



Особенности ЗПТ при множественной миеломе

проф. Бирюкова Л.С.

НМИЦ гематологии г. Москва

Множественная миелома ММ

Иммуноглобулинсекретирующая

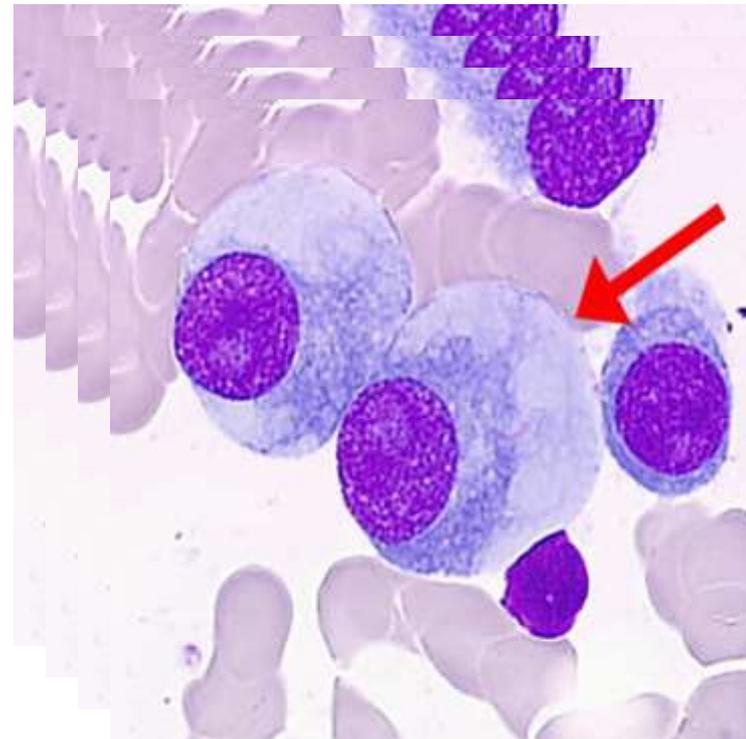
В-клеточная лимфома, основной

морфологический субстрат

которой представлен

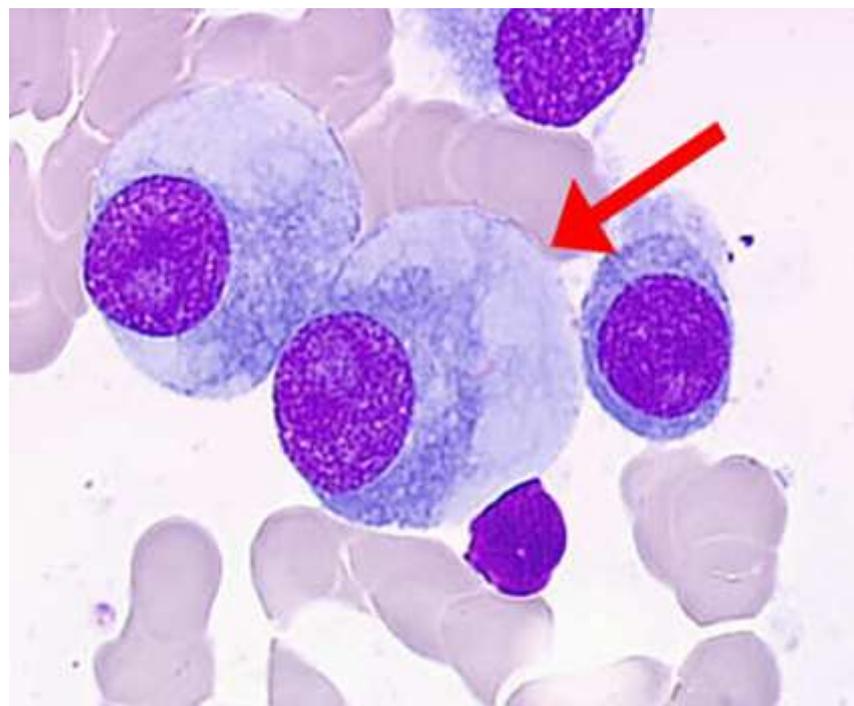
плазматическими клетками

(продуцирующими АТ)



Множественная миелома ММ

- Плазматические клетки локализуются в кроветворном костном мозге
- Очаги располагаются дискретно
- Вне зоны очагов плазматические клетки могут отсутствовать // находиться в ограниченном количестве



Иммунохимическое исследование

Гематологический научный центр МЗ РФ
127107 г. Москва
Новослободский пр-д, 4

Лаборатория гематологического исследования
Тел./факс: (495) 613-24-23
E-mail: dmitriev@blood.ru

РЕЗУЛЬТАТЫ ИММУНОХИМИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ БЕЛКОВ СЫВОРОТКИ И МОЗГА

Дата: 04.07.17, Ф.И.О. пациента: **Белкина В.В.**, № анализа: **9994**
Учреждение, отделение: **ГКБ №2, неврология**, Врач: **Бондарь М.С.**

Электрофоретическое исследование белков сыворотки крови

Белковая фракция	%	Норма %
Альбумин	64,2	57,8 - 66,1
Г-глобулины		
α-глоб. 1	0,9	2,9 - 4,9
α-глоб. 2	0,9	7,1 - 11,8
β-глоб.	9,9	7,9 - 13,7
γ-глоб.	18,1	11,1 - 18,8



Комментарий: Патологических изменений не выявлено, в том числе при иммунофиксации.

Количественное исследование белков сыворотки крови

Показатель	Значение	Норма	Ед. измерения	Метод
CrB	128	95-135	Мг/мл	IFCC
CrA	69	73-130	Мг/мл	IFCC
CrE	147	60-105	Мг/мл	IFCC
α ₁	6,7	1,1-2,9	г/л	IFCC
α ₂ -с-глоб.	10,2	3,3 - 10,4	г/л	иммунофиксация NIMA, "Imubio"
γ-с-глоб.	18,8	6,7 - 20,3	г/л	иммунофиксация NIMA, "Imubio"
β ₂ -с-глоб.	9,61	0,26 - 3,67	г/л	иммунофиксация NIMA, "Imubio"

Электрофоретическое исследование белков концентрированной мочи

На ИФ-геле - следы альбумина.

Белок Бено-Дависа не выявлен, в том числе при иммунофиксации.

Выводы: Показатели сыворотки и мочи в пределах нормы. Криоглобулины не выявлены. Моноклональные иммуноглобулины не выявлены, в том числе методом с высокой чувствительностью (иммунофиксация), иммунофиксацией свободной легкой цепи иммуноглобулина - С-СП - и калцитриолом.

Врач: **Н.В. Соболева**

Гематологический научный центр МЗ РФ
127107 г. Москва
Новослободский пр-д, 4

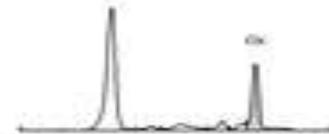
Лаборатория гематологического исследования
Тел./факс: (495) 613-24-23
E-mail: dmitriev@blood.ru

РЕЗУЛЬТАТЫ ИММУНОХИМИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ БЕЛКОВ СЫВОРОТКИ И МОЗГА

Дата: 18.07.17, Ф.И.О. пациента: **Карев Д.В.**, № анализа: **9994**
Учреждение, отделение: **ГКБ №2**, Врач: **Понкин М.А.**

Электрофоретическое исследование белков сыворотки крови

Белковая фракция	%	Норма %
Альбумин	64,4	57,8 - 66,1
Г-глобулины		
α-глоб. 1	2,9	2,9 - 4,9
α-глоб. 2	27,8	7,1 - 11,8
β-глоб.	9,8	7,9 - 13,7
γ-глоб.	26,3	11,1 - 18,8



Комментарий: М-фрагмент в γ-глоб. образует паракрипты α₂ и составляет 21,8% от общего β-глоб. сыворотки крови или 18,3 г/л.

Количественное исследование белков сыворотки крови

Показатель	Значение	Норма	Ед. измерения	Метод
Общий белок	89	65-87	г/л	биуретовый
CrB	144	95-135	Мг/мл	IFCC
CrA	78	73-130	Мг/мл	IFCC
CrE	79	60-105	Мг/мл	IFCC
α ₁	14	1,1-2,9	г/л	IFCC
α ₂ -с-глоб.	10,1	3,3 - 10,4	г/л	иммунофиксация NIMA, "Imubio"

Электрофоретическое исследование белков концентрированной мочи

Альбумин	α ₁	α ₂	β ₁	β ₂	γ
+	+	+	+	+	+

Белок Бено-Дависа					
Зона	Титр	% от β ₂	α ₂ /α ₁	Белок мочи	Уровень
β ₂	+	11,85	1,0	0,24	2,0



Выводы: Моноклональный иммуноглобулин β₂ (18,3 г/л) и белок Бено-Дависа в количестве + и титр 2,07 г/л (11,85% от β₂). Иммунодефицит: По сравнению с исследованием от 17.07.17. - значительный дефицит

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

Частота встречаемости множественной миеломы

- **В США в 2014 году диагностировано 49 600 случаев миеломной болезни**
- **В США от начала 2005 года с этим заболеванием живут около 186 тыс. человек**

Tsakiris DJ et al, 2016

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

Страны	Число пациентов, начавших ЗПТ		% MM
	Total	MM	
Austria <small>Incidence of RRT for ESRD due to MM, by country</small>	17 849	302	1.69
Basque Country (Spain)	2841	20	0.70
Belgium (Dutch speaking)	10 632	170	1.60
Belgium (French speaking)	10 037	157	1.56
Catalonia (Spain)	14 388	155	1.08
Denmark	8793	158	1.80
Finland	7315	73	1.00
Greece	23 480	230	0.98
The Netherlands	25 662	397	1.55
Norway	6531	165	2.53
Scotland (UK)	8603	183	2.13
Sweden	15 599	358	2.30

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

Penfield J., 2016

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

- В настоящее время отсутствуют проспективные многоцентровые исследования, выполненные на большой популяции больных ММ с ПН.
- Существующие рекомендации в основном основаны на опыте отдельных исследователей.

ПРОБЛЕМЫ ПРИ ЗПТ

- Гиперкоагуляция
- Сосудистый доступ
- Выбор ЭКО
- Вакцинация
- Трансплантация почки

Факторы, предрасполагающие к венозным тромбозам

- Множественная миелома
- Особенности пациента
- Применяемые препараты
- Прокоагулянтные изменения во время терапии

Факторы, предрасполагающие к венозным тромбозам

Множественная миелома:

- ✓ гипервязкость,
- ✓ аномалия в 11 хромосоме,
- ✓ циркуляция свободных легких цепей.

Факторы, предрасполагающие к венозным тромбозам

Особенности пациента:

- ✓ Возраст
- ✓ Иммобилизация
- ✓ Параплегия
- ✓ Генетическая предрасположенность к венозным тромбозам
- ✓ Постоянный центральный венозный катетер
- ✓ Инфекции, сахарный диабет, ССЗ

Факторы, предрасполагающие к венозным тромбозам

Применяемые препараты:

- ✓ Леналидомид
- ✓ Высокие дозы дексаметазона
- ✓ Помалидомид
- ✓ Рекомбинантный ЭПО

Факторы, предрасполагающие к венозным тромбозам

Прокоагулянтные изменения во время лечения:

- ✓ повышение концентрации VIII ф и фFV
- ✓ высокий уровень P-selectina
- ✓ высокая концентрация фибриногена
- ✓ повышена активность тканевого фактора
- ✓ гипофибринолиз
- ✓ снижение концентрации протеина S

Профилактика венозных тромбозов

Аспирин

- полная доза (325 мг) ингибирует простагландины и простациклины, доза 81-162 мг ингибирует только простагландины

НМГ

- 40мг эноксапарина 1 раз в сутки (контроль анти- Ха)

Варфарин

- целевое МНО 2,0-3,0

Особенности формирования сосудистого доступа у больных множественной миеломой

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

Постоянный
сосудистый
доступ
целесообразно
формировать в
межкурсовом
периоде

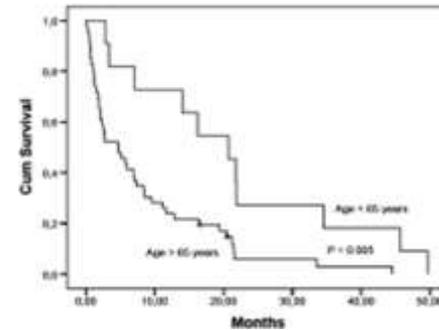
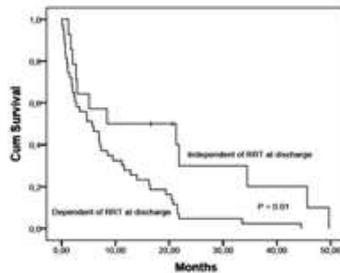
Особенности формирования сосудистого доступа у больных множественной миеломой

- Начало лечения – перманентный катетер
- Первые 7-14 дней после операции – нефракционированный гепарин инфузионно под контролем АЧТВ
- В междиализном периоде – НМГ
- Контроль тромбоцитарного и плазменного гемостаза 1 раз в 14-30 дней после подобранной дозы

Rhu-Epo снижает уровень проопухогенной активности ассоциированных с раком фибробластов при множественной миеломе

- rHuEpo участвует в регуляции ангиогенного ответа при ММ путем прямого воздействия на макрофаги и эндотелиальные клетки, выделенные из костного мозга пациентов с ММ
- rHuEpo ингибирует пролиферативную активность ММ САФ и увеличивает апоптоз ММ САФ

Тяжелая острая травма почек и множественная миелома: оценка прогностических факторов почек и пациентов

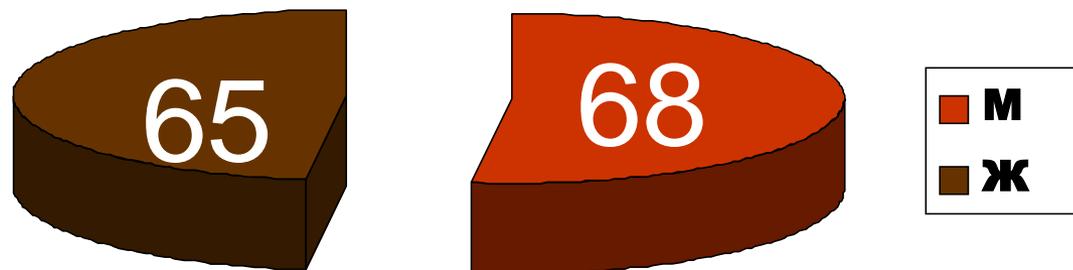


Internal Medicine, 2014 г. 25,
vol.7, p. 652-656

Характеристика больных множественной миеломой

Всего 133 больных

Возраст от 22 до 85 лет



73 больных



33 больных



2 месяца – 5 лет

27 больных



6 – 34 месяца

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

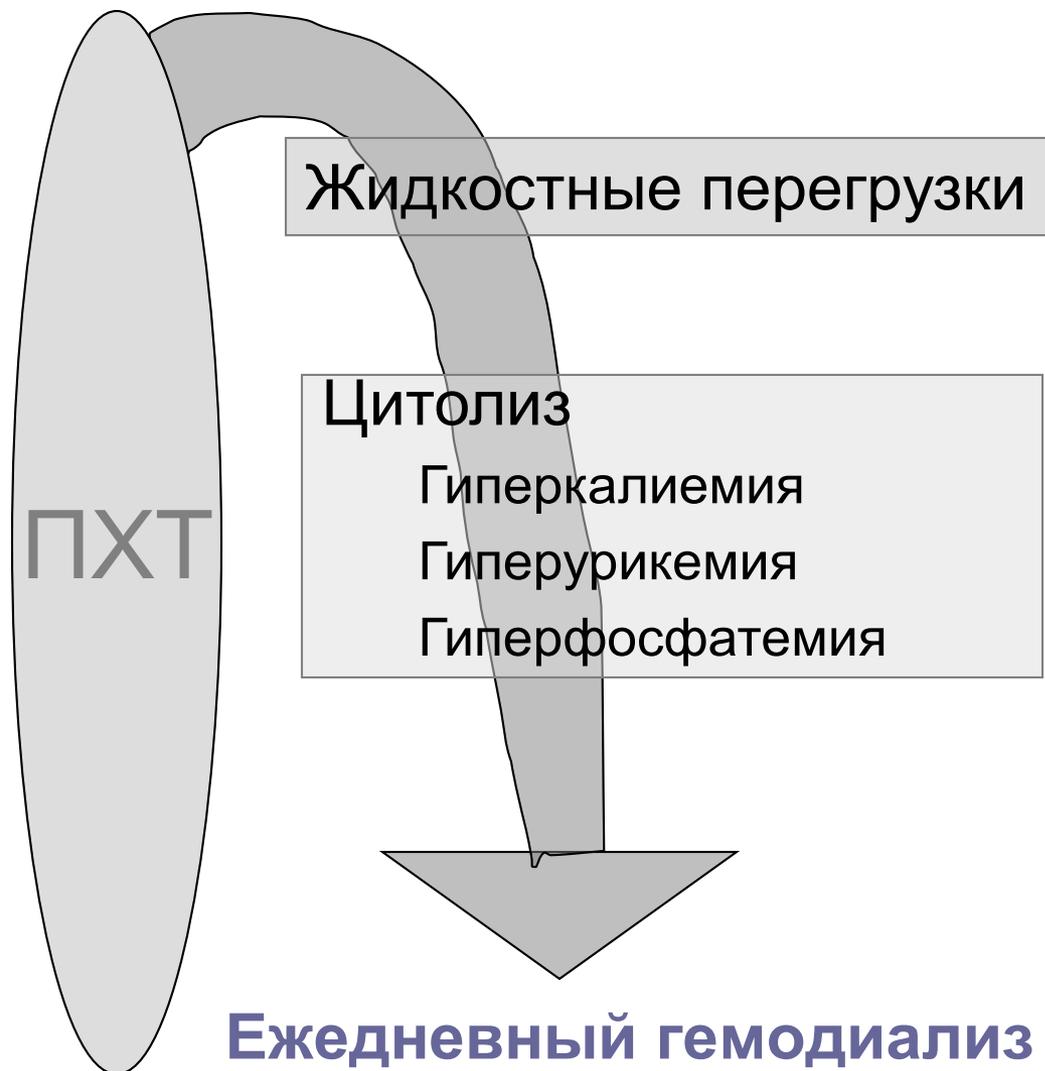
Клинические симптомы усугубляющие тяжесть состояния больных миеломной болезнью



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



Особенности формирования сосудистого доступа у больных множественной миеломой

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

Постоянный
сосудистый
доступ
целесообразно
формировать в
межкурсовом
периоде

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*

Профилактика и лечение осложнений миеломной болезни и уремии

- **Артериальная гипертензия**

Блокаторы кальциевых каналов, нитраты

- **Анемия**

Препараты эритропоэтина 12000 МЕ / неделю ?

- **Нарушение пищеварения**

Пищеварительные ферменты

- **Мышечная дистрофия**

1,5 г/кг/МТ/сут белка

2 500 – 3 000 ккал/сут

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),
- глюкокортикостероиды

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.

Больной Т. 45 лет.

Прогрессирующее похудание на 25 кг за 12 мес.

2007

март

2008

август

ноябрь декабрь

Терминальная стадия ХПН

Хроническая ХПН

ГД



иммуносупрессивные препараты



гемодиализация ГД



ГД VAD



VAD



Трансплантация почки



биопсия

трансплантатэктомия



биопсия

миеломная нефропатия

диагноз ММ
миеломная нефропатия
ОПН

Больной С. 54 г.

Боль в грудном и поясничном отделе позвоночника, ребрах.

С 2000 артериальная гипертензия, макрогематурия.

2007
Октябрь

2008
ноябрь

2009
февраль март апрель май

прогрессирование
хронической ХПН

Хроническая ХПН



Трансплантация почки



трансплантатэктомия

миеломная нефропатия

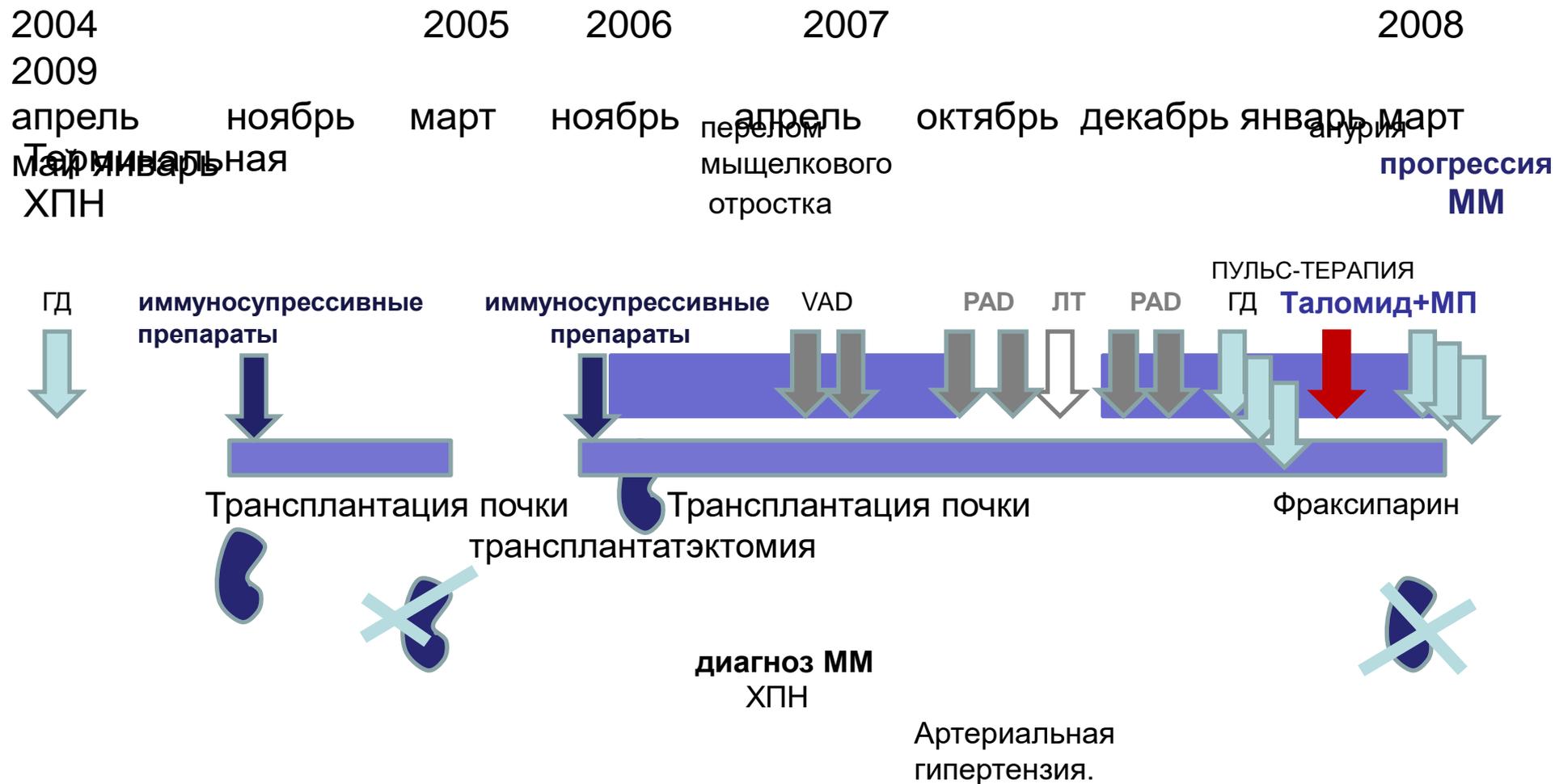
диагноз ММ
двусторонняя
плевропневмония

миеломная нефропатия
ОПН

Больной П. 48 лет.

Боль в поясничном отделе позвоночника, припухлость и боль

В нижнечелюстном суставе.



Больной С. 54 г.

С 1989 страдал гломерулонефритом, терминальная ХПН

1989
2009

1992

1999

2000

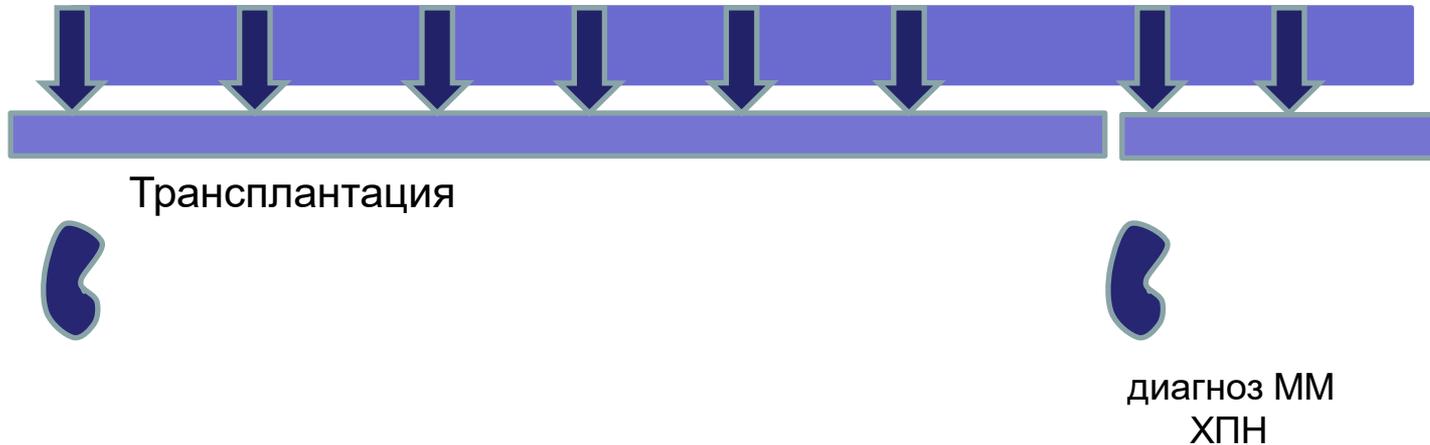
2006

Посттрансплантационный
диабет

тромбоз

тромбоз

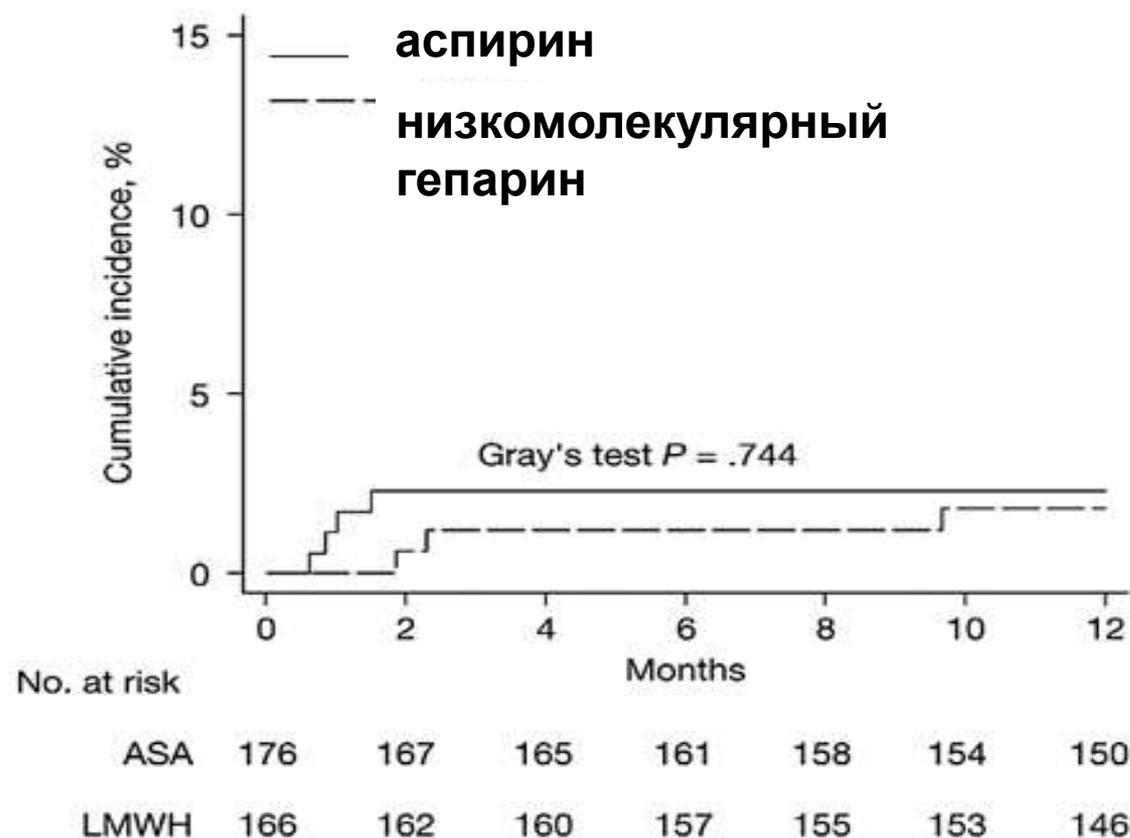
Иммуносупрессия (ЦС А, азатиоприн, преднизолон)

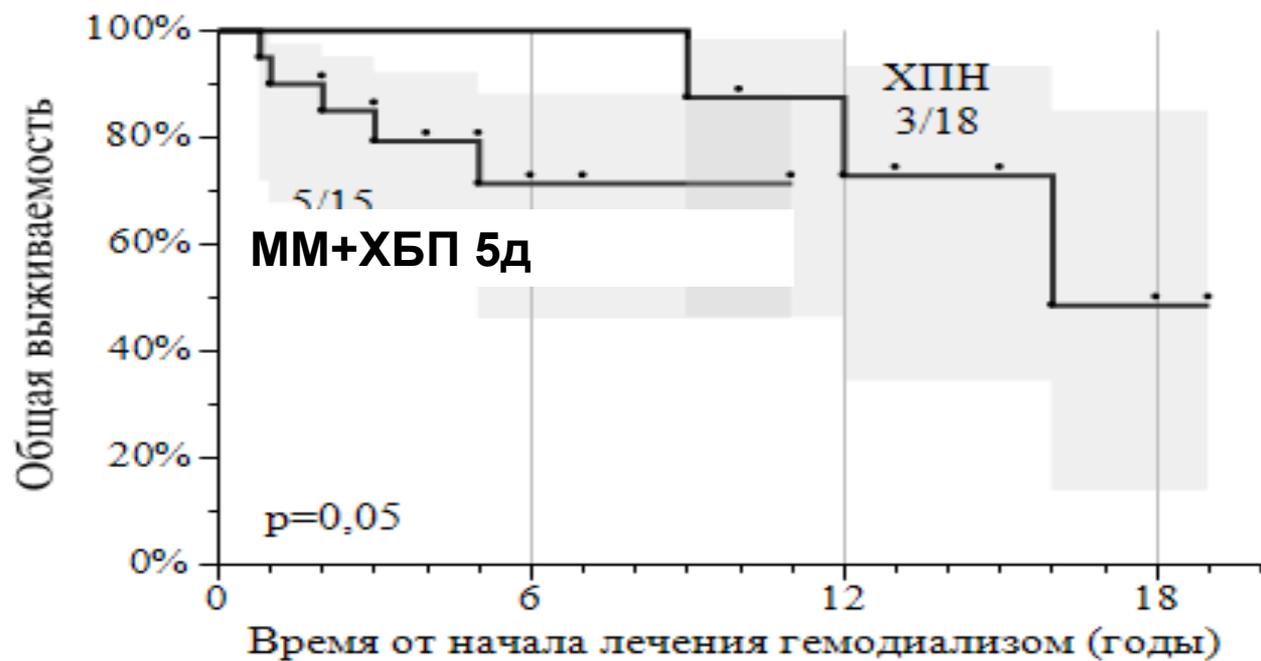


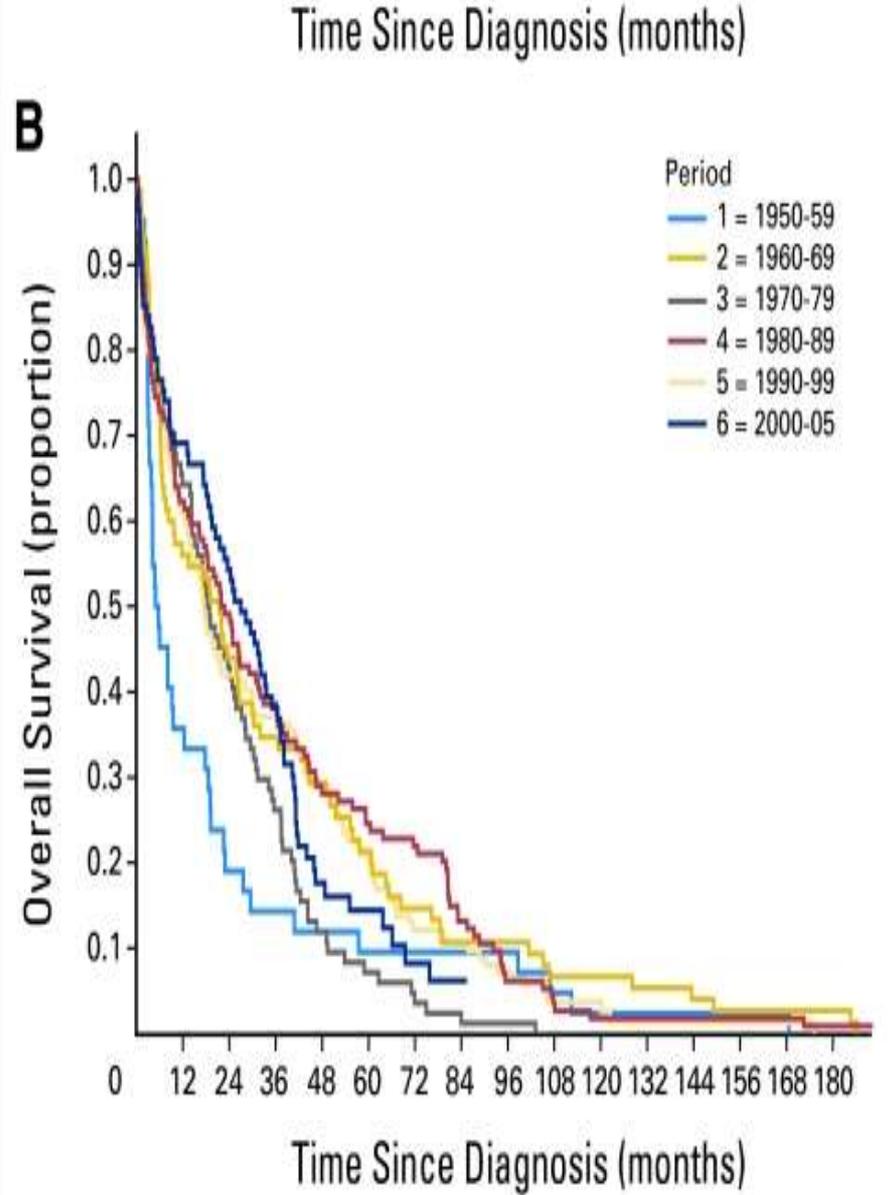
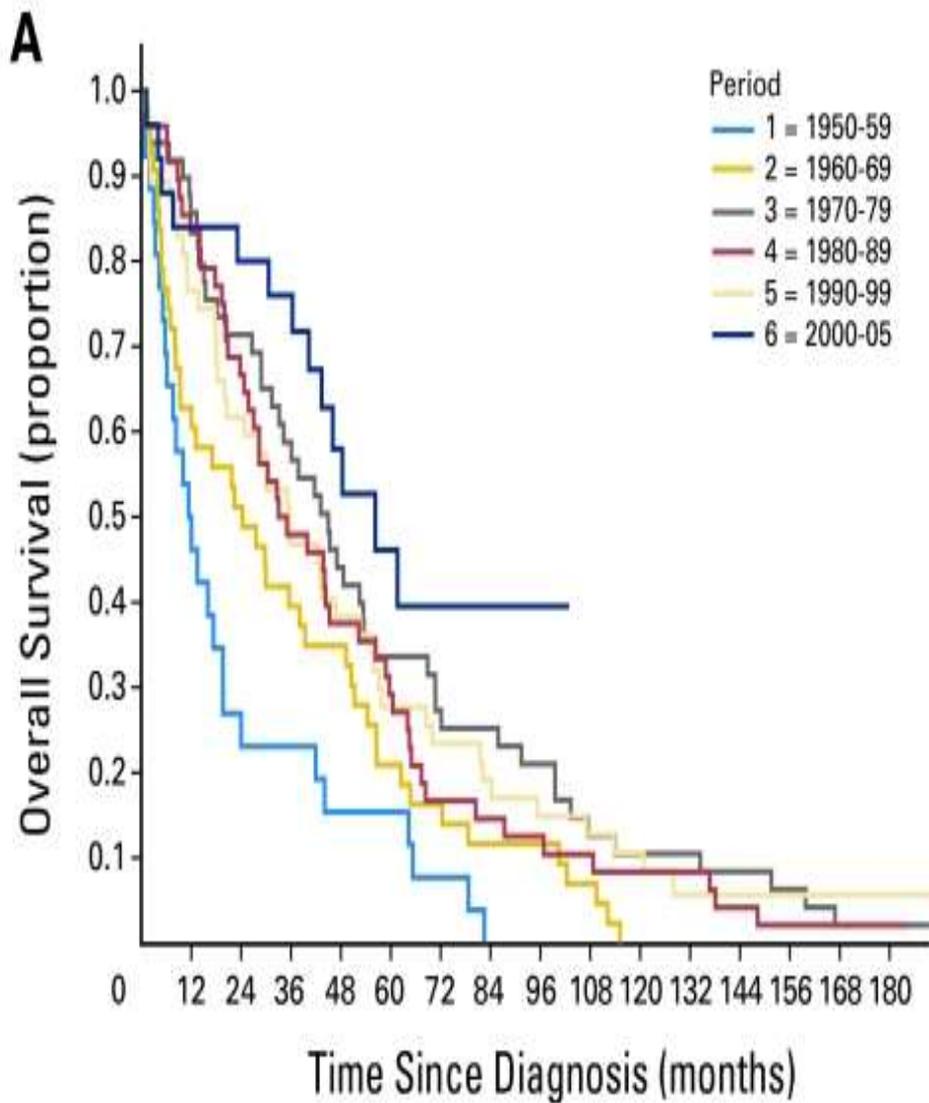


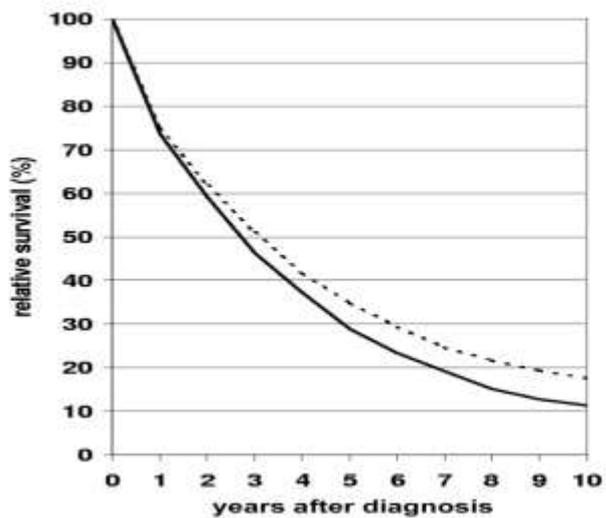
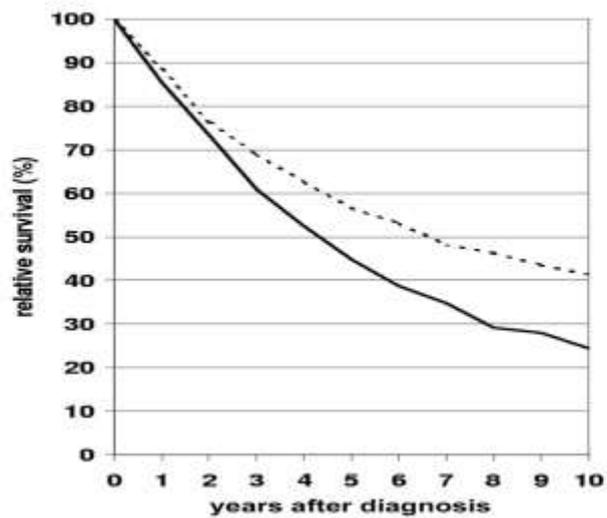
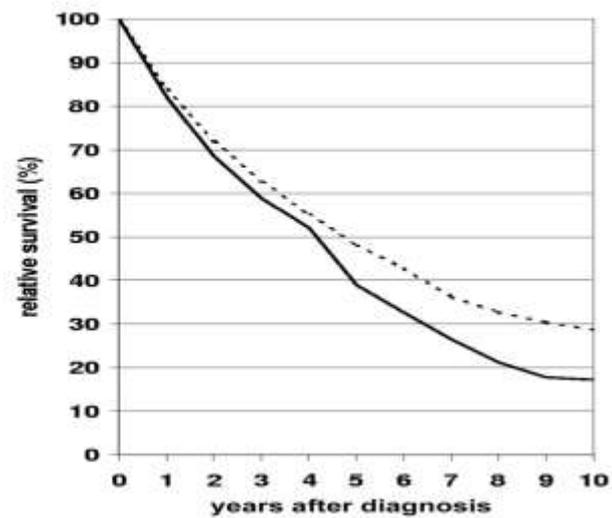
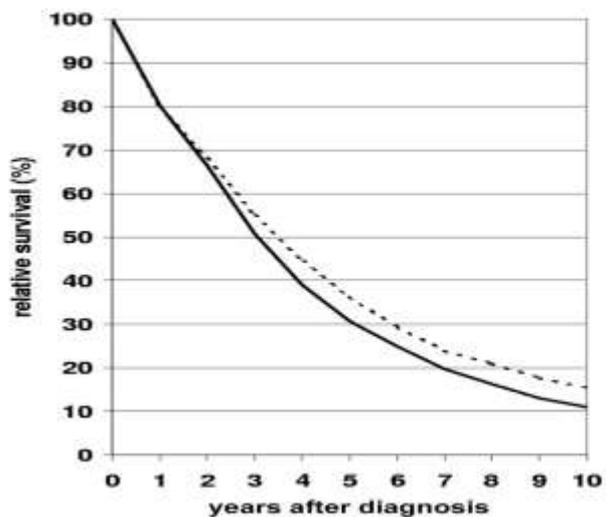
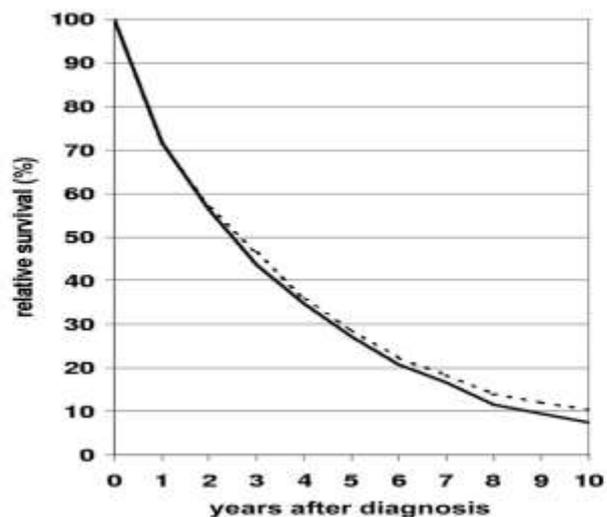
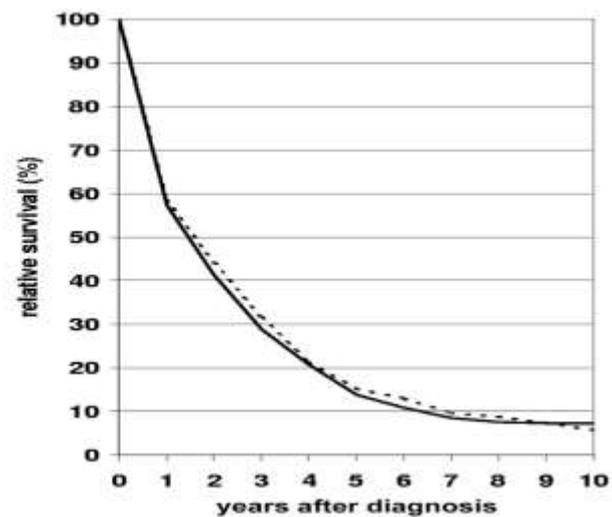
Трансплантация
почки у больных
в развернутой
стадии ММ
является
серьезной
ошибкой

Частота и абсолютная разность риска составной первичной конечной точки в течение первых 6 месяцев наблюдения за аспирином (ASA) по сравнению с низкомолекулярной гепариновой (LMWH) профилактикой



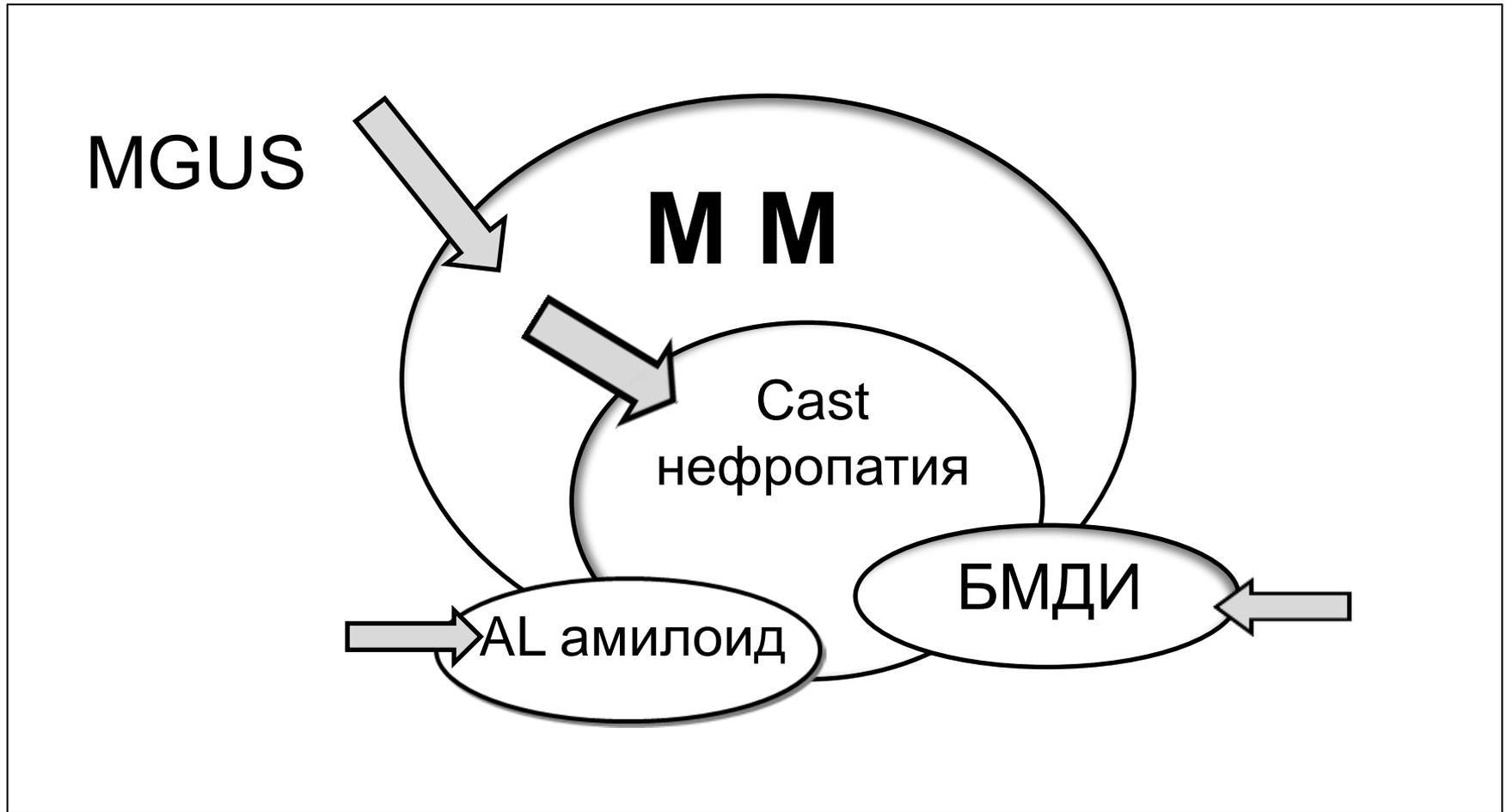




all**15-49****50-59****60-69****70-79****80+**

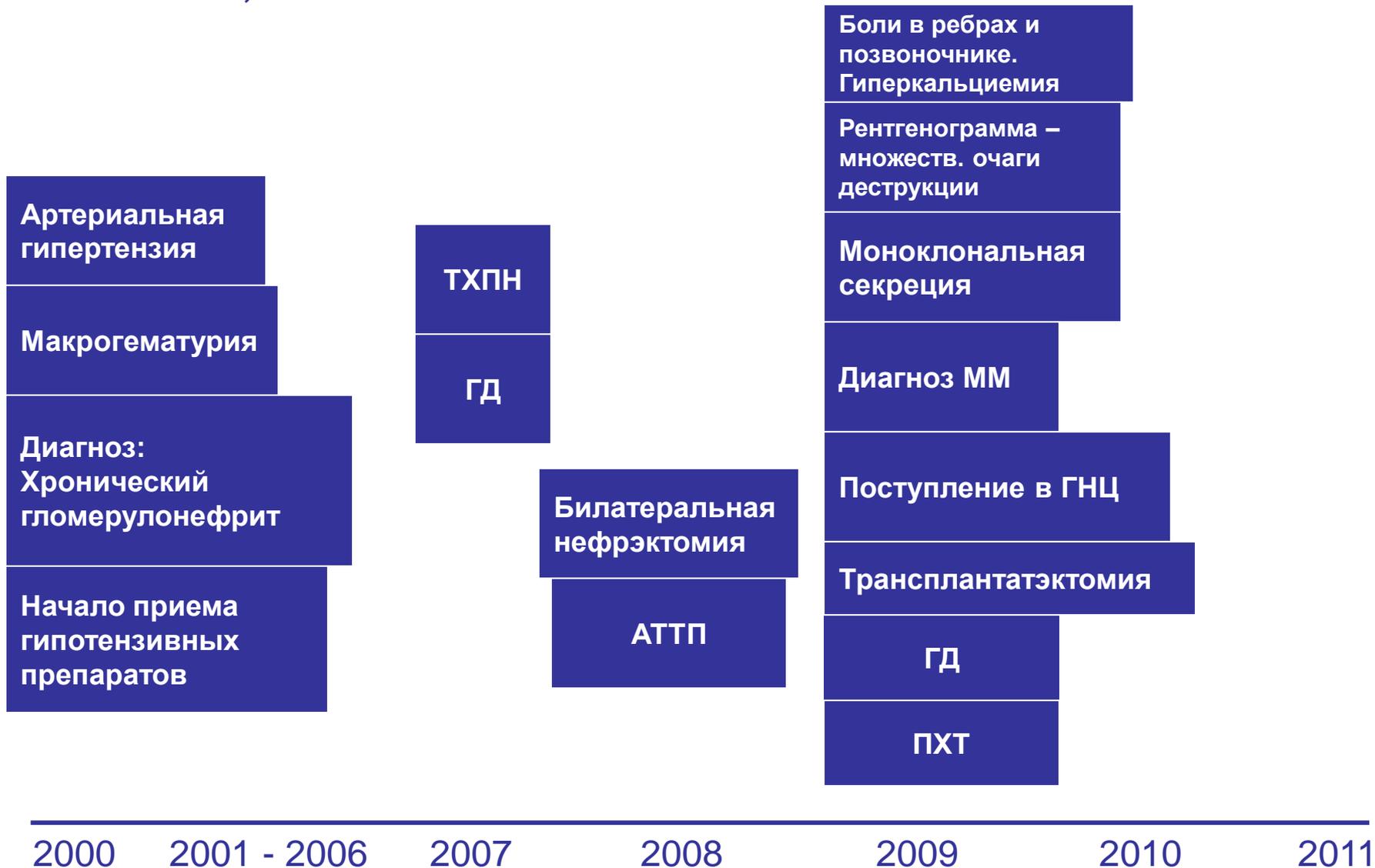
- **50%** больных с впервые выявленной множественной миеломой имеют почечные повреждения;
- **20%** больных – имеют почечную недостаточность;
- **10%** больных – нуждаются в заместительной почечной терапии.

Взаимоотношения между почечной патологией при плазмноклеточных дискразиях



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

Б-ной С., 54 г.



Б-ной П., 48 л.



Б-ной Т., 45 л.



