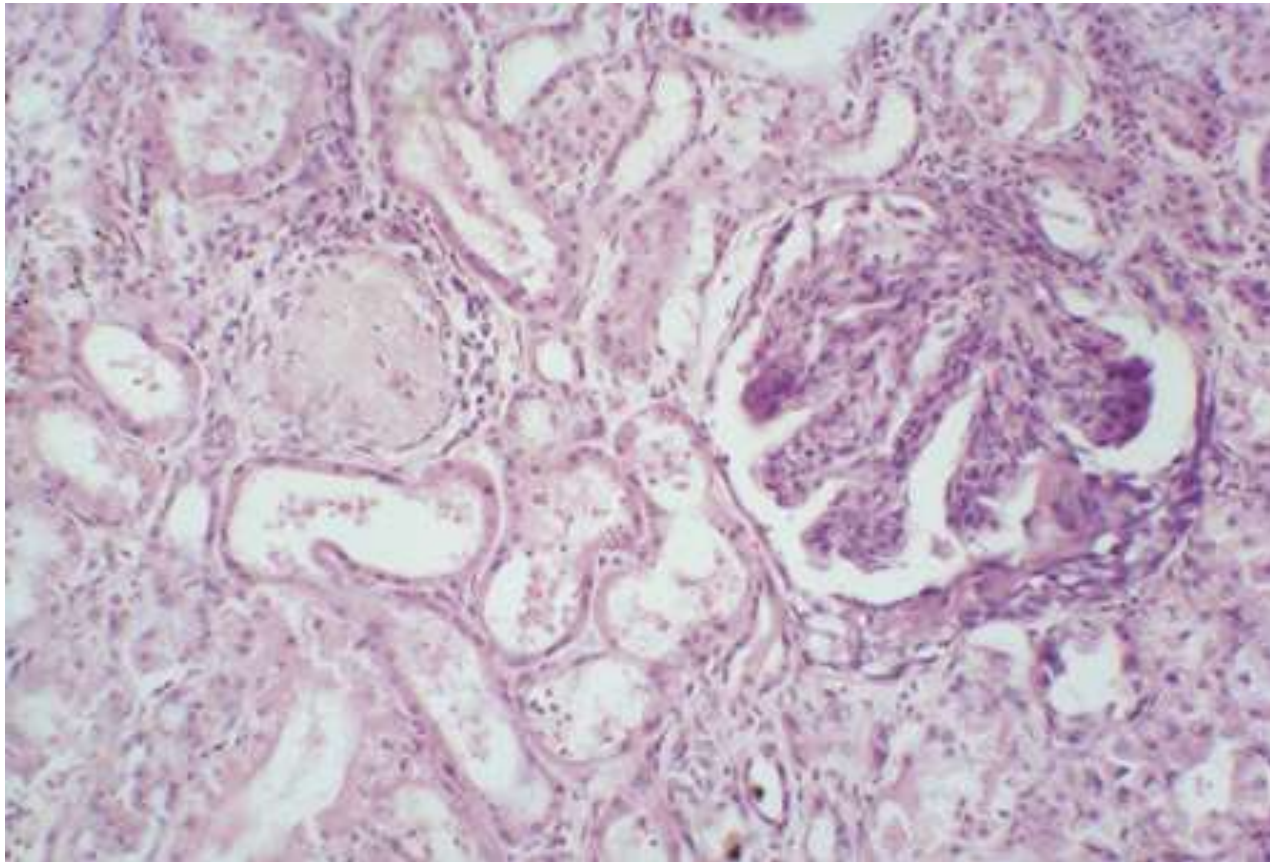
Патогенез почечной недостаточности при миеломной нефропатии



Миеломная нефропатия



«Атубулярный нефрон»





- Проведен анализ нуклеотидной последовательности переменного региона легкой цепи у 39 больных множественной миеломой, из них у 56,5% больных была миеломная нефропатия.

Горчакова С.В., ГНЦ РАМН, 2009г.

Ни одна характеристика в первичной и вторичной структурах переменных регионов легких цепей, включая аминокислотный состав районов CDR и FWR, изоэлектрическую точку и распределение аминокислот с разным зарядом, не коррелировала с цилиндрической нефропатией.

Провоцирующие факторы поражения почек при ММ

- Водно-электролитные нарушения
- Гиперурикемия
- Гипервискоземия
- Инфекция
- Лекарства (НПВП, рентгеноконтрасты, аминогликозиды, Амфо-В, противовирусные препараты, ингибиторы АПФ, ИРАII, бифосфонаты)

Ятрогенное повреждение почек при ММ

- Золендроновая кислота



Фокальный сегментарный
гломерулосклероз с нефротическим
синдромом

Биопсия почки при ММ

- Выявление редких форм поражения почек при ММ
- Имеет прогностическое значение
- Для исключения AL-амилоидоза достаточно гистологического или иммуногистохимического исследования биоптата п/ж клетчатки, слизистой оболочки десны, прямой кишки, кровеносного сосуда

Выполняется в специализированном учреждении!

Ежегодно популяция больных
множественной миеломой,
нуждающихся в заместительной
почечной терапии, увеличивается в
мире на **5000** человек.

Bone Marrow Transplantation, (21 February 2011)1 doi:10.1038/bmt.2011.8

Renal failure in multiple myeloma: a medical emergency

B. Wirk

Up to 50% of newly diagnosed plasma cell myeloma (PCM) patients can present with renal insufficiency, 20% with severe renal impairment and 10% requiring dialysis. PCM patients account for 2% of the dialysis population, adding 5000 new patients each year worldwide. Dialysis-dependent PCM patients have a 2.77 higher risk of death compared with other dialysis-dependent patients without this diagnosis. Renal failure and especially dialysis dependency is an independent poor prognostic factor in PCM, with the majority unable to achieve dialysis independence. Renal failure in PCM is a medical emergency with the need for rapid accurate diagnosis and prompt institution of supportive

Почечная недостаточность при
множественной миеломе:
медицинская катастрофа

Сложности курации больных ММ и диализзависимой ПН

- Кооперация нефролога, гематолога, интенсивного терапевта, клинического бактериолога, ортопеда

Концентрация креатинина сыворотки крови

- Прогрессия заболевания, вынужденная гиподинамия (снижение мышечной массы, кахексия)
- Изменение белкового обмена с перераспределением пластического материала для синтеза парапротеина
- Высокие дозы глюкокортикоидов с катаболическим эффектом
- Поражение канальцев приводит к нарушению равновесия между секрецией и реабсорбцией креатинина

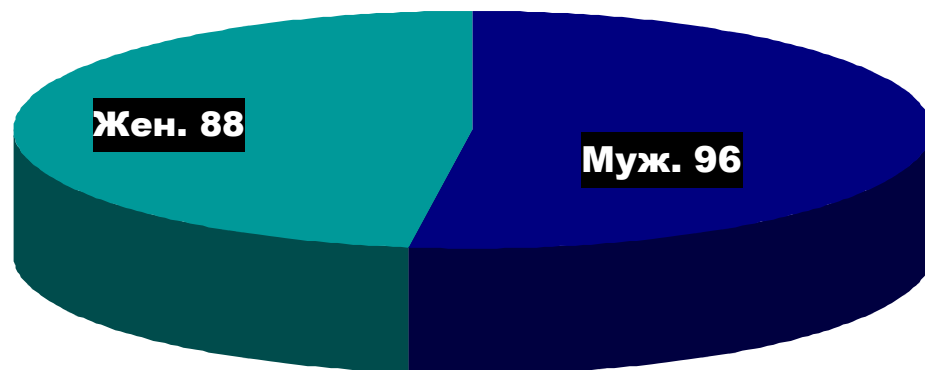
Расчетные формулы!

- С 2003г.по 2014г. в отделении полиорганной патологии и гемодиализа ГНЦ находились на лечении 184 больных миеломной болезнью с тяжелой почечной недостаточностью.
- Возраст от 22 до 83 лет (медиана 65 лет)
- креатинин $1,36 \pm 0,9$ ммоль/л,
- мочевины $34,8 \pm 5,8$ ммоль/л,
- СКФ менее 10 мл/мин.
- Калий 2,5 – 8,4 мм/л
- Дефицит оснований -4 – -21 мм/л
- Дегидратация и гипергидратация до 5 – 18 л

Характеристика больных миеломной болезнью

Всего 184 больных

Медиана возраста 65 лет (от 22 до 83 лет)



n = 184

124 больных



Одновременно
ПН и ММ

43 больных



2 месяца – 5 лет

Лечение ГД или ПД

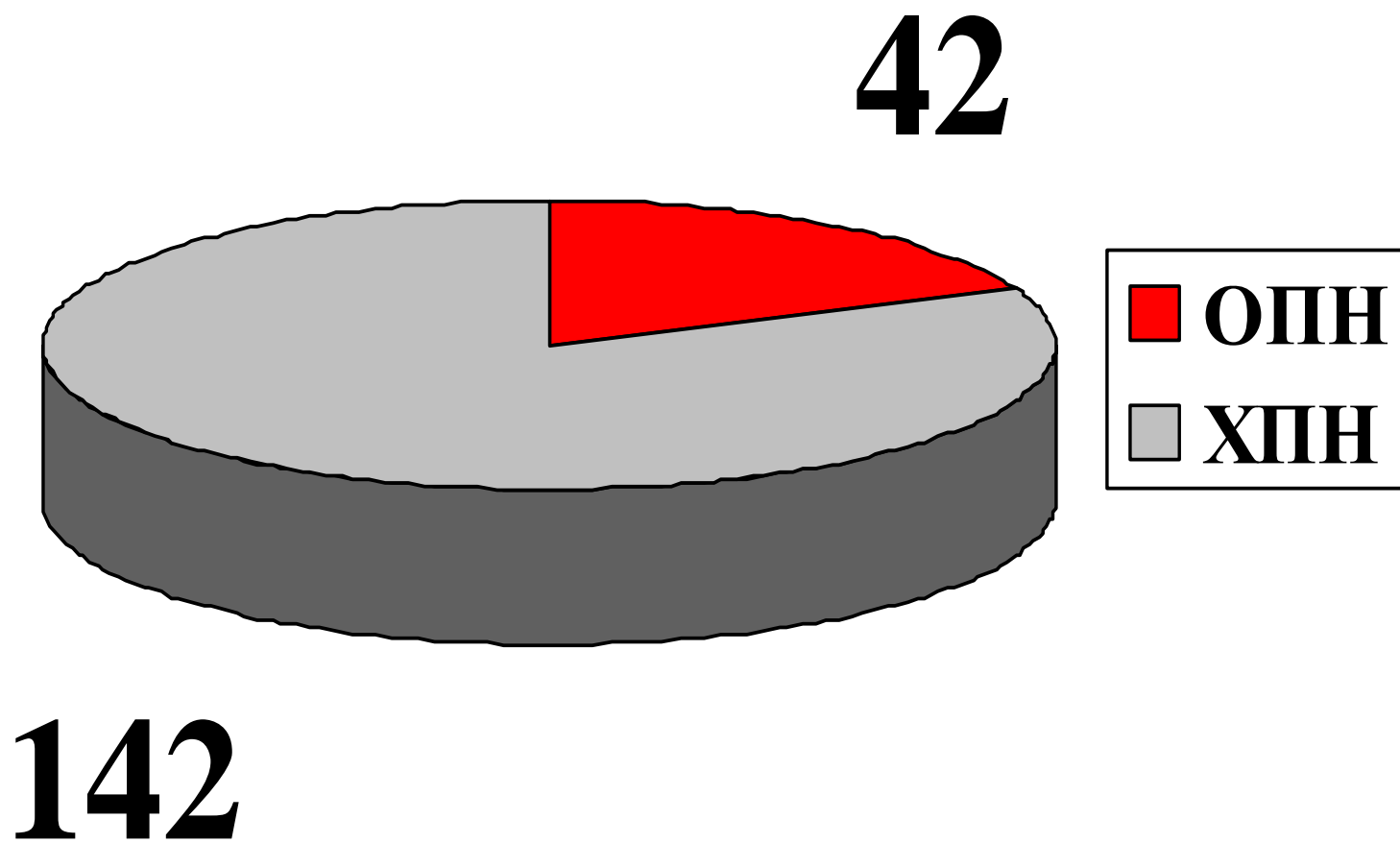
17 больных



6 – 34 месяца

Ранее без ПН

Характер поражения почек у больных миеломной болезнью



Причины ОПН

- ✓ Миеломная нефропатия – 26
- ✓ Нефротоксичные препараты – 8
 - рентгеноконтрасты – 4
 - антибиотики – 4
- ✓ Синдром повышенной вязкости – 2
- ✓ Водно-электролитные нарушения – 5
- ✓ Тромбоз почечной вены – 1

%

100

90

80

70

60

50

40

30

20

10

0

■ Олигурическая ОПН

■ Неолигурическая ОПН

67%

33%

*Продолжительность
ОПН от 3 до 243 суток*



Терапия диализзависимой ПН

- Уменьшение опухолевой массы и снижение секреции нефротоксичных СЛЦ
- Снижение концентрации СЛЦ
- Трансплантация аутологичных стволовых клеток

Задачи терапии диализзависимой ПН у больных ММ

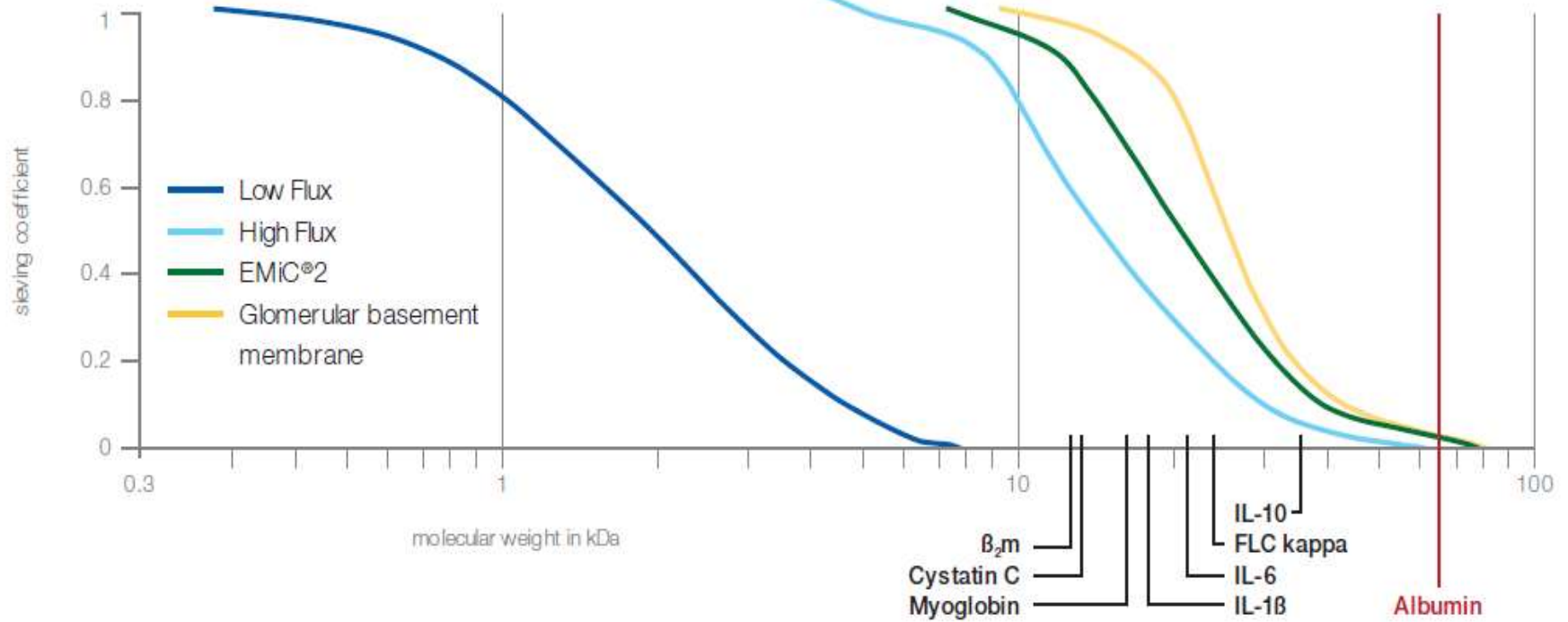
- Уменьшение опухолевой массы
- Снижение секреции нефротоксичных свободных легких цепей

Ultraflux EMiC 2

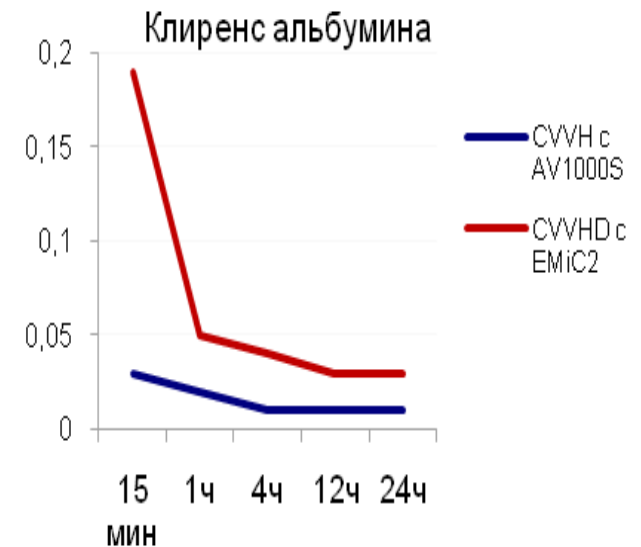
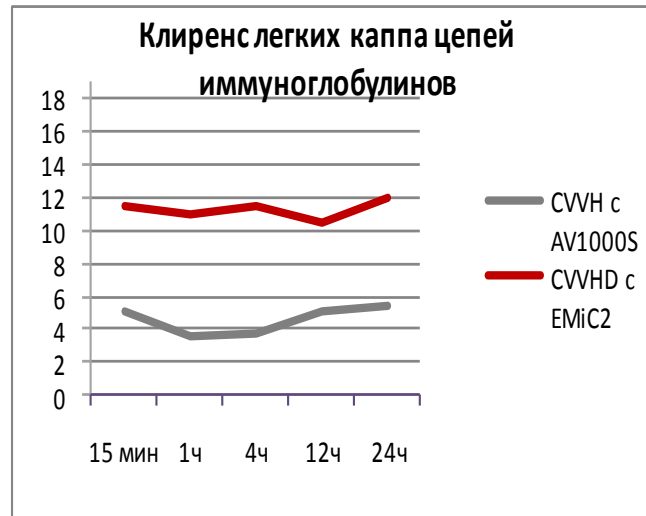
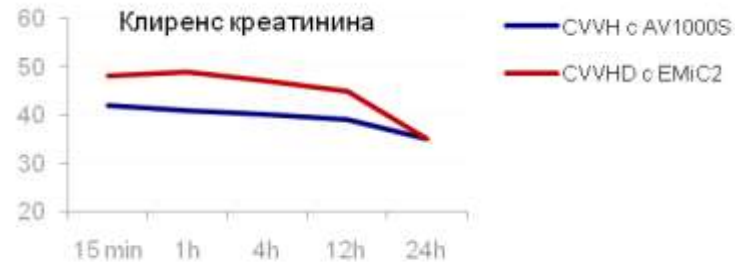


Цель разработки диализатора **Ultraflux EMiC2** – эффективное удаление средних молекул в режиме низкотоочного гемодиализа при минимальной потере альбумина.

Удаление средних молекул при сохранении альбумина.



Новые сверхпроницаемые мембраны у больных с ММ



EMIc 2

Снижение концентрации СЛЦ

3-4 мес.

- глюкокортикоиды:
 - снижают секрецию белка ВЈ
 - обладают прямым нефропротективным эффектом (блокирование эндоцитоза СЛЦ в эндочитах)

Снижение концентрации СЛЦ

3-4 мес.

Ингибитор протеасом – бортезомиб

- Нейротоксичность
- Ортостатическая гипотензия
- Брадиаритмии

Особенности заместительной почечной терапии

- Сопутствующая патология
- Пожилой возраст
- Метаболические нарушения
 - Гиперкалиемия
 - Гиперурикемия
 - Гиперкальциемия
 - Ацидоз
- Гипергидратация



Плазмаферез –
11 больных
Общий белок >100 г/л

Эритроцитная масса
Тромбоконцентрат
Раствор альбумина
СЗП
Частичное парентеральное
питание

Особенности заместительной почечной терапии у больных множественной миеломой

До начала ПХТ необходимо:

- ✓ Достичь «сухой вес»
- ✓ Компенсировать азотемию и ацидоз
- ✓ Выявить очаги инфекции и санировать их
- ✓ Подобрать гипотензивную и кардиотропную терапию



Ежедневный гемодиализ

Обратимость тяжелой почечной недостаточности

- Степень выраженности интерстициального фиброза - главный предиктор обратимости тяжелой ПН при МН.
- Вероятной причиной развития ОПН у этих больных послужило сочетание МН с повреждением тубулоинтерстиция вследствие дополнительных факторов (дегидратации и применения НПВП).
Вероятно, что наиболее ранний эффект ХТ - уменьшение отека интерстиция. Редукция парапротеина предотвращает образование новых цилиндров.

РЕЗУЛЬТАТЫ ТЕРАПИИ

- Полное восстановление функции почек (74%)
- Частичное восстановление функции почек (нет потребности в диализном лечении) (26 %)
- Летальность (21,7 %).

Причины смерти

- * Сепсис – 8 больных
- * Кровоизлияние в головной мозг
- 2 больных
- * Водно-электролитные нарушения – 1 больной

Результаты лечения у больных миеломной болезнью не отличаются от таковых при ОПН другой этиологии.

Заместительная почечная терапия позволяет больным пережить период анурии и продолжить лечение основного заболевания.

Причины поражения почек при ХПН у больных миеломной болезнью

✓ **ММ – 117**

✓ Хронические диффузные заболевания почек - **25**

✓ Хр. интерстициальный нефрит – 7

✓ (НПВП - диклофенак)

✓ Поликистоз почек – 2

✓ Диабетическая нефропатия – 2

✓ Гипертоническая болезнь – 3

✓ Застойная сердечная недостаточность – 1

✓ Хр. пиелонефрит – 3

✓ Нефросклероз – 7

Клинические симптомы усугубляющие тяжесть состояния больных миеломной болезнью



Особенности формирования постоянного сосудистого доступа у больных множественной миеломой

- Нарушение гемостаза
- Нарушение реологических свойств крови
- Иммунодефицит
- Нарушение репарации тканей

Постоянный
сосудистый
доступ
целесообразно
формировать в
межкурсовом
периоде

Осложнения на программном гемодиализе

- Проблема сосудистого доступа (тромбозы, гематомы)
- У 25% больных ММ на программном ГД развивается тяжелая сердечная недостаточность.
Патогенез:
 - Перегрузка вследствие гиперволемии
 - Кальциноз клапанов (нарушение фосфорно-кальциевого обмена)
 - Уремия
 - Токсическое действие лекарственных препаратов
 - Амилоидоз
 - Анемия
- Кахексия

Поражение костной системы при миеломной болезни и уремии

Опухолевой остеолиз

Уремическая остеодистрофия

Возрастные изменения

Глюкокортикоиды



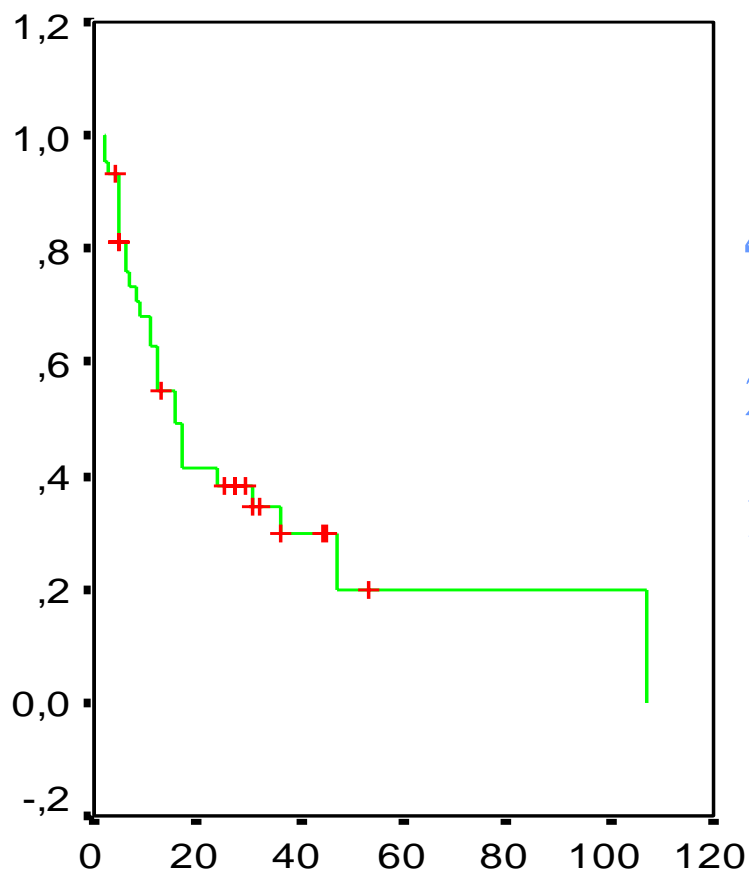
Терапия

- Коррекция ацидоза
- Нормализация уровня кальция, фосфора
- Активные метаболиты витамина D
- *Бисфосфонаты*

Результаты лечения

- Ранняя летальность 16 (20%).**
 - нарушение сознания (до начала ХТ) -2**
 - внезапная смерть -1**
 - инфекция, кахексия -13**
- Улучшение функции почек, независимость от ГД – 21 (25%)**
- Программный гемодиализ – 47 (55%)**

ВЫЖИВАЕМОСТЬ



МЕДИАНА ВЫЖИВАЕМОСТИ
17 мес.

41 больной прожил более 30 мес.

2 больных прожили более 9 лет

16 больных умерли в первые 2 мес.

МЕСЯЦЫ

Причины смерти больных при множественной миеломе и тХПН

- ✓ Сепсис – 17
- ✓ Пневмония – 10
- ✓ Кахексия – 6
- ✓ Сердечная недостаточность – 8
- ✓ Гиперкалиемия – 4
- ✓ Инфаркт миокарда – 2
- ✓ Геморрагический инсульт – 2
- ✓ Кровотечение из ЖКТ – 3
- ✓ Отказ от лечения – 3

Трансплантация почки и множественная миелома

- Трансплантация почки в ремиссии множественной миеломы,
- сочетанная трансплантация почки и костного мозга от родственного донора,
- трансплантация почки реципиенту с невыявленной множественной миеломой,
- развитие множественной миеломы у реципиента почечного трансплантата на фоне длительной иммуносупрессивной терапии

Моноклональная гаммапатия и множественная миелома у реципиентов почечного трансплантата

- В 13—30% случаях после трансплантации почки выявляют моноклональную гаммапатию,
- в 0,24% случаев развивается множественная миелома

Этиологические факторы

- влияние иммуносупрессивных препаратов,
- инфицирование вирусами Эпштейна-Барр и гепатита С

Иммуносупрессивные препараты

- Антитимоцитарный глобулин,
- микофенолата мофетил,
- азатиоприн (на 40% реже),
- глюкокортикоиды

Почему развивается множественная миелома на фоне применения препаратов, которые используются в терапии этого заболевания

?

Трансплантация почки в ремиссии множественной миеломы

«Развитие cast-нефропатии в почечном
трансплантате в сроки от 18 до 32 месяцев».

D.Tahen, 2007

Сочетанная трансплантация почки и костного мозга от родственного донора

Критерии включения реципиента:

- ХПН, связанная или сочетающаяся с ММ,
- возраст от 18 до 65 лет
- наличие HLA-совместимого по одному из 6 HLA A,B,или DR антигенам донора, с высокой молекулярной DR-аллель детерминацией,
- препятствие беременности в течение 2 лет после трансплантации
- информирование и понимание

Критерии включения донора:

- HLA-совместимость по одному из 6 HLA A,B,или DR антигенам реципиента,
- совместимость по ABO,
- отрицательная перекрестная проба с лимфоцитами донора,
- отсутствие вирусных инфекций,
- нормальные гематологические и биохимические показатели,
- возраст от 18 до 65 лет,
- информирование и согласие.

Сочетанная трансплантация почки и костного мозга от родственного донора

Состав и порядок лечебных вмешательств

Лекарства: циклофосфамид 60мг/кг в/в (день -5, -4)

антитимоцитарный глобулин 20 мг/кг в/в

(день -1,+1,+3,+5)

циклоспорин А 5 мг/кг в/в (день -1)

3мг/кг в/в (день +4 и далее)

концентрация в крови 250-400 нг/мл

Сочетанная трансплантация почки и костного мозга от родственного донора

Состав и порядок лечебных вмешательств

Трансплантация почки: выполняется по стандартной технике (день 0).

Облучение тимуса: 7 Gy (день -1)

Сочетанная трансплантация почки и костного мозга от родственного донора

Состав и порядок лечебных вмешательств

Трансплантация костного мозга: инфузию костного мозга ($>2 \times 10^8$ ядерных клеток/кг массы тела реципиента) в/в начинают в операционной после формирования сосудистых анастомозов

Реципиенты почечного трансплантата с множественной миеломой

6 реципиентов наблюдались в Гематологическом
научном центре

мужчин – 5

женщин -1

возраст 32 – 57 лет

Сроки выявления множественной миеломы после АТП

17 лет

6 лет

8 мес.

2 мес.

4 мес.

6 мес.

Перед выполнением АТП у больных с недоказанной причиной ХБП показано выполнение иммунохимического исследования крови и мочи!!!

