

Почечная недостаточность при множественной миеломе. Обзор литературы и собственные данные

В.В. Рыжко, Л.С. Бирюкова, Р.Б. Чавынчак, А.А. Клодзинский

РЕФЕРАТ

Multiple myeloma with renal failure: Review of literature and own data

*V.V. Ryzhko, L.S. Birukova, R.B. Chavynchak,
A.A. Kłodzinskiy*

SUMMARY

IRenal involvement in patients with multiple myeloma complicates their treatment and shortens their life span. Patients with multiple myeloma may have different type of renal involvement. The spectrum of renal lesions that is seen in patients with myeloma include «myeloma kidney», or cast nephropathy; AL-amyloidosis; monoclonal Ig deposition disease; and, less frequently, cryoglobulinemic glomerulonephritis and Fanconi syndrome.

Creatinine levels depend not only on renal function but also on the muscle mass. Therefore, creatinine levels in patients with multiple myeloma are not a good marker of renal function. The reversal of renal failure in multiple myeloma patients should be studied. At present, there is no specific treatment for myeloma kidney, and therapy is focused on controlling the tumor mass. There is substantial progress in the treatment of multiple myeloma with the introduction of new drugs including thalidomide, lenalidomide and bortezomib. Dexamethasone has nephroprotective properties and keeps importance. Since the kidney injury in myeloma is mediated predominantly by the excess light chains, plasmapheresis has often been tried to reduce the light chain burden on the kidney and reverse nephrotoxicity; however, the experience with plasmapheresis has generally been disappointing. A newer dialysis technique that removes free light chains more efficiently has recently been described; however, the clinical utility of this technique awaits further studies. In the conclusion we describe own results of observation of 75 patients with multiple myeloma and renal failure.

Keywords:

multiple myeloma, renal failure.

Hematology Research Center, Moscow

Контакты: chrol@mail.ru

Принято в печать: 13 октября 2009 г.

Нарушение функции почек у пациентов с множественной миеломой (ММ) усложняет терапию и сокращает продолжительность жизни. При ММ возможны различные варианты поражения почек. В их спектр входят «миеломная почка» (тубулярная нефропатия), AL-амилоидоз, болезнь неамилоидного депонирования моноклональных иммуноглобулинов и более редкие варианты — криоглобулинемический нефрит и синдром Фанкони. Поскольку уровень креатинина зависит не только от почечной функции, но и от мышечной массы, этот маркер почечной недостаточности не может считаться оптимальным при ММ. Проблема обратимости почечной недостаточности при ММ еще требует изучения.

В настоящее время специфическая терапия миеломной нефропатии не разработана и лечение направлено на редукцию опухолевой массы. Введение в практику новых препаратов, таких как талидомид, леналидомид, бортезомиб, существенно улучшило результаты терапии. Не потерял своего значения и дексаметазон, обладающий нефропротективными свойствами. Поскольку ухудшение почечной функции при ММ напрямую связано с влиянием легких цепей иммуноглобулинов, плазмаферез часто использовали с целью уменьшения их нефротоксичного влияния. Однако данный метод не подтвердил своей эффективности. Большее преимущество имеет, возможно, новая технология проведения гемодиализа, позволяющая удалять свободные легкие цепи, но необходимы дальнейшие исследования для определения клинической эффективности данного метода. В заключении приводятся результаты наблюдения за 75 пациентами с ММ, осложненной почечной недостаточностью.

Ключевые слова

множественная миелома, почечная недостаточность.

ВВЕДЕНИЕ

Множественная миелома (ММ) — это иммуноглобулинсекретирующая В-клеточная лимфома, основной морфологический субстрат которой представлен плазматическими клетками. Они локализуются главным образом в кроветворном костном мозге. ММ отличается от других гемобластозов дискретным распространением очагов, вне зоны которых миеломные клетки могут отсутствовать или быть в ограниченном количестве.

ММ — самая частая опухоль кроветворной ткани. Она составляет около

10% гематологических опухолей человека и превосходит по частоте такие распространенные нозологические формы, как хронический миелолейкоз, хронический лимфолейкоз, лимфома Ходжкина, острый миелоидный лейкоз.^{1,2}

Поражение почек — наиболее закономерное и серьезное осложнение ММ. Приблизительно у 50% пациентов в момент установления диагноза выявляется значительное снижение клиренса эндогенного креатинина, и около 9% нуждаются в программном гемодиализе.³ У 20% больных ММ почечная недостаточность развивается при даль-

нейшем течении заболевания. Ранняя летальность (в первые 3 мес.) у пациентов с ММ, осложненной почечной недостаточностью, составляет около 30%.⁴

ПАТОГЕНЕЗ ПОЧЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ И ВИДЫ ПОРАЖЕНИЯ ПОЧЕК ПРИ МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМЕ

Для обозначения поражения почек при ММ в практике наиболее часто используется обобщенный термин «миеломная нефропатия». Между тем поражение почек при парапротеинемиях с позиций морфологии и патофизиологии довольно разнообразно и включает следующие варианты: миеломная тубулярная нефропатия («миеломная почка»), AL-амилоидоз почек, болезнь отложения легких/тяжелых цепей с поражением почек, нефропатия при криоглобулинемии I и II типов, синдром Фанкони взрослых, плазмноклеточная инфильтрация почек и некоторые другие. При ММ патологические изменения могут затрагивать практически все отделы нефрона (рис. 1).

Тубулярная нефропатия

Главной причиной почечной недостаточности при ММ является миеломная тубулярная нефропатия (cast nephropathy), развивающаяся в результате поражения канальцев свободными легкими цепями иммуноглобулинов (СЛЦ). Тубулярная нефропатия у больных ММ выявляется в 60% случаев при аутопсии или биопсии почек.⁵ Поражение клубочкового аппарата для миеломной нефропатии в чистом виде нехарактерно.

Тубулярная нефропатия более часто возникает у пациентов с высоким уровнем продукции и экскреции белка Бенс-Джонса (BJ), чем при секреции цельного парапротеина.⁶ В норме экскреция СЛЦ не должна превышать 30 мг/сут.⁷ При ММ выведение с мочой СЛЦ может увеличиваться от 100 мг/сут до 20 г/сут.

Белок BJ фильтруется через клубочек и активно реабсорбируется из первичной мочи клетками проксимальных канальцев, повреждает канальцевый эпителий и вызывает постепенный склероз стромы (восходящий нефросклероз).

Характерной чертой миеломной нефропатии является отложение внутри почечных канальцев депозитов, состоящих из белка BJ, альбумина, мукопротеида, который синтезируется клетками восходящего отдела петли Генле (белок

Тамма—Хорсфолла), окруженных гигантскими многоядерными клетками. Данный комплекс является токсичным для нефроцитов, он также приводит к обструкции дистальных почечных канальцев и собирательных трубочек, вызывая внутривисцеральный гидронефроз и, в конечном итоге, гибель нефрона.⁸ В случае снижения объема внутрисосудистой жидкости и уменьшения объема ультрафильтрации концентрация белков в канальцах повышается и создаются наиболее благоприятные условия для образования крупных агрегатов, что объясняет столь выраженную зависимость между уровнем гидратации и почечной функцией при миеломной нефропатии.

Тубулярную нефропатию иногда не совсем верно называют цилиндровой. Образование цилиндров — белковых и/или клеточных слепков канальцев почки — является важным, но не основным звеном патогенеза нефропатии и развития почечной недостаточности, а скорее следствием протеинурии, гибели и слущивания канальцевого эпителия в результате токсического действия СЛЦ и белковых агрегатов.

Белок BJ оказывает свое повреждающее действие задолго до развития клинических проявлений тубулярной нефропатии. У некоторых пациентов почечная недостаточность развивается уже после клинической манифестации ММ, чаще всего на фоне воздействия провоцирующих факторов (гиповолемия, воздействие нефротоксичных препаратов, гиперкальциемия, инфекции).

AL-амилоидоз

Первичный амилоидоз определяется в среднем у 15% больных ММ.⁹ Амилоидные отложения представляют собой упорядоченные белково-кристаллоидные структуры — амилоидные фибриллы, главным компонентом которых являются моноклональные СЛЦ, чаще λ -типа или их N-концевые фрагменты (V-район).

При AL-амилоидозе в первую очередь и главным образом поражаются органы, богатые коллагеном: адвентиция сосудов, мышцы (сердце, язык), дерма, нервы. Из органных поражений чаще всего встречается амилоидоз почек (около 70% случаев).¹⁰ В почках в наибольшей степени изменения затрагивают сосудистые клубочки с отложением амилоида в базальной мембране эндотелия и в мезангии.

Клинически это проявляется развитием нефротического синдрома (50% больных) с постепенным ухудшением функции почек (у 18%).¹⁰ Развитие почечной недостаточности при L-амилоидозе связано в основном с массивной протеинурией и последующим поражением канальцевого аппарата. Обнаружение моноклональных СЛЦ в сыворотке крови или моче у взрослых пациентов с нефротическим синдромом всегда должно наводить на мысль об амилоидозе.

Болезнь неамилоидного депонирования моноклональных иммуноглобулинов

Болезнь неамилоидного депонирования моноклональных иммуноглобулинов (nonamyloidotic monoclonal immunoglobulin deposition disease, NAMIDD) включает три разновидности:¹⁰

- 1) болезнь отложения легких цепей (light-chain deposition disease, LCDD);
- 2) болезнь отложения легких и тяжелых цепей (light- and heavy-chain deposition disease, LHCD), или болезнь Randall;
- 3) болезнь отложения тяжелых цепей (heavy-chain deposition disease, HCDD).

Чаще всего встречается болезнь отложения легких цепей. В литературе описано несколько случаев болезни отложения тяжелых и легких/тяжелых цепей.¹¹⁻¹³

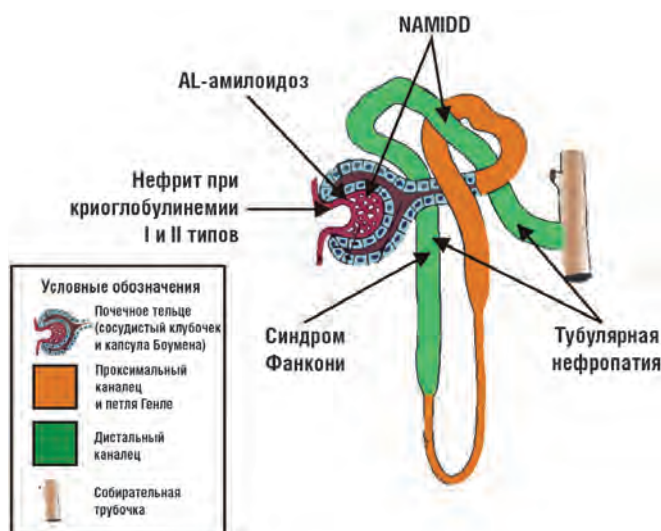


Рис. 1. Поражение различных отделов нефрона при множественной миеломе: NAMIDD — неамилоидное депонирование моноклональных иммуноглобулинов

В отечественной литературе данный феномен впервые был описан в 1976 г. О.В. Войно-Ясенецкой как тканевой протеиноз.¹⁴

В отличие от AL-амилоидоза при болезни отложения моноклональных иммуноглобулинов легкие цепи, обычно представленные κ -типом, образуют аморфные скопления, не обладающие свойствами анизотропии и конгофилии.

Распространенность NAMIDD неизвестна, но, по некоторым данным, она уступает AL-амилоидозу и на аутопсии при MM выявляется у 5% пациентов.¹⁵

Почему одни легкие цепи могут образовывать амилоидные фибриллы, а другие — нет, до настоящего времени неизвестно. Вероятно, это связано с особенностями самих цепей. Так, например, анализ первичной структуры легких цепей при LCDD показал наличие необычных гидрофобных остатков в области CDR1 или CDR3.¹⁶

Несмотря на известную схожесть с AL-амилоидозом, NAMIDD отличается как по механизмам развития почечной дисфункции, так и по клиническим проявлениям.

При NAMIDD происходит депонирование легких цепей не только в сосудистых клубочках, но и в канальцах и почечном интерстиции. Они вызывают реакцию со стороны мезангиальных и стромальных клеток, приводящую к быстрому развитию нодулярного гломерулосклероза и интерстициального фиброза,¹⁷ поэтому в отличие от первичного амилоидоза нефротический синдром при NAMIDD сопровождается ранним и прогрессирующим нарушением почечной функции. Так же как и при первичном амилоидозе, характерна системность поражения, при этом прогноз хуже. Причины смерти — кахексия (44%), геморрагический синдром (17%), кардиомиопатия (11%), инфекции (8%).^{18,19}

Интересно отметить, что способность СЛЦ образовывать амилоидные фибриллы в какой-то мере защищает канальцевый аппарат и интерстиций почек от токсического действия белка ВJ и замедляет развитие почечной недостаточности.

Иммунокомплексная нефропатия при криоглобулинемии I и II типов

Криоглобулины представляют собой иммуноглобулины, которые обладают способностью преципитировать при температуре менее 37 °С. При MM возможно развитие криоглобулинемии I (моноклональная) или II (смешанная) типа.

Наиболее общими клиническими проявлениями криоглобулинемии I типа является повышенная чувствительность к холоду (синдром Рейно, холодная крапивница). Микротромбозы, связанные с воздействием холода, могут приводить к акроцианозу, акронекрозам, поражению сосудов почек.²⁰

Редкие формы поражения почек при криоглобулинемии I типа включают криокристаллоглобулинемию и так называемый гломерулонефрит с организованными микротрубочками депозитов моноклональных иммуноглобулинов (glomerulonephritis with organized microtubular monoclonal immunoglobulin deposits, GOMMID), соответствующий одному из вариантов часто упоминаемого в отечественной литературе иммунотактоидного гломерулонефрита.^{10,21} Особенностью этой формы нефрита является накопление в клубочках микротубулярных фибрилл диаметром 32–50 нм, называемых тактоиды и организованных в параллельные образования. GOMMID и иммунотактоидный гломерулонефрит объединяет то, что криоглобулины в обоих случаях образуют организованные структуры: кристаллы — в первом и полые микротрубочки — во втором.

Клиническая картина при этих двух формах криоглобулинемии I типа различна. При криокристаллоглобулинемии может наблюдаться болезненная пурпура преимущественно в области конечностей, артропатия, симулирующая ревма-

тоидный артрит. Иммунотактоидный гломерулонефрит проявляется выраженной протеинурией, в 50% случаев — нефротическим синдромом. У большинства больных наблюдают гематурию, артериальную гипертензию и нарушение почечных функций.

Нельзя не отметить достаточно большую условность выделения организованных форм криоглобулинемии I типа, поскольку образование кристаллов и микротрубочек может наблюдаться и при секреции парапротеинов, не обладающих свойствами криоглобулинов.

Патогенетической основой поражения почек при криоглобулинемии II типа чаще всего является развитие иммунокомплексного васкулита. При MM криоглобулинемии II типа наблюдается крайне редко, поскольку в образовании иммунных комплексов обычно участвует моноклональный IgM, аффинный к Fc-фрагменту поликлонального IgG (ревматоидный фактор). Развитие данного типа криоглобулинемии более характерно для макроглобулинемии Вальденстрема, других неходжкинских лимфом с секрецией моноклонального IgM и, в особенности, хронического вирусного гепатита С. Клинические проявления помимо развития нефротического, реже нефритического синдрома, микрогематурии при невысоком уровне азотемии включают также синдром Рейно, акроцианоз, холодную крапивницу, пурпуру, артралгию, периферическую нейропатию, поражение печени.

Приобретенный синдром Фанкони

Приобретенный синдром Фанкони является редким состоянием при MM, характеризующимся нарушением реабсорбционной способности проксимальных канальцев, что проявляется глюкозурией, аминокацидурией, гипоурикемией, гипофосфатемией и метаболическим ацидозом.^{10,22} Предполагается, что поражение почек вызывается не полностью расщепленными легкими цепями, формирующими кристаллические включения в проксимальных канальцах, что нарушает работу мембранных переносчиков. Более чем в 90% случаев легкие цепи представлены κ -типом.²²

Агрегаты κ -цепей при синдроме Фанкони устойчивы к протеолизу и после эндоцитоза накапливаются в лизосомах как эпителиоцитов проксимальных канальцев, так и клеток системы фагоцитирующих мононуклеаров.²²

У большинства пациентов заболевание протекает малосимптомно, поэтому диагноз приобретенного синдрома Фанкони устанавливают на основании наличия нормогликемической глюкозурии, протеинурии, гипокалиемии, канальцевого ацидоза, умеренной почечной недостаточности или необъяснимой гипоурикемии. Кроме того, в клинической картине может наблюдаться полиурия с эпизодами дегидратации и развитием острой почечной недостаточности.

Плазмоклеточная инфильтрация почек

Иногда при MM наблюдается специфическое поражение почек плазматическими клетками с развитием почечной недостаточности. Как правило, это бывает в терминальной стадии болезни или при агрессивном течении MM.

Таким образом, при MM возможны различные варианты поражения почек. Моноклональные белки, секретируемые миеломными клетками, могут привести к повреждению всех структур почки: клубочков, канальцев, интерстиция и сосудов. В поражении почек главную роль играют моноклональные легкие цепи (белок ВJ и, значительно реже, целые молекулы парапротеина). Очень редко наблюдается специфическая плазмоклеточная инфильтрация почек.

Многообразие морфологических вариантов поражения почек при MM ставит перед клиницистом минимум два вопроса:

1. Имеет ли значение для выбора терапии и прогноза при ММ выявление морфологического субстрата почечной дисфункции?
2. В каких случаях при ММ необходимо выполнение биопсии почки?

С одной стороны, установление конкретной причины развития почечной недостаточности возможно только на основании гистологического исследования, особенно при развитии нефротического синдрома, который может быть связан при ММ с целым рядом причин, включая побочные эффекты некоторых препаратов. С другой стороны, более чем в 60% случаев почечная недостаточность при ММ связана с тубулярной нефропатией. Наличие последней достаточно очевидно при высокой экскреции белка ВJ. Наиболее распространенными гломерулопатиями (около 20% случаев) при ММ, приводящими к нефротического уровня протеинурии, являются AL-амилоидоз и NAMIDD. Учитывая их системный характер, подтвердить один из вариантов депонирования легких цепей можно при гистологическом и иммуногистохимическом исследовании биоптатов подкожной жировой клетчатки, десны, прямой кишки или сосуда, удаленного при формировании сосудистой фистулы. Иногда полезным может быть и окраска конго-рот трепанобиоптата подвздошной кости.

Биопсия почки, особенно при AL-амилоидозе с его специфическим поражением сосудов, может приводить к серьезным кровотечениям. Даже у пациентов, не страдающих заболеваниями крови, биопсия почек в 10% случаев сопровождается геморрагическими осложнениями.²³

Следовательно, в гистологическом исследовании почечного биоптата при ММ нуждается не более 20% пациентов. Необходимость его выполнения должна быть всесторонне оценена. Сама процедура биопсии почки при ММ должна проводиться только в специализированных учреждениях и не может быть рекомендована для широкого рутинного использования.

Гистологическое исследование биоптата почки может помочь в выявлении редких форм поражения почек при ММ, имеет некоторое прогностическое значение, но в подавляющем большинстве случаев не влияет на тактику терапии ММ.

Помимо основного фактора развития почечной недостаточности, связанного со структурно-функциональными изменениями в почках, у больных ММ зачастую можно выделить один или несколько провоцирующих факторов:²⁴

- электролитные нарушения (гиперкалиемия, гиперкальциемия);
- дегидратация;
- гиперурикемия;
- гипervискоземия;
- тяжелые инфекции;
- прием нефротоксичных лекарственных препаратов (нестероидные противовоспалительные препараты, внутривенные рентгеноконтрастные средства, противомикробные препараты (аминогликозиды, ванкомицин, амфотерицин В, ацикловир, ганцикловир и др.), ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, ингибиторы рецепторов ангиотензина II, бисфосфонаты).

Из факторов, провоцирующих ухудшение функции почек, особого внимания заслуживает дегидратация и токсическое действие медикаментов. Дегидратация у пациентов с миеломой развивается достаточно быстро, особенно на фоне лечения высокими дозами салуретиков, диарей, многократной рвоты или неадекватной водной нагрузки. Несмотря на, как правило, большой объем циркулирующей плазмы у пациентов с ММ, почти у всех имеется гипоальбуминемия, predisполагающая к потере преимущественно внутрисосудистой жидкости.

Из нефротоксичных лекарственных препаратов при ММ наиболее часто в связи с оссалгией используют нестероидные противовоспалительные средства (НПВС). Нам неоднократно приходилось наблюдать повышение уровня креатинина (в 1,5–2 раза от исходного) даже после приема одной таблетки диклофенака. При проведении курсовой терапии НПВС возможно развитие острой почечной недостаточности или необратимого ухудшения функции почек, требующего программного гемодиализа. Сочетание дегидратации и лекарственной токсичности увеличивает вероятность развития почечной недостаточности (например, при одновременной терапии петлевыми диуретиками и НПВС).

Нефротоксичность является вторым после ulcerогенного действия по значимости побочным эффектом НПВС. Она связана с двумя механизмами — блокадой синтеза простагландина E2 и простаглицлина, вызывающими сужение сосудов и ухудшение почечного кровотока, и прямым воздействием на паренхиму почек с развитием тубулоинтерстициального нефрита («анальгетическая нефропатия»)²⁵

Помимо НПВС к ятрогенному повреждению почек при ММ могут приводить широко используемые при этом заболеваниях бисфосфонаты. Описано около 80 случаев развития фокального сегментарного гломерулосклероза-гиалиноза с типичным нефротическим синдромом при длительном применении золедроновой кислоты.²⁶

ПРОБЛЕМА ОБРАТИМОСТИ НАРУШЕНИЯ ФУНКЦИИ ПОЧЕК ПРИ МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМЕ

Практически все специалисты, занимающиеся лечением пациентов с ММ, уверены в том, что почечная дисфункция при этом заболевании может быть обратима. Данные литературы подтверждают эти наблюдения и указывают на возможность уменьшения выраженности хронической почечной недостаточности (ХПН) в результате специфического лечения ММ у 40–50% пациентов.²⁷⁻³¹

Эти цифры должны вызывать, по меньшей мере, удивление. Как известно, под ХПН понимают нарушение гомеостаза, вызванное **необратимым** снижением массы действующих нефронов почек.^{32,33} Обнадешивающие результаты, доказывающие обратимость хронических заболеваний почек, полученные экспериментально на животных моделях, не получили подтверждения при широкомасштабных исследованиях у человека.³⁴⁻³⁶ К сожалению, ХПН остается малообратимым патологическим состоянием. На сегодняшний день трудно даже представить, каким образом может произойти восстановление погибших нефронов, замещенных соединительной тканью.

Возникает правомерный вопрос: чем можно объяснить столь высокую частоту существенного улучшения/восстановления почечной функции при ММ?

Удовлетворительного объяснения этого феномена до настоящего времени не существует. Учитывая, что самой частой причиной развития ХПН при ММ является тубулярная нефропатия, есть предположение спекулятивного характера о том, что, значительно снизив экскрецию белка ВJ, можно уменьшить опосредованное рядом цитокинов (ядерный транскрипционный фактор [NF-κB], фактор некроза опухоли α, интерлейкины [ИЛ-6, ИЛ-8]) токсическое влияние СЛЦ на канальцевый эпителий.³⁷ Кроме того, увеличение гидратации способствует снижению внутриканальцевого давления за счет уменьшения образования цилиндров, состоящих главным образом из белка Тамма—Хорсфолла, альбумина, белка ВJ.³⁸ Последнее теоретически должно способствовать деблокированию нефункционирующих нефронов и уменьшению выраженности почечной недостаточности.

Однако, как уже подчеркивалось выше, основным морфологическим субстратом ХПН является резкое уменьшение массы действующих нефронов за счет гломерулосклероза, тубулоинтерстициального фиброза. Уменьшение количества функционирующих нефронов за счет блокады канальцевой системы гиалиновыми или зернистыми цилиндрами не может рассматриваться как причина ХПН. Более того, образование зернистых цилиндров, называемых «цилиндры почечной недостаточности», может быть следствием ХПН (слущивание эпителия в гипертрофированных нефронах), но никак не причиной.³⁹ Цилиндры, конечно, обнаруживаются иногда в моче у больных с миеломной нефропатией. Выявляются они и при гистологическом исследовании нефробиоптатов (рис. 2). Тем не менее закономерно определяемой массивной цилиндрурии при восстановлении функции почек в результате успешного лечения ни в одном из доступных исследований не зафиксировано.

Данная проблема выходит за рамки вопроса об обратимости почечной дисфункции при ММ. Скорее, это проблема определения и критериев ХПН при ММ.

Практически во всех исследованиях в качестве основного критерия почечной дисфункции использовался уровень креатинина сыворотки. В связи с тем, что в почках креатинин практически не реабсорбируется и не секретируется, его сывороточная концентрация зависит только от массы мышечной ткани (т.к. он является метаболитом креатина мышц), индивидуальных особенностей метаболизма и скорости клубочковой фильтрации (СКФ). R. Bergner и соавт. акцентируют внимание на недостатках этого показателя у пациентов с парапротеинемическими гемобластозами.⁴⁰ Во-первых, у пациентов данной группы при прогрессии заболевания и вынужденной гиподинамии может наблюдаться снижение мышечной массы и кахексия. Во-вторых, почти всегда присутствуют изменения белкового обмена с перераспределением пластического материала для синтеза парапротеина. В-третьих, при лечении часто применяются высокие дозы глюкокортикоидов, обладающих выраженным катаболическим свойством. В-четвертых, поражение канальцев может приводить к нарушению равновесия между секрецией и реабсорбцией креатинина. Авторами было обследовано 40 больных ММ с клиренсом эндогенного креатинина от 8 до 138 мл/мин (клиренс 80 мл/мин и более у 10 пациентов, 79–50 мл/мин — у 11, 30–49 мл/мин — у 10, менее 30 мл/мин — у 9). При этом только у 18 пациентов уровень креатинина превышал 1,3 ммоль/л (верхняя граница нормы) и лишь у 9 был более 2 ммоль/л.⁴⁰ Для более адекватной оценки почечной функции R. Bergner и соавт.⁴⁰ предлагают обязательно рассчитывать среднее значение СКФ, определенной тремя методами: клиренс эндогенного креатинина за сутки (проба Реберга — Тареева), MDRD-формула, формула

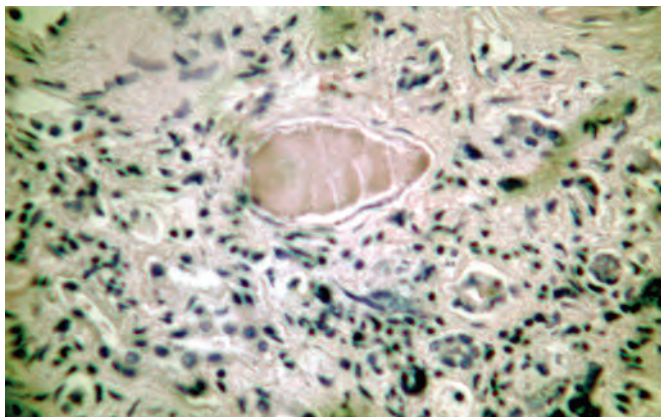


Рис. 2. Гиалиновые цилиндры в просвете канальца при тубулярной нефропатии. Окраска гематоксилином и эозином. $\times 40$

Cockcroft—Gault. Можно также добавить, что для пациентов с низкой мышечной массой и гипоальбуминемией для расчета СКФ может использоваться формула Sanaka.^{цит. по 41} Все приведенные способы оценки построены на определении концентрации одного основного показателя — креатинина и, следовательно, не лишены всех перечисленных выше недостатков.

Для того чтобы рассчитанная СКФ коррелировала с количеством функционирующих нефронов, необходимо вещество, которое не реабсорбируется, не секретируется в почках и не меняет сывороточную концентрацию в зависимости от метаболических особенностей. В клинической практике в течение многих лет для этих целей используют определение клиренса инулина, являющегося «золотым стандартом». К сожалению, работ, в которых в качестве маркера почечной функции при ММ использовалась СКФ, определенная по клиренсу инулина, нами обнаружено не было.

Таким образом, проблему обратимости почечной недостаточности при ММ еще только предстоит всесторонне изучить. Необходимым условием для решения данной задачи является выработка критериев почечной дисфункции при ММ. Общие принятые маркеры ХПН (уровень креатинина, суточный клиренс эндогенного креатинина) при ММ неадекватно отражают функцию почек.

ПОДХОДЫ К ТЕРАПИИ

В настоящее время при ММ, осложненной ХПН, специфического лечения, позволяющего восстановить почечную функцию или предупредить ее нарушение, не разработано. Все терапевтические усилия направлены на уменьшение опухолевой массы и снижение секреции нефротоксичных легких цепей. Помимо стандартной и высокодозной химиотерапии для этой цели все шире используется трансплантация аутологичных стволовых клеток.

Экстракорпоральные методы очищения крови в отличие от химиотерапии не способствуют редукции опухолевой массы, но могут уменьшать концентрацию белка ВJ. Поэтому они также применялись в комплексной терапии ММ, осложненной ХПН. Однако плазмаферез в многоцентровых рандомизированных исследованиях не подтвердил своей эффективности.^{42,43} Перспективная методика удаления СЛЦ во время гемодиализа еще требует оценки в адекватных клинических испытаниях.⁴⁴

Из всех применяемых для лечения ММ групп препаратов в условиях почечной недостаточности центральное место принадлежит глюкокортикостероидам. Помимо того, что препараты из этой группы могут приводить к достаточно быстрому снижению секреции белка ВJ, они обладают и прямыми нефропротективными свойствами, связанными с блокированием эндоцитоза СЛЦ в нефроцитах и снижением синтеза провоспалительных фиброгенных цитокинов (NF- κ B, ИЛ-6, ИЛ-8 и др.).

Концепция фармакологической нефропротекции при миеломной нефропатии продолжает активно развиваться. Экспериментально было доказано, что токсические эффекты СЛЦ напрямую связаны с активностью их эндоцитоза.⁴⁴⁻⁴⁶ Массивная протеинурия Бенс-Джонса приводит к перегрузке лизосом легкими цепями в проксимальных канальцах нефрона. Разрушение лизосом вызывает «цитокиновый взрыв», который, в свою очередь, приводит к активации фибробластов, нефросклерозу и развитию почечной недостаточности. СЛЦ вызывают активацию ядерных факторов транскрипции и «цитокиновый взрыв» опосредованно через группу внутриклеточных мессенджеров — митоген-активированных протеинкиназ (mitogen-activated protein kinases, MAPK).⁴⁶ Одна из MAPK (белок p38) является мишенью для нового препарата PACAP38 (от англ. *pituitary adenylate cyclase-activat-*

ing polypeptide — гипофизарный полипептид, активирующий аденилатциклазу), рассматриваемого как многообещающий нефропротектор при ММ.^{47,48} RASAP38 препятствует «цитокиновому взрыву» и активации NF-κB при концентрации менее 10^{-12} моль/л, тогда как эквивалентная концентрация дексаметазона составляет 10^{-9} моль/л.⁴⁹ Чрезвычайно важна также способность RASAP38 подавлять рост миеломных клеток вследствие снижения продукции ИЛ-6 и фактора роста эндотелия сосудов, что демонстрирует и противоопухолевую активность препарата.

Инициальная химиотерапия

Основными принципами инициальной химиотерапии при ММ, осложненной додиализной почечной недостаточностью, являются использование высоких доз глюкокортикостероидов (обычно дексаметазона) и исключение миелосупрессивных и нефротоксичных препаратов. Алкилирующие препараты в условиях ХПН требуют коррекции дозы. Они могут вызывать, с одной стороны, избыточную депрессию кроветворения, а с другой — вследствие снижения дозы приводить к субоптимальному ответу. Помимо увеличения риска инфекционных осложнений миелосупрессивный эффект химиотерапии уменьшает вероятность заготовки необходимого количества клеток CD34+ и увеличивает потребность в процедурах цитафереза.

У пациентов, находящихся на программном гемодиализе более 3 мес., и при СКФ < 10 мл/мин вероятность улучшения почечной функции крайне мала.⁵⁰ Если пациенты не являются кандидатами для выполнения аутологичной трансплантации стволовых кроветворных клеток, в терапии могут быть использованы алкилирующие препараты (мелфалан, циклофосфамид).

Обладающий более быстрым достижением ответа и отсутствием миелосупрессивного эффекта ингибитор протеасом — бортезомиб является одним из препаратов, рекомендованных для инициального лечения.^{51,52} В связи с нейротоксичностью, способностью провоцировать развитие брадиаритмий, вызывать ортостатическую гипотензию препарат требует снижения дозы с 1,3 до 1,0 мг/м² (редко до 0,7 мг/м²) у пациентов в возрасте старше 70 лет, у больных с выраженной почечной недостаточностью (СКФ < 20 мл/мин), плохим соматическим статусом.⁴⁰

Вопрос о наличии у бортезомиба дополнительного нефропротективного эффекта является спорным. С одной стороны, препарат ингибирует активность NF-κB и снижает уровень провоспалительных цитокинов (ИЛ-6, ИЛ-8).^{38,52} С другой стороны, в условиях эксперимента на мышах бортезомиб ускорял апоптоз клеток канальцевого эпителия, повышал уровень провоспалительных цитокинов и ускорял развитие почечной недостаточности.⁵³ Учитывая широкое применение бортезомиба у больных ММ, в т.ч. с почечной недостаточностью, всерьез говорить о его негативном влиянии на почечную функцию не представляется возможным.

Талидомид и леналидомид редко используются в составе инициальной терапии. По данным E. Kastritis и соавт., частота восстановления почечной функции у пациентов, получавших высокие дозы дексаметазона, не отличалась от группы, леченной комбинацией высоких доз дексаметазона и талидомида по 100 мг/сут. Однако, если в первой группе нормализация уровня креатинина наблюдалась с медианой 2 мес., то во второй — 0,8 мес., т.е. существенно быстрее.⁵⁴ И все же у инициальной терапии талидомидом имеются существенные недостатки в виде увеличения частоты тромботических осложнений, требующей профилактического применения антикоагулянтов. Частота полных ремиссий и очень хороших частичных ремиссий после 4 курсов талидомида + дексаметазон не отличается от

результатов монотерапии дексаметазоном или лечения в режиме VAD (винкристин, адриамицин и дексаметазон).⁵⁵

Данные о применении леналидомида в составе инициальной терапии ММ, осложненной ХПН, немногочисленны. Препарат обладает некоторым миелосупрессивным свойством, затрудняющим сбор достаточного количества стволовых клеток при их мобилизации гранулоцитарным колониестимулирующим фактором в монорежиме.⁵⁶

В течение многих лет в качестве инициальной терапии у пациентов молодого возраста с почечной дисфункцией и/или являющихся кандидатами для выполнения аутологичной трансплантации стволовых клеток рекомендовалось использовать комбинацию VAD. В настоящее время VAD не рассматривается как оптимальный режим инициальной терапии.⁵²

Сравнение эффективности 4 курсов VAD и 4 курсов бортезомиба + дексаметазон проведено в исследовании IFM.⁵⁷ В него было включено 482 пациента с ММ в возрасте до 65 лет. По сравнению с VAD в группе пациентов, получавших бортезомиб, частота полных ответов и очень хороших частичных ответов была статистически значимо выше. В этой группе также была выше частота периферических нейропатий II—III степени.

Учитывая низкую противомиеломную активность винкристина, вместо последнего в инициальной терапии ММ рекомендуется использовать бортезомиб. Целесообразность включения антрациклинов еще требует уточнения.

Выбор инициальной терапии у пациентов пожилого возраста более сложен. Универсальные рекомендации, проверенные в крупных исследованиях, в настоящее время для этой группы пациентов отсутствуют.

Высокодозная химиотерапия/трансплантация стволовых клеток

Опубликованы работы, свидетельствующие о возможности проведения высокодозной химиотерапии в сочетании с трансплантацией стволовых клеток у пациентов с ММ и почечной недостаточностью.^{58,59} Смертность у пациентов после трансплантации аутологичных гемопоэтических стволовых клеток с необратимым нарушением функции почек значимо выше в сравнении с группой пациентов без ХПН (17 vs 1 %).⁵⁸ Кроме того, у пациентов с ХПН также увеличивается частота инфекционных осложнений и потребность в трансфузиях компонентов крови.

В связи с улучшением сопроводительной терапии аутологичная трансплантация стволовых клеток крови в настоящее время выполняется также пациентам, находящимся на программном гемодиализе.^{59,60} Кондиционирование рекомендуется проводить более низкими дозами мелфалана (140 мг/м²). В среднем в течение 4 мес. около 25 % пациентов могут стать независимыми от диализа.⁶⁰ Благоприятными прогностическими факторами для этого являются продолжительность программного диализа менее 6 мес., СКФ по клиренсу эндогенного креатинина менее 10 мл/мин.⁶⁰

Вопрос о проведении высокодозной химиотерапии с последующей трансплантацией стволовых кроветворных клеток пациентам с почечной недостаточностью должен решаться индивидуально и выполняться только молодым больным с химиочувствительной опухолью и удовлетворительным соматическим статусом.

Подходы к терапии NAMIDD и AL-амилоидоза аналогичны таковым при ММ. В лечении амилоидоза у пациентов моложе 65 лет, с поражением менее 3 органов и не проявляющейся клинически кардиомиопатией предпочтительно проведение высокодозной химиотерапии с последующей трансплантацией стволовых клеток. Этот подход особенно актуален при амилоидозе, ведущим проявлением которого является нефротический

синдром. У пациентов с болезнью отложения моноклональных иммуноглобулинов и отсутствием поражения сердца предпочтительно проведение высокодозной химиотерапии с последующей трансплантацией стволовых гемопоэтических клеток.

Плазмаферез

Плазмаферез — один из немногих методов, позволяющий быстро снизить концентрацию циркулирующих нефротоксичных СЛЦ. С учетом этого факта было проведено большое количество исследований, ставивших своей целью подтвердить эффективность гемодиализа в лечении неолигурической острой почечной недостаточности и додиализной ХПН.

Так, например, в рандомизированном исследовании S. Pasquali пациенты были случайным образом разделены на две группы — получавших гемодиализ и плазмообмена.⁶¹ В каждой группе также проводилась химиотерапия с включением кортикостероидов. Почечная функция восстановилась у 13 из 15 пациентов, получавших плазмообмен и только у 2 из 14, находящихся на гемодиализе. На основании данных этого и аналогичных нерандомизированных исследований был сделан вывод о чрезвычайно высокой важности плазмообмена в лечении почечной недостаточности при ММ.

Однако в 2005 г. W.F. Clark и соавт. было проведено исследование эффективности плазмообмена, охватившее 104 пациента из 14 медицинских центров.⁶² Все пациенты получали терапию МР (59 %) или VAD (41 %) по усмотрению лечащего врача. В дополнение к обычной терапии случайным образом выбирались пациенты, получавшие лечение плазмообменами (5–7 сеансов) с возмещением объема альбумином. Основными оцениваемыми показателями были вероятность смерти, зависимость от диализа, снижение СКФ < 30 мл/мин/1,73 м² в течение 6 мес. Ни по одному из этих показателей статистически значимых различий между группами получено не было. От диализа в течение полугода стало зависимо 27 % пациентов в основной группе и 13 % — в контрольной.⁶²

M.A. Gertz предполагает, что различия в оценке эффективности плазмафереза связаны с изменениями в тактике выбора химиотерапии.⁶³ Плазмаферез может достаточно быстро удалить нефротоксичный белок ВJ, но лишь на какое-то время. Системная химиотерапия действует более медленно, при этом продолжительность действия превосходит длительность эффекта плазмафереза. В прошлом основным курсом химиотерапии, назначаемым одновременно с плазмаферезом, был МР или аналогичные мелфалансодержащие курсы с низкой интенсивностью кортикостероидной терапии. Медиана ответа на лечение для этого курса составила от 4 до 6 мес. VAD, а также курсы с включением бортезомиба способны снизить экскрецию легких цепей уже через 0,7–0,8 мес. Поэтому плазмаферез, возможно, не повышает эффективности интенсивных курсов, но может давать дополнительный эффект при лечении в режиме МР. Тем не менее данные предположения носят умозрительный характер и в исследовании W.F. Clark и соавт. не подтверждаются.

Таким образом, плазмаферез, не потеряв своего значения в лечении синдрома повышенной вязкости, парапротеинемической комы и других urgentных ситуаций, в настоящее время не может быть рекомендован для терапии почечной недостаточности, в т.ч. острой, при ММ.⁶²⁻⁶⁴

Гемодиализ

ММ у 12–20 % пациентов осложняется острой почечной недостаточностью, из них 10 % становятся зависимыми от гемодиализа.^{59,63} Это составляет около 2 % всех пациентов, нуждающихся в программном гемодиализе, т.е. во всем мире до 5000 новых случаев в год.⁶⁵

Большинство этих пациентов не рассматриваются как кандидаты для выполнения трансплантации аутологичных

стволовых клеток в связи со значительным увеличением токсичности предтрансплантационного кондиционирования.

Тем не менее в настоящее время гемодиализ не может считаться однозначным запрещающим фактором для проведения высокодозной химиотерапии и трансплантации гемопоэтических стволовых клеток.^{32,59} Объяснить этот факт можно как повышением эффективности самой процедуры, так и улучшением сопроводительной терапии.⁶⁶ Однако данный опыт еще невелик и в основном накапливается в крупных гематологических центрах.

С другой стороны, использование не нефротоксичных химиопрепаратов в режимах инициальной терапии позволяет восстановить или существенно улучшить почечную функцию и отказаться от программного гемодиализа. K. Matsue и соавт. у 12 пациентов с ММ, осложненной почечной недостаточностью и требующей проведения гемодиализа, в результате терапии высокими дозами дексаметазона и/или талидомида получили полный и частичный ответы у 3 и 5 пациентов соответственно, и все они стали независимыми от диализа с медианой 2 мес.³²

Эффективность химиотерапии, ее способность редуцировать количество СЛЦ напрямую связаны с возможностью восстановления почечной функции. Как уже отмечалось выше, именно идея максимального удаления нефротоксичного белка ВJ легла в основу использования плазмообменов для лечения почечной недостаточности. Однако идея потерпела фиаско, что в какой-то мере закономерно. Без надежного блокирования продукции легких цепей удалить их на длительный срок применяемыми экстракорпоральными методами невозможно.

СЛЦ — достаточно мелкие молекулы (κ — 25 кДа, λ — 50 кДа) и легко проникают во внесосудистые жидкости. В циркулирующей плазме находится лишь 15–20 % общего количества СЛЦ.⁶⁷ Ряд плазмаферезов с объемом эксфузии 3,5 л может удалить до 65 % внутрисосудистого объема СЛЦ, но это составляет лишь небольшую часть от того количества, которое покинет просвет сосудов, и еще меньшее от образующихся *de novo*.

Вполне логично предположить, что определенный эффект экстракорпорального удаления белка ВJ можно было бы получить в том случае, если бы эта процедура была непрерывной или достаточно длительной. Как известно, при рутинном диализе концентрация СЛЦ в плазме крови не изменяется. Новое поколение мембран (super-flux) с крупными порами позволяет решить эту проблему. Последнее усовершенствование связано с увеличением проницаемости мембран для белковых молекул и еще большим увеличением скорости потока жидкости. Появилась возможность удалять при диализе вещества с массой менее 50 кДа при потерях альбумина, не превышающих 2–6 г/4 ч.⁶⁸

В 2008 г. было инициировано многоцентровое рандомизированное исследование EuLITE, ставившее целью оценить эффективность гемодиализа с удалением легких цепей в лечении острой почечной недостаточности у ранее не леченных пациентов с ММ.⁶⁹ Пациенты как в опытной, так и контрольной группе будут получать терапию бортезомибом, доксорубицином и дексаметазоном. Дизайн исследования предполагает проведение 4-часового диализа минимум 3 раза в неделю. Несмотря на то что исследование еще не завершено, уже сейчас возникает вопрос о том, насколько важна в данном случае продолжительность диализа, ведь в идеале он должен проводиться непрерывно.

Частота ответа на химиотерапию у пациентов, страдающих ММ и длительно находящихся на гемодиализе, варьирует от 40 до 60 % и мало отличается от таковой у пациентов с нормальной почечной функцией. Это говорит о том, что почечная недостаточность сама по себе не влияет на результативность терапии ММ.^{27,41}

Опыт лечения пациентов с множественной миеломой, осложненной почечной недостаточностью, в ГНЦ РАМН

Предлагаем вашему вниманию обобщение нашего 5-летнего опыта лечения пациентов с ММ, осложненной почечной недостаточностью. Эти данные являются серией клинических наблюдений и не претендуют на какую-либо доказательность, являясь клинической иллюстрацией.

Под нашим наблюдением находилось 75 пациентов с ММ, осложненной почечной недостаточностью (креатинин от 0,13 до 1,83 ммоль/л). Из них мужчин было 47 (63%), женщин — 28 (37%). Возраст колебался от 37 до 84 лет, составляя в среднем 60,8 года.

Распределение пациентов в зависимости от иммунохимического варианта ММ представлено на рис. 3. Как и следовало ожидать, наиболее распространенной была секрция парапротеина G, самой редкой — М. Миелома Бенс-Джонса по частоте находилась на втором месте, что объясняется высокой нефротоксичностью свободных легких цепей и более частым развитием при этом варианте ММ почечной недостаточности.

Терминальная почечная недостаточность была диагностирована у 36 пациентов. Все они получали заместительную почечную терапию. Среди пациентов, находившихся под нашим наблюдением, у 58 (77,3%) человек почечная недостаточность развилась до установления диагноза ММ или была выявлена в процессе первичной диагностики заболевания. У всех пациентов наличие почечной недостаточности само по себе являлось основанием для начала специфической терапии миеломы.

Выбор терапии осуществляли, в основном ориентируясь на стадию почечной недостаточности, возраст пациента, его общее состояние, наличие сопутствующей, в первую очередь кардиальной, патологии (рис. 4).

Под кардиальной патологией понимали заболевания сердца, сопровождающиеся нарушением его функции и/или нарушениями сердечного ритма. Значимыми считали сердечную недостаточность III–IV функционального класса и нарушения ритма по типу фибрилляции предсердий, желудочковой экстрасистолии высоких градаций, нарушения проводимости, а также синдром слабости синусового узла. У ряда больных (6 пациентов) недостаточность кровообращения и сердечные аритмии могли быть объяснены AL-амилоидозом с преимущественным поражением сердца. В 1 случае имело место неамилоидное отложение легких цепей. AL-амилоидоз и NAMIDD подтверждали гистологически и иммуногистохимически, исследуя биоптат подкожной жировой клетчатки, а также сосуды, удаленные при формировании артериовенозной фистулы. Частота выявления амилоидоза, возможно, была бы более высокой при использовании чувствительных методов обнаружения амилоидных депозитов (электронная микроскопия, иммуноферментный анализ).

Учитывая клинические проявления и лабораторные данные, поражение почек и развитие ХПН в подавляющем боль-

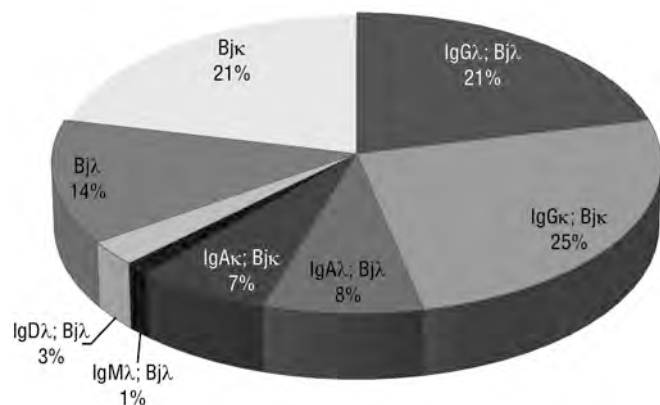


Рис. 3. Частота различных иммунохимических вариантов множественной миеломы

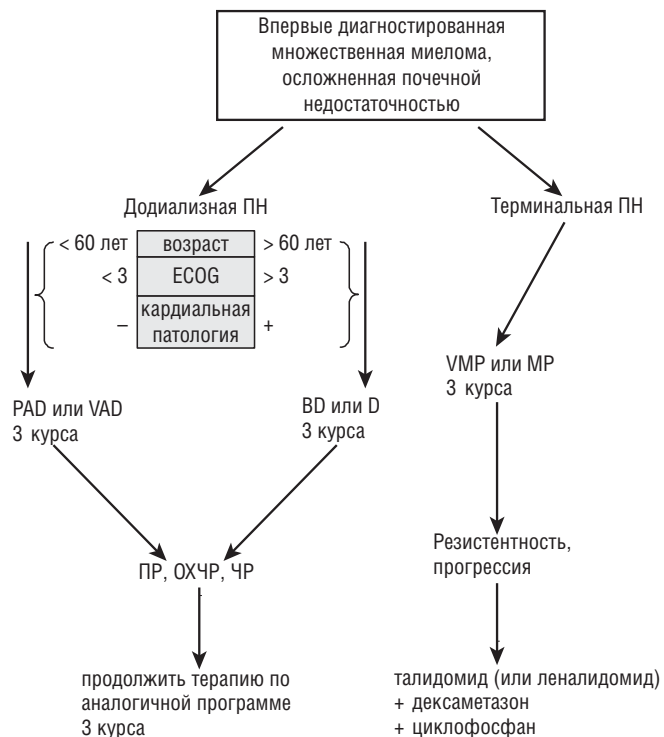


Рис. 4. Алгоритм терапии первичных пациентов с множественной миеломой, осложненной почечной недостаточностью:

ПН — почечная недостаточность; ECOG — шкала оценки общего состояния больного (баллы); VMP — бортезомиб, мелфалан, преднизолон; MP — мелфалан, преднизолон; PAD — бортезомиб, адриамицин, дексаметазон; VAD — винкристин, адриамицин, дексаметазон; BD — бортезомиб, дексаметазон; D — монотерапия высокими дозами дексаметазона; ПР — полная ремиссия; ОХЧР — очень хорошая частичная ремиссия; ЧР — частичная ремиссия

шинстве случаев можно было объяснить тубулярной нефропатией. У 6 пациентов она сочеталась с амилоидозом почек, что проявлялось массивной протеинурией, преимущественно за счет потери альбуминов. У 3 пациентов суточные потери белка достигали нефротического уровня. В 3 случаях имелся синдром Фанкони взрослых. У 1 пациента молодого возраста с агрессивным течением ММ было диагностировано специфическое поражение почек.

В последние 2 года обеспечение бортезомибом значительно улучшилось и появилась возможность использовать препарат в составе инициальной терапии. Однако в связи с организационными сложностями при необходимости экстренного начала терапии в составе первого курса все еще применяется винкристин. Поэтому из 75 пациентов инициальная терапия по схеме VAD была проведена у 30 больных, тогда как PAD — лишь у 6 (у двух вместо адриамицина использовался идарубицин), бортезомиб + дексаметазон — у 3 пациентов. Следует отметить, что применение идарубицина в капсулах (в дозе 40 мг, максимально 80 мг/курс) позволяет значительно упростить лечение, поскольку отпадает необходимость в применении инфузоматов и суточных инфузий. Тем не менее этот препарат мы не используем у потенциальных кандидатов для трансплантации аутологичных стволовых кроветворных клеток из-за его более выраженного миелосупрессивного эффекта по сравнению с адриамицином, вводимым в виде непрерывной 24-часовой инфузии. В отличие от антрациклинов бортезомиб не вызывает развития кардиомиопатии. Однако препарат может вызывать брадикардию, нарушения предсердно-желудочковой и внутрижелудочковой проводимости, что требует регулярного ЭКГ-контроля, особенно у пациентов с отягощенным кардиальным анамнезом. Фатальных аритмий, которые можно было бы связать с терапией бортезомибом, мы не наблюдали. Нечастым, но значимым побочным эффектом препарата была также артериальная гипотензия, сопровождающаяся головокружением, которая возникла вско-

ре после введения препарата. В одном случае мы наблюдали кратковременную потерю сознания. Периферическая нефропатия наблюдалась у 23 пациентов, чаще всего II–III степени, была устойчивой к традиционной терапии и регрессировала при уменьшении дозы или отмене вызвавших ее препаратов.

У 36 пациентов с терминальной почечной недостаточностью начальная терапия проводилась с включением алкилирующих препаратов: у 34 — по схеме МР, по одному случаю — М2 и VMP.

Сводные данные по эффективности лечения, оцененные через 3 мес. после его начала, приведены в табл. 1. Сравнивать их и делать какие-либо выводы неправомерно, поскольку исходно группы различаются по степени выраженности почечной недостаточности. Тем не менее следует отметить большую частоту полных ремиссий при использовании VAD-подобных курсов.

Побочные эффекты терапии зависели главным образом от схемы лечения и были мало связаны с выраженностью почечной недостаточности. В большинстве случаев они были предсказуемы и ожидаемы. Так, при использовании винкристина или бортезомиба встречались полинейропатия, нарушения стула. Агранулоцитоз и фебрильная нейтропения развились у 3 пациентов, получавших мелфалан, и только в 1 случае после лечения по схеме VAD, причем у пациента с практически тотальной инфильтрацией костного мозга плазмобластами. Нельзя не отметить того факта, что на фоне лечения кахексия развивалась только у пациентов, получавших в составе комбинированного лечения высокие дозы дексаметазона (у 8 из 39 пациентов). В этой группе также была высока частота грибковых инфекций, в особенности орофарингеального кандидоза, достигающая практически 100%. При этом нами не зафиксировано ни одного случая инвазивного легочного аспергиллеза и пневмоцистной пневмонии, что связано, очевидно, с импульсным характером введения дексаметазона, ограниченным по времени. Ни ко-тримоксазол, ни микостатики с профилактической целью не применялись.

Пожалуй, наиболее существенным побочным эффектом было развитие септических бактериальных инфекций, которые в 4 случаях стали причиной летального исхода в первые 3 мес. после начала лечения. Несомненно, тяжелое течение инфекционного процесса было обусловлено не только синдромом недостаточности антител, связанным с ММ, но и комбинированным иммунодефицитом и нарушением звеньев неспецифической защиты, индуцированных проводимой химиотерапией.

В первые 3 мес. после начала терапии из 75 пациентов умерло 9, в течение года — 24 пациента. Кроме инфекционных осложнений причинами летального исхода также были прогрессия заболевания с развитием кахексии, тяжелая недостаточность кровообращения и нарушения сердечного ритма.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Ранняя летальность пациентов с ММ, осложненной почечной недостаточностью, остается высокой, на уровне 30%.⁴ Миеломная нефропатия занимает второе место среди причин смерти (после инфекционных осложнений) при ММ.⁷⁰ Усовершенствование процедуры диализа, улучшение сопроводительной

терапии практически нивелировали различия в летальности у пациентов, находящихся на программном гемодиализе, и у пациентов с додиализной стадией почечной недостаточности. Однако наличие почечной недостаточности любой стадии создает у больных ММ целый ряд проблем, которых нет при нормальной функции почек. Наиболее серьезным является выбор химиотерапии, доз препаратов и сопроводительного лечения.

Морфологический субстрат почечной недостаточности при ММ достаточно разнообразен и включает тубулярную нефропатию (самый частый вариант), AL-амилоидоз, NAMIDD, поражение почек при криоглобулинемии I и II типов, синдром Фанкони, специфическую инфильтрацию миеломными клетками. Важное провоцирующее значение в развитии почечной недостаточности имеет дегидратация, нестабильность гемодинамики и воздействие нефротоксичных препаратов.

ХПН — малообратимое патологическое состояние. Данные о высокой частоте обратимости ХПН при ММ вызывают сомнения и нуждаются в подтверждении. Во-первых, при ММ у 25% пациентов возможно развитие потенциально обратимой острой почечной недостаточности, в т.ч. на фоне хронической.⁷⁰ Во-вторых, общепринятые маркеры почечной функции — эндогенный креатинин и его клиренс у больных ММ, особенно получающих терапию высокими дозами глюкокортикоидов, могут быть неинформативны.

Пациенты моложе 60 лет с хорошим соматическим статусом, отсутствием тяжелой патологии сердечно-сосудистой системы и химиочувствительной опухолью являются кандидатами для проведения высокодозной терапии с поддержкой аутологичными стволовыми клетками крови. Оптимальная инициальная терапия в этой группе — VAD-подобные курсы. По возможности винкристин желателно заменить на бортезомиб.

У лиц, не являющихся кандидатами для трансплантации аутологичных гемопоэтических клеток и страдающих терминальной почечной недостаточностью, в качестве стартовой терапии могут применяться схемы с включением алкилирующих препаратов — МР, VMP.

Плазмообмены не влияют на почечную функцию и применяются только в ургентных ситуациях, таких как парапротеинемическая кома. Нефропротективную роль гемодиализа с удалением легких цепей еще предстоит уточнить.

ЛИТЕРАТУРА

1. Rodriguez-Abreu D., Bordoni A., Zuccal E. Epidemiology of hematological malignancies. *Ann. Oncol.* 2007; 18: 3–8.
2. Rajkumar S.V., Kyle R.A. Plasma cell disorders. In: Cecil Textbook of Medicine, 23rd ed. L. Goldman, D. Ausiello (eds.). Philadelphia: Saunders, 2007: 1426–37.
3. Knudsen L.M., Hippe E., Hjorth M. et al. Renal function in newly diagnosed multiple myeloma — a demographic study of 1353 patients. *Eur. J. Haematol.* 1994; 53: 207–12.
4. Adam Z., Krejci M., Tichy M. et al. The treatment of renal failure in multiple myeloma. *Vnitř. Lek.* 2009; 55(6): 570–82.
5. Montseny J.K., Meyrier A. Long-term outcome according to renal histological lesions in 118 patients with monoclonal gammopathies. *Nephrol. Dial. Transplant.* 1998; 13: 1438–45.
6. Knudsen L.M., Hjorth M., Hippe E. Renal failure in multiple myeloma: reversibility and impact on the prognosis. *Nordic Myeloma Study Group. Eur. J. Haematol.* 2000; 65(3): 175–81.
7. Bradwell A.R. Serum free light chain analysis, 4th ed. The Binding site Ltd., 2006: 135.

Таблица 1. Эффективность инициальной терапии у 75 пациентов с множественной миеломой, осложненной почечной недостаточностью

Почечная недостаточность	Схема терапии	Общее число пациентов	Результат лечения через 3 мес., n				
			ПР	ЧР	Стабилизация	Прогрессия	Смерть
Терминальная	MP, M2, VMP	36	—	15	16	2	3
Додиализная	VAD, PAD, BD	39	3	19	9	2	6

PAD — бортезомиб, адриамицин, дексаметазон; VAD — винкристин, адриамицин, дексаметазон; BD — бортезомиб, дексаметазон; VMP — бортезомиб, мелфалан, преднизолон; MP — мелфалан, преднизолон; ПР — полная ремиссия; ЧР — частичная ремиссия.

8. Huang Zh.-Q., Kirk K. Bence Jones proteins bind to a common peptide segment of Tamm-Horsfall glycoprotein to promote heterotypic aggregation. *J. Clin. Invest.* 1993; 93: 2975–83.
9. Kurusu A., Yamada T., Yamaji K. et al. A case of primary immunoglobulin light chain amyloidosis with a delayed appearance of Bence Jones protein in urine. *Nephrology (Carlton)* 2004; 9(3): 122–5.
10. Merlini G., Stone M.J. Dangerous small B-cell clones. *Blood* 2006; 108(8): 2520–30.
11. Горчаков С.В., Рехтина И.Г., Яцков К.В. и др. Болезнь депозитов моноклональных иммуноглобулинов как редкий вариант поражения почек при множественной миеломе. *Тер. арх.* 2009; 7: 78–82.
12. Kambham N., Markowitz G.S., Appel G.B. et al. Heavy chain deposition disease: the disease spectrum. *Am. J. Kidney Dis.* 1999; 33: 954–62.
13. Daliani D., Weber D., Alexanian R. Light-heavy chain deposition disease progressing to multiple myeloma. *Am. J. Hematol.* 1995; 50: 296–8.
14. Войно-Ясенецкая О.В. Актуальные вопросы клинической морфологии миеломной болезни: Дис. ... канд. мед. наук. М., 1976: 192 с.
15. Lin J., Markowitz G., Valeri A. et al. Renal monoclonal immunoglobulin deposition disease: the disease spectrum. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2001; 12: 1482–92.
16. Deret S., Chomilier J., Huang D.B. et al. Molecular modeling of immunoglobulin light chains implicates hydrophobic residues in non-amyloid light chain deposition disease. *Protein Eng.* 1997; 10: 1191–7.
17. Ronco P.M., Alyanahyan M.A., Mougenot B. et al. Light chain deposit disease: A model of glomerulosclerosis defined at the molecular level. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2001; 12(7): 1558–65.
18. Wael L.J., Hareth M.S., Khalid A. Plasma cell dyscrasia: LCDD vs Immunotactoid glomerulopathy. *Saudi J. Kidney Efts. Transplant.* 2008; 19(5): 802–5.
19. Рехтина И.Г., Бирюкова Л.С. Болезни легких цепей. *Нефрол. и диализ* 2005; 7(4): 422–7.
20. Karras A., Noel L.H., Droz D. et al. Renal involvement in monoclonal (type I) cryoglobulinemia: two cases associated with IgG3 kappa cryoglobulin. *Am. J. Kidney Dis.* 2002; 40: 1091–6.
21. Козловская Л.В., Тээай С.В., Малышко Е.Ю. и др. Поражение почек, ассоциированное с вирусами гепатитов В и С. *Consilium medicum* 2002; 4(7).
22. Ma C.X., Lacy M.Q., Rompala J.F. et al. Acquired Fanconi syndrome is an indolent disorder in the absence of overt multiple myeloma. *Blood* 2004; 104(1): 40–4.
23. Castro R., Sequeira M.J., Sameiro F.M. et al. Percutaneous kidney biopsy: eight years-experience. *Acta Med. Port.* 2004; 17(1): 20–6.
24. Hoitsma A.J., Koene R.A. Drug-induced nephrotoxicity. Aetiology, clinical features and management. *Drug Saf.* 1991; 6: 131–47.
25. Страчунский Л.С., Козлов С.Н. Нестероидные противовоспалительные средства. Смоленск, 2008.
26. Bodmer M., Amico P., Mihatsch M. et al. Focal segmental glomerulosclerosis associated with long-term treatment with zoledronate in a myeloma patient. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2007; 22: 2366–70.
27. Roussou M., Kastiris E., Migkou M. et al. Treatment of patients with multiple myeloma complicated by renal failure with bortezomib-based regimens. *Leuk. Lymphoma* 2008; 49(5): 890–5.
28. Blade J., Fernandez-Llana P., Bosch Ph. et al. Renal failure in multiple myeloma. *Arch. Intern. Med.* 1998; 158: 1889–93.
29. Knudsen L.M., Hansen M.T., Hippe E. et al. Renal insufficiency in myelomatosis. Causes and treatment. *Ugeskr. Laeger.* 1993; 155(47): 3823–7.
30. Gregersen H., Ibsen J.S., Nielsen M. Renal insufficiency in myelomatosis. Prognostic factors and survival. *Ugeskr. Laeger.* 1997; 159(22): 3387–92.
31. Alexanian R., Barlogie B., Dixon D. Renal failure in multiple myeloma. Pathogenesis and prognostic implications. *Arch. Intern. Med.* 1990; 150(8): 1693–5.
32. Matsue K., Fujiwara H., Iwama K.I. et al. Reversal of dialysis-dependent renal failure in patients with advanced multiple myeloma: single institutional experiences over 8 years. *Ann. Hematol.* 2009; 83(4): 357–64.
33. Борисов И.А. Хроническая почечная недостаточность. В мире лекарств 1999; 1.
34. Ермоленко В.М. Хроническая почечная недостаточность. В кн.: *Нефрология*. И.Е. Тареева (ред.). М., 1995; Т. I: 322–79.
35. Boffa J.J., Ying L., Placier S. et al. Regression of renal vascular and glomerular fibrosis: Role of angiotensin II receptor antagonism and metalloproteinases. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2003; 14: 1132–44.
36. Lewis E.J., Hunsicker L.G., Clarke W.R. et al. Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. *N. Engl. J. Med.* 2001; 345: 851–60.
37. Brenner B.M., Cooper M.E., de Zeeuw D. et al. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N. Engl. J. Med.* 2001; 345: 861–9.
38. Goldschmidt H., Lannert H., Bommer J. et al. Multiple myeloma and renal failure. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2000; 15: 301–4.
39. Дядик А.И. Мочевой осадок. *Medicus Amicus* 2002; 3: 8–12.
40. Bergner R., Hoffmann M., Uppenkamp M. et al. Reversibility of renal failure in newly diagnosed multiple myeloma patients treated with high dose dexamethasone containing regimes and the impact of novel agents. *Haematologica* 2008; 93(1): 18–9.
41. Папаян А.В., Архипов В.В., Береснева Е.А. Маркеры функции почек и оценка прогрессирования почечной недостаточности. <http://www.rusmg.ru>
42. Cserti C., Haspel R., Stowell C., Dzik W. Light-chain removal by plasmapheresis in myeloma-associated renal failure. *Transfusion* 2007; 47: 511–4.
43. Madore F. Does plasmapheresis have a role in the management of myeloma cast nephropathy? *Nat. Clin. Pract. Nephrol.* 2006; 2: 406–7.
44. Hutchison C.A., Cockwell P., Reid S. 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: 886–95.
45. Sengul S., Zwizinski C., Batuman V. et al. Endocytosis of light chains induces cytokines through activation of NF-kappaB in human proximal tubule cells. *Kidney Int.* 2002; 62: 1977–88.
46. Sengul S., Zwizinski C., Batuman V. Role of MAPK pathways in light chain-induced cytokine production in human proximal tubule cells. *Am. J. Physiol. Renal. Physiol.* 2003; 284(6): 1245–54.
47. Arimura A., Li M., Batuman V. Potential protective action of pituitary adenylate cyclase-activating polypeptide (PACAP38) on in vitro and in vivo models of myeloma kidney injury. *Blood* 2006; 107: 661–8.
48. Arimura A., Li M., Batuman V. Treatment of renal failure associated with multiple myeloma and other diseases by PACAP-38. *Ann. NY Acad. Sci.* 2006; 1070: 1–4.
49. Sengul S., Li M., Batuman V. Myeloma kidney: toward its prevention — with new insights from in vitro and in vivo models of renal injury. *J. Nephrol* 2009; 22: 17–28.
50. Pineda-Roman M., Tricot G. High-dose therapy in patients with plasma cell dyscrasias and renal dysfunction. *Contrib. Nephrol.* 2007; 153: 182–94.
51. Dimopoulos M.A., Kastiris E., Rosinol L. et al. Pathogenesis and treatment of renal failure in multiple myeloma. *Leukemia* 2008; 22(8): 1485–93.
52. Kyle R.A., Rajkumar S.V. Multiple myeloma. *Blood* 2008; 111(6): 2962–72.
53. Huber J.M., Tagwerker A., Heiningner D. et al. The proteasome inhibitor bortezomib aggravates renal ischemia-reperfusion injury. *Am. J. Physiol. Renal. Physiol.* 2009; 297(2): 451–60.
54. Kastiris E., Anagnostopoulos A., Roussou M. et al. Reversibility of renal failure in newly diagnosed multiple myeloma patients treated with high dose dexamethasone-containing regimens and the impact of novel agents. *Hematol. J.* 2007; 92(04): 546–9.
55. Rajkumar S.V., Blood E., Vesole D. et al. Phase III clinical trial of thalidomide plus dexamethasone compared with dexamethasone alone in newly diagnosed multiple myeloma: a clinical trial coordinated by the Eastern Cooperative Oncology Group. *J. Clin. Oncol.* 2006; 24: 431–6.
56. Paripati H., Stewart A.K., Cabou S. et al. Compromised stem cell mobilization following induction therapy with lenalidomide in myeloma. *Leukemia* 2008; 22: 1282–4.
57. Harousseau J.L., Mathiot C., Attal M. et al. Velcade/dexamethasone versus VAD as induction treatment prior to autologous stem cell transplantation in newly diagnosed patients: updated results of the IFM 2005/01 trial. *Blood* 2007; 110: 827–32.
58. Knudsen L.M., Nielsen B., Gimsing P., Geisler C. Autologous stem cell transplantation in multiple myeloma: outcome in patients with renal failure. *Eur. J. Haematol.* 2005; 75(1): 27–33.
59. Parikh G.C., Amjad A.I., Saliba R.M. et al. Autologous hematopoietic stem cell transplantation may reverse renal failure in patients with multiple myeloma. *Biol. Blood Marrow Transplant.* 2009; 15(7): 812–6.
60. Pineda-Roman M., Tricot G. High-dose therapy in patients with plasma cell dyscrasias and renal dysfunction. *Contrib. Nephrol.* 2007; 153: 182–94.
61. Pasquali S., Cagnoli L., Rovinetti C. et al. Plasma exchange therapy in rapidly progressive renal failure due to multiple myeloma. *Int. J. Artif. Organs* 1985; 8(2): 27–30.
62. Clark W.F., Stewart A.K., Rock G.A. et al. Plasma exchange when myeloma presents as acute renal failure. A randomized, controlled trial. *Ann. Intern. Med.* 2005; 143: 777–84.
63. Gertz M.A. Managing myeloma kidney. *Ann. Intern. Med.* 2005; 143(11): 835–7.
64. Rahman T., Harper L. Plasmapheresis in nephrology: an update. *Curr. Opin. Nephrol. Hypertens.* 2006; 15(6): 603–9.
65. De Roos A.J., Baris D., Weiss N.S., Herrinton L. Epidemiology of multiple myeloma. In: *Myeloma: Biology and Management*, 3rd ed. J.S. Malpas, D.E. Bergsagel, R.A. Kyle, K.C. Anderson (eds.). Philadelphia: Saunders, Elsevier, 2004: 117–57.
66. Рехтина И.Г., Рыжко В.В., Чавынчек Р.Б., Бирюков Л.С. Проблемы лечения и выживаемость больных с множественной миеломой на программном гемодиализе. *Тер. арх.* 2007; 8: 9–13.
67. Takagi K., Kin K., Itoh Y. et al. Human alpha 1-microglobulin in various body fluids. *J. Clin. Pathol.* 1980; 33: 786–91.
68. Ward R.A. Protein-leaking membranes for hemodialysis: a new class of membranes in search of an application? *J. Am. Soc. Nephrol.* 2005; 16(8): 2421–30.
69. Hutchison C.A., Cook M., Heyne N. et al. European trial of free light chain removal by extended haemodialysis in cast nephropathy (EuLITE): A randomised control trial. *Trials* 2008; 9: 55.
70. Андреева Н.Е., Балакирева Т.В. Парпротеинемические гемобластозы: Множественная миелома, макроглобулинемия Вальденстрема, болезни тяжелых цепей. В кн.: *Руководство по гематологии*. А.И. Воробьев (ред.). Тверь: Триада, 2003: 6–23.