

## МЕХАНИЗМЫ ПРОГРЕССИРОВАНИЯ ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ ПОЧЕК ПРИ МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМЕ

*В.Н. Лесовой, Н.М. Андоньева, М.А. Грушка, Е.А. Гуц, М.Я. Дубовик, Т.Л. Валковская, А.В. Лесовая*  
КУОЗ «Областной клинический центр урологии и нефрологии им. В. Н. Шаповала»

Миелома является гематологическим злокачественным новообразованием, занимающим около 1% в структуре всех злокачественных поражений.

Основным поражающим фактором при миеломе является избыточная продукция патологически измененных клеток костного мозга с кардинальными особенностями: дисрегуляция перепроизводства моноклональных иммуноглобулинов (парапротеинов или М-протеинов) и связанных легких цепей (каппа( $\kappa$ ) и лямбда ( $\lambda$ )) с костной дисфункцией, обычно проявляющееся как остеолитическое поражение.

Впервые миеломная болезнь была описана в 1846 г. доктором Генри Бенс-Джонсом, который дал ей определение “mollities ossium”, т.е. остеомалации.

Впоследствии исследователями миеломы были Korngold и Lapini, по начальным буквам фамилий который названы два основных патологических домена сывороточных парапротеинов– каппа ( $\kappa$ ) и лямбда ( $\lambda$ ).

Избыточное образование и фильтрация легких цепей превышает проксимальную тубулярную реабсорбцию и как результатом этого является выявление легких цепей с мочой.

Почечное повреждение главным образом обусловлено легкими цепями парапротеинов, потому что в отличие от иммуноглобулинов, легкие цепи парапротеинов свободно фильтруются через базальную мембрану и поглощаются в проксимальных канальцах.

В норме, только малое количество ЛС фильтруются и реабсорбируются в канальцах, но при миеломе количество ЛС может вырастать до очень высоких значений, что превышает способность и функцию клеток тубулярного эпителия к реабсорбции и инициирует тубулярное поражение.

Проходя через дистальные канальцы, ЛС могут образовывать нерастворимые комплексы с уромодулином (белком Тамма-Хорсфала). Эти комплексы вызывают обструкцию канальцев, «разрывают» базальную мембрану тубулярного эпителия и инициируют воспалительный процесс.

Не все легкие цепи токсичны, большие количества парапротеинов выделяются пациентами с острым почечным повреждением.

Специфические молекулярные варианты легких цепей вызывают специфические типы клеточного повреждения, такие как миеломная нефропатия и амилоидоз.

Международная рабочая группа по миеломе и диагностические критерии клиники Мауо определяют следующие диагностические критерии миеломы:

- определение моноклональных протеинов в крови или моче;
- превышение костномозговых плазматических клеток свыше 10% при биопсии костного мозга;
- тяжелые повреждения органов необъяснимые другой патологией (гиперкальциемия, почечная недостаточность, анемия, разрушение костной ткани).

Чаще всего при миеломе иммуноглобулины представлены классом IgGc последующим распадом в IgA и IgD. У некоторых пациентов обнаруживают только компоненты легких цепей.

Миелома может подозреваться когда пациент имеет цитопению (анемию, тромбоцитопению или панцитопению) как результат инвазии плазматических клеток имея относительно сохраненный альбуминсвязанный кальций и иммунопарез (потому что уровень иммуноглобулинов всех классов снижен).

Около половины пациентов имеют биохимические свидетельства почечного повреждения, и примерно у 10% пациентов развивается тяжелая почечная недостаточность, требующая ургентного диализа. Почечная недостаточность чаще всего развивается у пациентов с IgD положительной или ЛСмиеломой. Пациенты с миеломой наиболее часто имеют признаки и симптомы почечной недостаточности, анемию, боли в костях не проходящие после назначения обычных анальгетиков.

Классически гиперкальциемия связана с разрушением костной ткани, обусловленной избыточной пролиферацией плазматических клеток и высвобождением кальция, вызывающее снижение объема почечной нагрузки и вазоконстрикцию у около 15% пациентов с этим диагнозом. НПВС, назначаемые

при болях в костях и внутривенное введение рентгенконтрастных веществ, применяемых при диагностических исследованиях также резко снижают гломерулярную фильтрацию и ассоциируются с острым почечным повреждением, которое иногда необратимо. Сепсис, являющийся результатом химиотерапии снижающей уровень иммуноглобулинов, также ассоциируется с острым почечным повреждением.

Пациенты с миеломой особенно уязвимы к факторам, которые вызывают снижение объема почечной перфузии или внезапное снижение гломерулярной фильтрации. Это происходит потому, что эти изменения уменьшают канальцевый поток и увеличивают повреждающее действие парапротеинов легких цепей.

Анализ мочи является важным методом диагностики, но следует помнить, что парапротеины, характерные для миеломы, достоверно обнаруживаются с помощью электрофореза мочи.

Диагноз миеломы с поражением почек в настоящее время быстро и достоверно может быть установлен путем определения сывороточных свободных легких цепей (sFLC). Определение в сыворотке крови свободных протеинов путем нефелометрии есть быстрый (в течении часов) и чувствительный (определяется от 1 до 3 мг/л) метод диагностики. Эти методы используются для диагностики пациентов с миеломой, амилоидозом и другими болезнями накопления иммуноглобулинов.

Электрофорез сывороточных белков путем разделения на агаросодержащем геле может определить все иммуноглобулины в пределах от 1 до 5 гр. на д/л, но только определение легких цепей у пациентов с подозрением на миелому является количественным. Сывороточный иммунофиксирующий электрофорез есть примерно в 10 раз более чувствительным для определения иммуноглобулинов и парапротеинов легких цепей, но он не является количественным. Иммунофиксирующий электрофорез мочи требует концентрирования образцов для определения свободных легких цепей и может определить низкое их количество, но остается менее чувствительным, чем sFLC метод, потому что легкие цепи в сыворотке появляются раньше чем в моче.

Биопсия костного мозга обычно выполняется для подтверждения поражения последнего плазматическими клетками и определения клональности. Биопсия костного мозга показывает замещение нормальных клеток на плазматические тотально или очагово, зрелые клетки костного мозга имеют эксцентричное ядро с особым расположением хроматина и выраженной цитоплазмой, а незрелые формы плеоморфны с нарушенным строением клеток.

Часто миелома впервые диагностируется путем нефробиопсии, которая предшествует исследованию протеинов. В этой ситуации показана стерильная пункция для определения диагностических и лечебных мер, которые требуются для прогнозирования химиотерапии и определения возможности назначения специфических препаратов.

Пациентам с миеломой, доказанной стерильной пункцией, и ОПП, которые не дают быстрого ответа на терапию и коррекцию осложнений, назначается нефробиопсия для определения причины почечной недостаточности. Тип и стадия поражения (особенно степень тубулярного фиброза) может влиять на выбор химиотерапии и дополнительного лечения, такого как highcut-off диализ или плазмаферез.

Миеломная нефропатия является ургентной ситуацией и требует немедленной диагностики и ранней терапии для предупреждения необратимой почечной недостаточности.

Когда диагноз установлен, существуют два стратегических направления лечения. Первый состоит в устранении всех возможных осложняющих факторов (т.е. сепсиса, НПВС, гиперкальциемии) и увеличения тубулярного тока мочи для обратного развития или предупреждения олигурии. Токсичность легких цепей в канальцах частично зависит от их концентрации и увеличение скорости тубулярного потока снижает это. Восполнение объемов фильтрующимися растворами (или содой, если присутствует ацидоз) и поддержание высокого (идеально 3 л) диуреза с адекватным питьевым режимом. Обратное развитие гиперкальциемии достигается увеличением объема инфузии и бисфосфанатами. Применение фуросемида может ухудшить формирование цилиндров и индуцировать истощение обмена и должно быть использовано с осторожностью.

Второй частью стратегии лечения миеломной нефропатии есть раннее применение химиотерапии для снижения нагрузки легкими цепями. Дексаметазон, который индуцирует апоптоз плазматических клеток, может немедленно назначаться для быстрого снижения уровня парапротеинов легких цепей, пока

дополнительные химиотерапевтические препараты будут применены. Для уверенного снижения патологических иммуноглобулинов используется плазмаферез.

Около 10% пациентов с впервые диагностированной миеломой требуют гемодиализа в результате ОПП. Чаще всего ГД осуществляется при помощи подключичных катетеров. Только 15% из пациентов, требующих диализа, восстанавливают почечную функцию и летальность в этой группе остается высокой.

Эффект от терапии зависит от адекватного сочетания аппаратного лечения и химиотерапии. Сепсис остается определенным риском, поэтому для его предупреждения применяется раннее формирование артериовенозной фистулы и применение антибиотиков.

Использование НСОмембран для гемодиализа в сочетании с химиотерапией бортезомибом улучшает восстановление почечных функций до 70%.

## **ВЗАИМОСВЯЗЬ КАРДИОВАСКУЛЯРНОЙ ПАТОЛОГИИ С КАЧЕСТВОМ ЖИЗНИ ПАЦИЕНТОВ НА ПЕРИТОНЕАЛЬНОМ ДИАЛИЗЕ**

*В.Н. Лесовой, Н.М. Андоньева, Е.А. Гуц, М.Я. Дубовик, М.А. Грушка, А.В. Лесовая*

*Харьковский национальный медицинский университет*

*КУОЗ «Областной клинический центр урологии и нефрологии им. В. Н. Шаповала»*

С совершенствованием тактики лечения и технологии проведения диализа выживаемость пациентов на заместительной почечной терапии (ЗПТ) перестала быть единственным критерием результата лечения. Важное значение приобрело качество жизни (КЖ) больных. С 1995 г. во Франции функционирует международная некоммерческая организация, изучающая КЖ — MAPI ResearchInstitute, основной координатор всех исследований в области КЖ. Этот институт ежегодно проводит конгрессы Международного общества по исследованию КЖ (International Society of Quality of Life Research — ISOQOL), претворяя в жизнь тезис о том, что целью любого лечения является приближение КЖ больных к уровню КЖ практически здоровых людей. По определению ВОЗ КЖ - это восприятие индивидами их положения в жизни в контексте культуры и системе ценностей, в которых они живут, в соответствии с целями, ожиданиями, нормами и заботами. КЖ характеризует то, каким образом физическое, социальное и эмоциональное благополучие больного изменяется под влиянием заболевания и (или) его лечения[2;15]. Особенно это проявляется в ситуации сложного лечения, которое необходимо при таком тяжёлом соматическом заболевании, как хроническая почечная недостаточность (ХПН), протекающая с множеством коморбидных заболеваний. К последним, в том числе, относится ишемическая болезнь сердца (ИБС) -наиболеераспространённаякардиальнаяпатология у пациентов на ПД, возникающая в результате взаимодействия неблагоприятных гемодинамических, метаболических, воспалительных, эндокринных и нейрорегуляторных факторов, повреждающих как миокард (за счет ремоделирования левого желудочка), так и коронарные артерии, сердечные клапаны, вследствие их атеросклеротической кальцификации и дисфункции вегетативной нервной системы сердца. ХПН оказывает патогенное влияние не только на соматическое состояние больных, но и разрушает их социальные взаимодействия, делая больных более изолированными от окружающих, вызывая депрессивные состояния. Пациенты, получающие терапию перитонеальным диализом (ПД), сохраняют также зависимость от процедуры диализа, регламентации диеты, потребления жидкости, приема медикаментов, страдают от потери работы и свободы передвижения, возникновения половой дисфункции [3;7]. Дополнительными стрессами, связанными с особенностями лечения, являются хирургическая установка постоянного перитонеального катетера, пожизненная зависимость от заметного для окружающих людей перитонеального катетера и конфигурации живота, связанной с наличием в брюшной полости 2,0-2,5л жидкости. Всё это, в свою очередь, неблагоприятным образом отражается на качестве жизни пациентов. Наличие проблем интеграции в обычную жизнь таких пациентов не вызывает сомнений, однако конкретизация и детальная оценка этих вопросов не проводилась. С появлением «Краткого опросника статуса здоровья SF-36» появилась возможность проводить оценку уровня показателей КЖ на систематической основе в соответствии с едиными международными правилами[4;9]. Существует ряд зарубежных публикаций, посвященных проблемам КЖ больных на диализе: Gokal R. (2001), Diaz-Vuho J. A. (2009), Juergensen P. H. (2011), Wasserfallen J.-B. (2011), Васильева И. А. (2011), Земченков