Добрый день, уважаемые коллеги! Тема нашего доклада сегодня несколько не вписывается в тематику секции. Тем не менее, на наш взгляд, результаты исследования, которые мы Вам представим, отражающие возможности и эффекты детоксикационного воздействия СПФ, будут полезны в определении роли и места этого метода при планировании программ экстракорпорального лечения у больных другими нозологическими формами заболеваний, в том числе и при критических состояниях.

Несколько слов о проблеме.

МНОЖЕСТВЕННАЯ МИЕЛОМА – ЗЛОКАЧЕСТВЕННОЕ ЛИМФОПРОЛИФЕРАТИВНОЕ ЗАБОЛЕВАНИЕ (ПЕРИФЕРИЧЕСКАЯ В-КЛЕТОЧНАЯ ЛИМФОИДНАЯ ОПУХОЛЬ)

Множественная миелома – характеризуется неконтролируемой пролифирацией клональных клеток, обусловленных хромосомными нарушениями и патологическими изменениями стромального микроокружения и присутствием моноклонального протеина в крови и/или моче.

1. **ММ является 2-м по распространенности опухолевым заболеванием крови.**

2. **Заболеваемость в России и в Европе составляет 3-4 случая на 100 тыс. населения.**

3. **Средний возраст - от 60 до 70 лет, но в последние годы участились случаи заболеваемости в возрасте от 17 до 30 лет.**

Поражение почек — наиболее частое висцеральное осложнение, сопровождающее течение ММ. Нарушение функции почек усложняет терапию и сокращает продолжительность жизни. Т.О. целью лечения больных ММ и почечной недостаточностью является достижение как гематологического, так и почечного ответа. Это определяет необходимость междиспицилинарного подхода к лечению данной категории больных, включая не только гематологов, но и специалистов, занимающихся ЭКГ.

Почечная недостаточность разной степени выраженности наблюдается уже к моменту установления диагноза почти у 50% больных.. При этом в 10% случаев больные нуждаются в проведении диализного лечения. У 25% почечная недостаточность развивается на фоне специфического лечения при рецидивирующем и рефрактерном течении заболевания. Почечная недостаточность занимает второе место среди причин смерти при ММ. Медиана выживаемости больных при диализзависимой почечной недостаточности составляет чуть более 10 месяцев. Причины ПН при ММ разнообразны. Но основным фактором развития является гиперпродукция легких цепей иммуноглобулинов – cast-нефропатия.

Реабсорбция легких цепей иммуноглобулинов приводит к повреждению эпителия канальцев и нарушению их функции.
Преципитация СЛЦ с белком Тамма-Хорсфалла в дистальных отделах почечных канальцев способствует развитию интерстициального воспаления, образованию цилиндров внутри канальцев с последующей их обструкцией,
тубулорексису,
нефросклерозу и формированию ХПН

Учитывая патофизиологические механизмы развития почечной недостаточности при ММ в последние годы уделяют большое внимание применению в комплексе специфического лечения экстракорпоральных методов, позволяющих активно элиминировать легкие цепи иммуноглобулинов.

Так по данным ряда авторов, при диализзависимой ПН проведение ЗПТ с использованием диализаторов с высокопроницаемыми мембранами, позволяющими элиминировать вещества с пороговой молекулярной массой до 50 000 кДа, обеспечивает быстрое снижение или удаление СЛЦ Ig из системного кровотока, что способствует предотвращению необратимой почечной недостаточности и предоставляет возможность проведения адекватной противоопухолевой терапии.

Авторы высказывают мнение о целесообразности экстракорпорального удаления из кровотока избытка СЛЦ вне зависимости от наличия и стадии почечной дисфункции.

В течении многих лет в мире и нашей стране исследовали возможности традиционного ПО при лечении ММ а ранних, додиализных стадиях ПН. Это закономерно, поскольку ПЛАЗМАФЕРЕЗ обладает наибольший потенциал экстракорпорального выведения всех типов токсических субстанций, в том числе, связанных с белками. Тем не менее традиционный ПО обладает рядом ограничений терапевтического воздействия. Оно ограничено *1* ОЦП (5% массы тела), т.е. обеспечивает элиминацию эндогенных токсических субстанций преимущественно и кровеносного русла, тогда как
Для СЛЦ иммуноглобулинов характерен большой объем распределения в жидкостных средах организма и в кровеносном русле их концентрация не превышает 25%. Следовательно это требует многократного проведения аферезного лечения, 6-8 процедур, что в свою очередь ведет к депротеинезации, потери альбуминовой фракции белка, факторов свертывания,иммунных компонентов плазмы и т.д. В конечном этоге эффективность традиционного ПО с позиций нефропротективного воздействия у больных ММ в насстоящее время не подтверждена.

- В последние годы в клиническую практику все шире внедряются новые плазмотехнологии, в частности СПФ с использованием плазмосепараторов Эваклио. Размер пор мембраны «*EVACLIO*» - между размером пор диализаторов и обычных плазмофильтров (в 3--6 раз > диаметра пор гемофильтров и в 10 раз < размера пор плазмофильтров)
- - Возможность удалять весь спектр токсических метаболитов вплоть до молекул альбумина. - - - Практически нет потерь высокомолекулярных компонентов плазмы крови. Позволяет увеличить объем до 10 л за процедуру, что существенно повышает детоксикационный эффект при минимизации
- потери белка и упрощение состава плазмозамещающих растворов.

Таким образом, с учетом того факта, что развитие диализзависимой почечной недостаточности у больных ММ является «медицинской катастрофой» (Бирюкова Л.С., 2014), для предупреждения ее развития у больных секретирующей ММ представляется перспективным применение в комплексе специфического лечения селективной плазмообмена ПН с использованием плазмосепараторов с высокопроницаемой мембраной

Мы провели исследование эффективности СПФ у больных ММ. Перед исследованием были поставлены задачи

– Изучить непосредственные результаты детоксикационного и нефропротективного воздействия СПФ
– Оценить клиническую эффективность применения в комплексе сопроводительного лечения секретирующей ММ селективной ПФ

Обследовали 47 первичных больных секретирующей ММ. Все больные случайным образом были разделены на основную и контрольную группу. СПФ применяли у 25 больных, которые составили основную группу. В контрольную вошли 22 человека без его применения.

Все больные получали одинаковую схему противоопухолевой лекарственной терапии.

Группы больных по возрасту, полу, наличию сопутствующих соматических заболеваний, стадии онкологического процесса были однородны.

Для оценки непосредственного детоксикационного и нефропротективного воздействия селективной ПФ изучали содержание в крови специфических маркеров ММ, Функциональное состояние молекулы альбумина, концентрацию в крови и моче маркеров почечного повреждения.

Исследования проводили до начала лечения и СПФ, через 30 минут и 24 часа после завершения экстракорпоральной детоксикации.

Также изучали содержание эндогенных токсических субстанций в эксфузированном плазмофильтрате.

Дополнительно до и через 24 часа после СПФ методами клиновидной и краевой дегидратации исследовали морфологическую картину твердотельных образцов плазмы крови.

Методика СПФ

Результаты исследования показали, что дебют секретирующей ММ характеризуется развитием эндогенной интоксикации, обусловленной, прежде всего, патогенетическими механизмами формирования злокачественного процесса. Выявили высокое содержание в крови парапротеина, СЛЦ иммуноглобулинов k и λ., а также одного из значимых маркёров активности процесса при лимфоидных опухолях - β_2-микроглобулина. Его концентрации напрямую связаны с массой опухоли и активностью процесса. На нашем исследовании наиболее высокие его концентрации в крови выявили у больных с 3 стадией и при клинически значимой ПН.

- До начала лечения на фоне интенсивной продукции патологических белков наблюдали сниженную общую и эффективную концентрацию альбумина,
- а также существенно нарушенную связывающую способность, характеризующую фукнциональные детоксикационные свойства молекулы альбумина.

До начала СПФ морфологическая картина твердотельных фаций сыворотки крови характеризовалась доминированием патологических морфотипов фаций - иррадиальной, циркулярной, «двойная фация».

- **А также обилием локальных морфологических маркеров патологических процессов - иммунно-воспалительного, ишемического характера, эндогенной интоксикации, коррелятами парапротеина.**

В исходе у 47% больных регистрировали клинические признаки почечной дисфункции.

В целях объективной оценки функционального состояния почек до начала лечения мы провели анализ содержания основных биомаркеров почечного повреждения в крови и моче, поскольку именно биоомаркеры *почечного повреждения являются «свидетелями» патологического процесса в почках отражают течение этапов его развития*

В результате у всех больных выявили повреждение функциональных структур почек **на уровне клубочков, проксимальных и дистальных отделов канальцев нефрона.** Концентрация цистатина С была выше 1000 нг/мл, а СКФ по сравнению со здоровыми людьми снижена. Регистрировали повышение показателей биомаркеров **структурно-клеточного повреждения почек** – L-FABP крови в 2,2 раза, в моче – в 2,6 раз, КИМ-1 в крови в 4,1 раза, в моче – в 2,5 раза, NGAL в моче почти в 3 раза.

Суммируя изложенное, можно констатировать, что развитие секретирующей множественной миеломы **у всех больных** сопровождалось формированием почечной дисфункции, регистрируемой, в том числе, на **преклинической стадии**.

Результаты исследования отчетливо свидетельствовали об эффективности СПФ в коррекции нарушений, связанных с развитием эндогенной интоксикации. Выявили, что однократное его проведение обеспечивало более чем в 2 раза уменьшение концентрации **СЛЦ Ig** и **β_2-микроглобулина**

Наблюдали повышение связывающей способности альбумина, что можно связать с деблокированием активных центров молекулы альбумина вследствие снижения токсической нагрузки

После завершения детоксикации в твердотельных образцах плазмы крови наблюдали появление физиологических морфотипов фаций, статистически значимое снижение частоты встречаемости патологических морфотипов, а также параспецифических морфологических маркеров воспаления, эндогенной интоксикации, ишемии.

Через 24 часа после СПФ отмечали улучшение показателей функционального состояния почек. Выявили повышение СКФ, уменьшение в 1,3 раза концентрации цистатина С крови, снижение содержания L-FABP и NGAL мочи в 1,3 раза, КИМ-1 крови и мочи. Что характеризовало регресс повреждающего воздействия механизмов острой фазы почечного повреждения и отчетливо свидетельствовало о нефропротективном воздействии СПФ.

Включение в комплекс сопроводительного лечения больных секретирующей множественной миеломой СПФ снижению числа токсических осложнений проводимой лекарственной противоопухолевой терапии.

В основной группе встречаемость анемии была почти в 2 раза реже, а II степени тяжести – в 5 раз меньше, чем в контрольной.
Тромбоцитопения также развивалась намного чаще и в более тяжелой форме при традиционной тактике противоопухолевой терапии.
Более редкой была встречаемость побочных явлений со стороны желудочно-кишечного тракта и неврологических нарушений при применении СПФ – в 24 и 8% случаев против 32 и 27%.

В отличие от контрольной группы в основной группе ни в одном случаи развития почечных нарушений связанных с ХТ не выявили.

У 3 из 12 больных с применением в комплексе лечения селективного плазмообмена после завершения курса химиотерапии отмечали нормализацию показателей креатинина, а в 7 случаях – регресс выраженности почечных нарушений. При стандартном проведении сопроводительной терапии улучшение показателей функционального состояния почек наблюдали только у 5 из 8 больных. Только в контроле на фоне **химиотерапии** регистрировали развитие почечной дисфункции (5 из 22 больных).

Оценка объективного эффекта (полная и частичная ремиссия) после завершения курса лекарственной противоопухолевой терапии показала, что в основной группе больных при включении в комплекс сопроводительного лечения селективного плазмообмена объективный эффект был достигнут у 84% больных. В контрольной группе – 64%, т.е. в 1,2 раза реже.