

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЭКСТРАКОРПОРАЛЬНЫХ МЕТОДОВ В ЭЛИМИНАЦИИ ЛЕГКИХ ЦЕПЕЙ У БОЛЬНЫХ МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМОЙ НА ПРОГРАММНОМ ГЕМОДИАЛИЗЕ

И.Г. Рехтина, С.А. Марьина, Л.М. Тангиева, Н.Н. Калинин, Л.С. Бирюкова

ФГБУ Гематологический научный центр Минздрава России, Москва

Основной причиной почечной недостаточности (ПН) при множественной миеломе (ММ) является каст-нефропатия, формирующаяся вследствие высокой секреции и экскреции с мочой моноклональных легких цепей (ЛЦ). Цель исследования — определить возможности различных экстракорпоральных методов в элиминации ЛЦ у больных ММ с тяжелой ПН, находящихся на гемодиализе. В исследовании включено 5 больных ММ, находящихся на программном гемодиализе. Одному больному провели плазмаферез, двум — гемодиализацию, двум — сеансы гемодиализа с высокопроницаемыми для ЛЦ фильтрами. До и после процедур проводили мониторинг суммарных ЛЦ сыворотки методом нефелометрии. Среди экстракорпоральных методов эффективными в элиминации ЛЦ являются объемный плазмаферез и гемодиализ с высокопроницаемыми фильтрами. Преимущества гемодиализа с высокопроницаемыми диализаторами в лечении острой ПН при ММ заключаются в возможности длительного применения и отсутствии потерь высокомолекулярных веществ.

Ключевые слова: множественная миелома, почечная недостаточность, гемодиализ

EFFICIENCY OF EXTRACORPOREAL METHODS IN THE LIGHT CHAIN ELIMINATION IN PATIENTS WITH MULTIPLE MYELOMA TREATED BY PROGRAMMED HEMODIALYSIS

I.G.Rekhtina, S.A.Maryina, L.M.Tangieva, N.N.Kalinin, L.S.Biryukova

Hematology Research Center, Moscow, Russia

S u m m a r y. Cast nephropathy, as a result of hypersecretion and urinary excretion of monoclonal light chains (LC), is the main cause of renal failure (RF) in patient with multiple myeloma (MM). The aim of the study was to evaluate the efficiency of extracorporeal methods for LC elimination in MM patients with RF. The study has been carried out in 5 hemodialysis patients with MM. Plasmapheresis has been carried out in 1 patient, hemodiafiltration in 2, and hemodialysis with high-off dialysers in 2 patients. Serum concentrations of LC were measured before and after extracorporeal methods by nefelometry. Plasmapheresis and hemodialysis with high-off dialysers are effective extracorporeal methods for LC elimination. The advantages of hemodialysis with high-off dialysers in the treatment of acute RF in MM patients consist in the possibility of long application without loss of high-molecular substances.

Key words: multiple myeloma, renal failure, hemodialysis

У 20—55% больных с впервые диагностированной множественной миеломой (ММ) выявляют почечную недостаточность (ПН), из них у 10—12% развивается диализзависимая ПН с симптомами уремической интоксикации и нарушениями водно-электролитного состояния [1, 2]. Улучшить функцию почек у больных ММ, находящихся на лечении гемодиализом (ГД), удается лишь в 15—25% случаев [3, 4].

Основным звеном патогенеза ПН при ММ является повреждение структур нефрона моноклональными легкими цепями (ЛЦ). Обратимость диализзависимой ПН при ММ зависит от многих факторов, в том числе от своевременности диагностики и начала химиотерапии (ХТ), скорости достижения и степени гематологического ответа, а также варианта нефропатии и биологических свойств ЛЦ. В экспериментах на животных показано, что всего через 1 мес от момента обструкции канальцев белковыми цилиндрами при каст-нефропатии повреждение почек может стать необратимым [5]. У больного с недиагно-

стированной ММ, которому ошибочно выполнили трансплантацию почки, в первые же дни развилась каст-нефропатия трансплантата, а через 3 мес сформировался интерстициальный фиброз [6]. Развитие интерстициального фиброза свидетельствует о том, что ПН становится хронической, т. е. необратимой. Таким образом, существует очень короткий интервал времени для терапевтического воздействия, когда возможно восстановить функцию почек. Большое значение имеет скорость достижения гематологического ответа. Улучшение функции почек наблюдалось чаще, если через 1 мес от начала лечения содержание свободных ЛЦ в плазме снижалось более чем на 50%, а через 3 мес — более чем на 90% [3, 7]. Однако столь высокая чувствительность к ХТ наблюдается, по нашим данным, лишь у 20 % больных [3]. Немалое значение в вероятности обратимости ПН при ММ имеет характер нефропатии. ПН вследствие болезни депозитов ЛЦ, а также сочетанных вариантов поражения (например, болезни депозитов ЛЦ и каст-нефропатии) реже обратима, чем каст-нефропатия в изолированном варианте [8, 9].

В настоящее время стандартом ХТ больных ММ с тяжелой ПН являются бортезомибсодержащие программы, позволяющие получить гематологический ответ уже после двух курсов. Однако максимальный гематологический ответ развивается позднее. При

Для корреспонденции:

Рехтина Ирина Германовна, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отделения полиорганной патологии и гемодиализа ФГБУ Гематологический научный центр Минздрава России. Адрес: 125167, Москва, Новый Зыковский проезд, д. 4а. Телефон: +7 (495) 612-49-66. E-mail: rekhtina@blood.ru

этом нужно принять во внимание, что тяжелые инфекционные осложнения, возраст больного и сопутствующие заболевания нередко затрудняют проведение интенсивной ХТ и соблюдение межкурсовых интервалов. В этой связи представляется актуальным вопрос о применении экстракорпоральных, не сопряженных с токсичностью методов терапии, направленных на быструю элиминацию ЛЦ плазмы с целью купирования острой ПН.

В течение последних 30 лет в лечении острой ПН при ММ пытаются использовать плазмаферез. Как правило, выполняют 3—6 сеансов плазмафереза с удалением одного расчетного объема циркулирующей плазмы, составляющей 5% массы тела, и замещением альбумином и солевыми растворами [10, 11]. В литературе приведены яркие и убедительные примеры купирования ПН после применения плазмафереза как до начала ХТ, так и в сочетании с ХТ [10, 12]. Тем не менее в настоящее время эффективность применения плазмафереза в терапии ПН при ММ не доказана [13, 14]. В рандомизированном исследовании, включающем 97 больных ММ с острой ПН, не найдено различий в уровне смертности, необходимости в ГД или повышении скорости клубочковой фильтрации более 30 мл/мин у больных, которые наряду с ХТ получали плазмаферез [11]. Однако исследование провели у небольшой группы больных, гистологически диагноз миеломной нефропатии был подтвержден не у всех. В этой связи нельзя считать выводы окончательными и полностью исключить пользу плазмафереза у отдельных больных. По некоторым данным [15], плазмаферез эффективен лишь при миеломной нефропатии (каст-нефропатии) — наиболее частой, но не единственной причине ПН при ММ. Тем не менее на основании имеющихся в настоящее время данных плазмаферез не рекомендован в качестве стандартной процедуры у больных ММ и ПН. Необходимы дальнейшие исследования для того, чтобы определить более четко показания к плазмаферезу при ПН у больных ММ [16]. Помимо этого, плазмаферез приводит к усилению иммунодефицита, как правило, существующего у больных ММ, поэтому плазмаферез нельзя проводить длительно.

Наряду с плазмаферезом предпринимали попытки использования конвекционных методов, в частности гемодиализации (ГДФ), для элиминации ЛЦ. По некоторым данным [17], за процедуру ГДФ при объеме субституата 15 л удалось снизить концентрацию ЛЦ как κ -, так и λ -типа в 2 раза. Однако это единичные исследования и эффективность ГДФ в элиминации ЛЦ и улучшении функции почек при ММ не подтверждена.

Отсутствие убедительных данных об эффективности плазмафереза и ГДФ в купировании острой ПН при ММ, а также низкая частота обратимости диализзависимой ПН способствовали дальнейшему поиску технологий, направленных на улучшение результатов лечения этой группы больных. С 2007 г. стали выпускать диализаторы для низкопоточного ГД с мембраной, проницаемой для веществ с молекулярной массой до 40—60 кД, в том числе ЛЦ. По данным литературы [8, 18], использование подобных

фильтров позволяет снизить содержание ЛЦ в плазме на 53—90% в течение 3 нед и прекратить проведение ГД у 50—75% больных. Предварительные данные мультицентрового рандомизированного исследования [7, 19] подтвердили высокую частоту обратимости ПН (у 75% больных) при применении наряду с ХТ высокопроницаемых для ЛЦ фильтров. Однако в исследовании включили больных только с гистологически доказанной каст-нефропатией. ХТ проводили по бортезомибсодержащим протоколам. Крайне важным является тот факт, что улучшение функции почек наблюдалось лишь у больных, у которых был получен гематологический ответ на ХТ. Подобный подход к терапии представляется перспективным, так как он позволяет увеличить степень и скорость редукции ЛЦ, не влияя на токсичность терапии.

Мы представляем свой опыт применения различных экстракорпоральных методов, направленных на элиминацию ЛЦ у больных ММ с диализзависимой ПН.

Материалы и методы

В исследование включены 5 больных ММ с диализзависимой ПН в возрасте от 48 до 65 лет. Все больные находились на программном ГД, из них у 2 диагностирована ММ с секрецией белка Бенс-Джонса (BJ) λ -типа, у 2 — с секрецией BJ κ -типа, у 1 — IgG κ -типа и BJ κ -типа.

Все процедуры экстракорпоральных методов лечения проводили до начала ХТ. Плазмаферез провели 1 больному на аппарате Spectra ("Terimo", Япония) в объеме 2300 мл с замещением 1500 мл свежесамозамороженной плазмы, альбумином, 0,9% раствором натрия хлорида.

Сеансы ГДФ и ГД в дни исследования содержания ЛЦ проводили без ультрафильтрации. Сеанс ГДФ с диализатором FX 60 ("Fresenius Medical Care", Германия) выполнили у 2 больных. Процедуру проводили в течение 6 ч с объемом субституата 40 мл/кг · ч. У 2 больных проведен ГД с диализаторами Ultraflux EMIc2 ("Fresenius Medical Care", Германия), эффективно удаляющими средние молекулы с молекулярной массой до 45 кД. ГД проводили 3 раза в неделю, длительность процедуры составила 5 ч.

Мониторинг суммарных ЛЦ сыворотки проводили методом нефелометрии до и после процедур.

Результаты и обсуждение

Плазмаферез

Наблюдение 1. Динамика концентрации ЛЦ в сыворотке после сеанса плазмафереза представлена на **рис. 1**. До плазмафереза концентрация ЛЦ λ -типа в сыворотке составила 40 г/л. После плазмафереза концентрация ЛЦ снизилась на 39% и составила 24,5 г/л. В дальнейшем наблюдалось ежедневное повышение концентрации на 5 г/л. Через 3 дня концентрация ЛЦ достигла исходного уровня. Таким образом, плазмаферез, выполненный в одном объеме циркулирующей плазмы, быстро и значительно снижал концентрацию белка BJ при ММ, осложненной ПН. Однако в течение 3 дней концентрация нарастала до первоначального уровня. Таким образом, методом плазмафереза можно удалить часть белка BJ из сосудистого русла, однако стойкого лечебного эффекта получено не было. Сеансы плазмафереза целе-

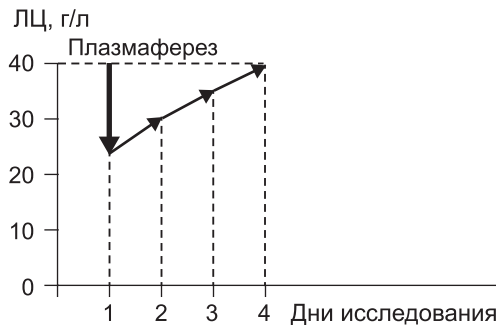


Рис. 1. Динамика концентрации суммарных моноклональных ЛЦ в сыворотке после сеанса плазмафереза.

1 — день выполнения плазмафереза.
2, 3, 4 — дни исследования концентрации ЛЦ.

сообразно проводить несколько раз ежедневно или через день и обязательно в сочетании с ХТ. Важно также установить целевое значение снижения содержания ЛЦ. По некоторым данным [15], улучшение функции почек наблюдается, если удастся снизить содержание свободных ЛЦ плазмы более чем на 50%. Другие авторы [8] целевым значением считают концентрацию свободных ЛЦ менее 500 мг/л. Кроме того, проведение объемного плазмафереза требует адекватного замещения свежемороженой плазмы, альбумином и, возможно, иммуноглобулинами.

Гемодиализация. Сеансы ГДФ выполнили у 2 больных с высокой секрецией ЛЦ к- и λ -типа.

Наблюдение 2. До ГДФ концентрация суммарных ЛЦ λ -типа составила 44,5 г/л, после сеанса ГДФ снизилась на 11% и составила 39,5 г/л.

Наблюдение 3. До ГДФ и после процедуры концентрация ВЛ к-типа не изменилась и составила 8 г/л.

Таким образом, в первом случае после ГДФ содержание ЛЦ λ -типа снизилось на 11%, что практически незначимо. Во втором случае содержание ЛЦ к-типа осталось без изменений. Эти результаты вполне ожидаемы, так как коэффициент просеивания гемодиализатора максимален для веществ с молекулярной массой, близкой к таковой β_2 -микроглобулина (11,8 кД). Молекулярная масса белка ВЛ не превышает 22 кД, при этом он может присутствовать в виде низкомолекулярных фрагментов (5—18 кД), а также образовывать димеры (44 кД) и более крупные полимеры [18]. Поры гемодиализатора малопроницаемы для белка ВЛ.

ГД с применением диализаторов Ultraflux EMIc2 с коэффициентом просеивания 45 кД. Процедуры ГД выполнены у 2 больных с секрецией белка ВЛ λ - и к-типа.

Наблюдение 4. До сеанса ГД концентрация суммарных легких λ -цепей составила 8,1 г/л. После ГД содержание λ -цепей снизилось на 30% и составило 6,61 г/л.

Наблюдение 5. Больному до начала ХТ выполнили 4 сеанса ГД (через день, продолжительность сеанса ГД 5 ч) с применением диализаторов Ultraflux EMIc2, после чего проведен курс ХТ по программе PAD (бортезомид, доксорубин, дексаметазон) на фоне программного ГД с применением обычных фильтров. Динамика редукции моноклональных ЛЦ представлена на рис. 2. После каждой процедуры ГД содержание

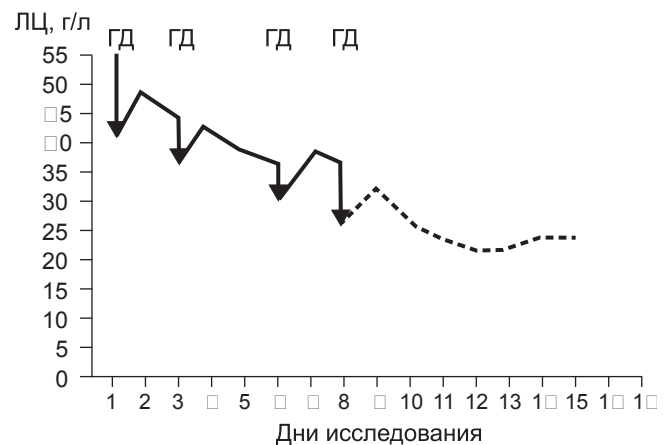


Рис. 2. Динамика элиминации суммарных ЛЦ к-типа при проведении гемодиализа с диализатором EMIc2.

Сплошная линия — динамика содержания моноклональных ЛЦ при использовании диализаторов EMIc2 до начала ХТ. Пунктирная линия — динамика содержания моноклональных ЛЦ во время ХТ при использовании обычных диализных фильтров.

Процедуры ГД с диализаторами EMIc2 отмечены вертикальной стрелкой. ГД проводили в 1, 3, 6, 8-й дни от начала исследования. Во все дни исследования проводили мониторинг содержания суммарных ЛЦ.

суммарных ЛЦ в сыворотке снижалось на 20—27%. В промежутках между процедурами отмечалось небольшое повышение концентрации — на 11—12%. После 4-й процедуры ГД суммарный клиренс ЛЦ составил 54%. Снижения содержания иммуноглобулинов, а также альбумина не наблюдалось. Следует заметить, что после курса ХТ снижение ЛЦ у данного больного было значительно меньше (29%).

Таким образом, применение диализаторов, проницаемых для ЛЦ, позволяет значимо снизить их концентрацию в плазме, что важно при лечении больных ММ с диализзависимой ПН. Применение подобных фильтров эффективно для элиминации ЛЦ как λ -, так и к-типа. Важно также отсутствие выведения нормальных иммуноглобулинов, альбумина, что не требует их дополнительного замещения.

Полученные результаты подтвердили данные литературы о возможности элиминации ЛЦ методами объемного плазмафереза и ГД с высокопроницаемыми фильтрами. Однако доказательством эффективности и соответственно целесообразности применения этих методов в клинической практике является достижение почечного ответа, т.е. улучшение функции почек и прекращение ГД. Так как проведение этих процедур возможно в различных режимах, то должны существовать критерии эффективности воздействия, основанные на концентрации свободных ЛЦ. В этой связи предлагается мониторинг свободных ЛЦ сыворотки методом Freelite [10], и при снижении ЛЦ до 500 мг/л проведение экстракорпоральных методов можно прекратить. По данным литературы, в большинстве случаев функция почек улучшается в первые 3 нед от начала лечения [7, 18, 19].

Таким образом, такие экстракорпоральные методы, как плазмаферез и ГД с высокопроницаемыми фильтрами, позволяют добиться значимой элиминации ЛЦ. Тем не менее необходимы дальнейшие

исследования для доказательства и сравнения эффективности этих методов в обратимости диализ-зависимой ПН при ММ. Помимо этого, учитывая экономические аспекты данной проблемы, важны четкие показания к их применению у конкретного больного, а также критерии длительности проведения и прекращения процедур.

Выводы

1. Среди экстракорпоральных методов эффективными в элиминации ЛЦ являются объемный плазмаферез и ГД с высокопроницаемыми фильтрами.

2. Преимущества ГД с высокопроницаемыми диализаторами в лечении острой ПН при ММ заключаются в возможности длительного применения и отсутствии потерь высокомолекулярных веществ.

ЛИТЕРАТУРА

- Alexanian R., Barlogie B., Dixon D. Renal failure in multiple myeloma. Pathogenesis and prognostic implications. Arch Intern. Med. 1990; 150(8): 1693—5.
- Kyle R.A., Gertz M.A., Witzig T.E., Lust J.A., Lacy M.Q., Dispenzieri A. et al. Review of 1027 patients with newly diagnosed multiple myeloma. Mayo Clin. Prog. 2003; 78(1): 21—33.
- Рехтина И.Г., Бирюкова Л.С., Савченко В.Г. Химиотерапия больших множественной миеломой, осложненной тяжелой почечной недостаточностью. Гематология и трансфузиология. 2010; 6: 9—13.
- Magee C., Vella J.P., Tormey W., Walshe J.J. Multiple myeloma and renal failure: one centers experience. Ren. Fail. 1998; 20(4): 597—606.
- Tanner G.A., Evan A.P. Glomerular and proximal tubular morphology after single nephron obstruction. Kidney Int. 1989; 36(6):1050—60.
- Рехтина И.Г., Голицина Е.П., Вариавский В.А., Бирюкова Л.С., Савченко В.Г. Множественная миелома у реципиентов почечного трансплантата. Терапевтический архив. 2010; 7: 76—9.
- Hutchison C.A., Bradwell A.R., Cook M., Basnayake K, Basu S, Harding S. et al. Treatment of acute renal failure secondary to multiple myeloma with chemotherapy and extended high cut-off hemodialysis. Clin. J. Am. Soc. Nephrol. 2009; 4(4): 745—54.
- Martin-Reyes G., Toledo-Rojas R., Torres-De Rueda A., Sola-Moyano E., Blanca-Martos L., Fuentes-Sánchez L. et al. Haemodialysis using high-off dialysers for treating acute renal failure in multiple myeloma. Nefrologia. 2012; 32(1): 35—43.
- Lin J., Markowitz G.S., Valeri A.M., Kambham N., Sherman W.H., Appel G.B., D'Agati V.D. Renal monoclonal immunoglobulin deposition disease: the disease spectrum. J. Am. Soc. Nephrol. 2001; 12(7): 1482—92.
- El-Achkar T.M., Sharfuddin A.A., Dominguez J. Approach to acute renal failure with multiple myeloma: role of plasmapheresis. Ther. Apher. Dial. 2005; 9(5): 417—22.
- Clark W.F., Stewart A.K., Rock G.A., Sternbach M., Sutton D.M., Barrett B.J. et al. Plasma exchange when myeloma presents as acute renal failure: a randomized, controlled trial. Ann. Intern. Med. 2005; 143(11): 777—84.
- Pozzi C., Pasquali S., Donini U., Casanova S., Banfi G., Tiraboschi G. et al. Prognostic factors and effectiveness of treatment in acute renal failure due to multiple myeloma: a review of 50 cases. Report of the Italian Renal Immunopathology Group. Clin. Nephrol. 1987; 28(1): 1—9.
- Johnson W.J., Kyle R.A., Pineda A.A., O'Brien P.C., Holley K.E. et al. Treatment of renal failure associated with multiple myeloma. Plasmapheresis, hemodialysis and chemotherapy. Arch. Intern. Med. 1990; 150(4): 863—9.
- Blade J., Rosinol L. Renal, hematologic and infectious complications in multiple myeloma. Best Pract. Res. Clin. Haematol. 2005; 18(4): 635—52.
- Leung N., Gertz M.A., Zeldenrust S.R., Rajkumar S.V., Dispenzieri A., Fervenza F.C. et al. Improvement of cast nephropathy with plasma exchange depends on the diagnosis and on reduction of serum free light chains. Kidney Int. 2008; 73(11): 1282—8.
- Dimopoulos M.A., Terpos E., Chanan-Khan A., Leung N., Ludwig H., Jagannath S., et al. Renal impairment in patients with multiple myeloma: a consensus statement on behalf of the international myeloma working group. J. Clin. Oncology. 2010; 28(33): 4976—84.
- Granger Vallée A., Chenine L., Leray-Moragues H., Patrier L., Cognot C., Cartron G. et al. Online high-efficiency haemodiafiltration achieves higher serum free light chain removal than high-flux haemodialysis in multiple myeloma patients: preliminary quantitative study. Nephrol. Dial. Transplant. 2011; 26(11): 3627—33. doi: 10.1093/ndt/gfr180.
- Hutchison C.A., Cockwell P., Reid S., Chandler K., Mead G.P., Harrison J. et al. Efficient removal of immunoglobulin free light chains by hemodialysis for multiple myeloma: in vitro and in vivo studies. J. Am. Soc. Nephrol. 2007; 18 (3): 886—5.
- Hutchison C.A., Cook M., Heyne N., Weisel K., Billingham L., Bradwell A., Cockwell P. European trial of free light chain removal by extended haemodialysis in cast nephropathy (EuLITE): a randomised control trial. Trials. 2008; 9: 55. doi: 10.1186/1745-6215-9-55.

Поступила 23.01.13

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2013

УДК 615.389.014.4.036.8

ВЛИЯНИЕ ДЛИТЕЛЬНОСТИ КРИОКОНСЕРВИРОВАНИЯ ЭРИТРОЦИТОВ НА ИХ КАЧЕСТВО И ЭФФЕКТИВНОСТЬ ИХ ТРАНСФУЗИЙ

А. Е. Грачев, И. М. Накастоев, Э. Г. Гемджян, В. В. Журавлев, В. В. Рыжко

ФГБУ Гематологический научный центр Минздрава России, Москва

Цель исследования — изучение качества и клинической эффективности трансфузий размороженных отмытых эритроцитов (РОЭ) различной длительности хранения у онкогематологических больных. Все размороженные отмытые эритроциты разделены на три группы в зависимости от длительности хранения: 1-я группа — до 100 сут (27 доз), 2-я группа — от 101 до 300 сут (25 доз), 3-я группа — от 301 до 850 сут (28 доз). В приготовленных РОЭ оценивали содержание гемоглобина и свободного гемоглобина. У реципиентов исследовали динамику концентрации гемоглобина, гематокрита, количества циркулирующих эритроцитов, насыщение кислородом гемоглобина центральной венозной крови (ScvO₂, %) до и через 24 ч после трансфузии. Установлено, что по мере возрастания длительности хранения криоконсервированных эритроцитов статистически значимо снижается количество гемоглобина в дозе и увеличивается уровень свободного гемоглобина; клиническая эффективность криоконсервированных эритроцитов при переливании больным гемобластозами зависит от длительности их хранения.