

Москва, 20 мая 2016

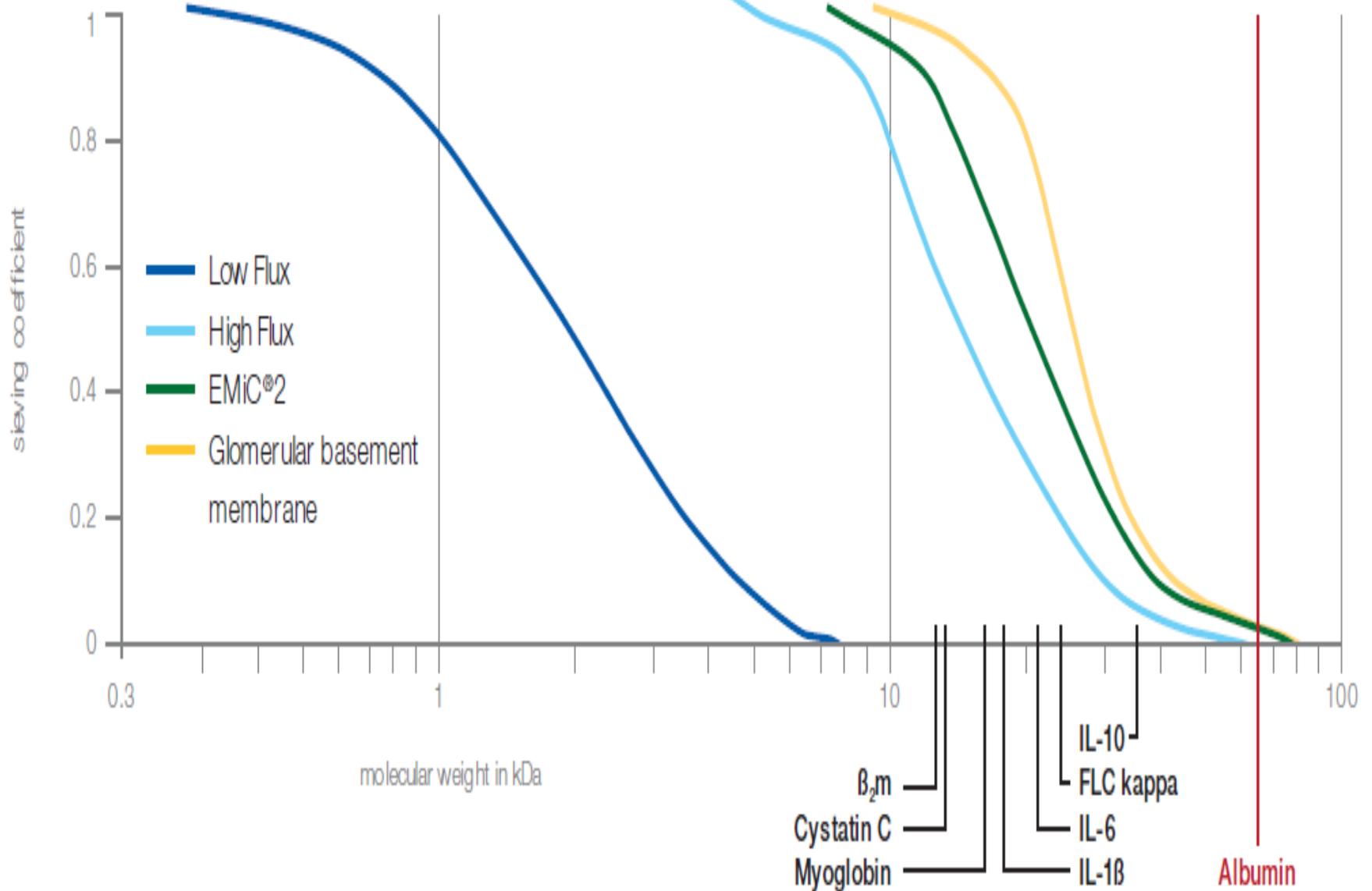
**Современные
технологии
эффективного удаления
среднемолекулярных
веществ в процессе ЭКД**

Громова Е.Г..

**ФГБУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН,
г. Москва**

Что такое среднемолекулярные вещества?

Middle Molecule	Molecular Weight
β 2 microglobulin (β 2m)	12 kDa
Cystatin C	13 kDa
Myoglobin	17 kDa
Interleukin-1 β (IL-1 β)	18 kDa
Interleukin-6 (IL-6)	21 kDa
Ig-free light chain kappa (FLC kappa)	25 kDa
Interleukin-10 (IL-10)	37 kDa



Эффективность удаления СЛЦ (in vitro)

Класс	Произв-ль	Модель	S (m ²)	MM (kD)	Редукция СЛЦ % (к/л)	СЛЦ в УФ % (к/л)
High flux	BBraun	Hi-PeS 18	1,8	10	54/39	17/12
	Asahi	APS-1050	2,1	≈10	71/65	30/18
	Nikkiso	FLX 8GWS	1,8	≈10	68/45	12/11
	Idemsa	200 MHP	2,0	≈10	67/59	21/16
Super Flux	Toray	BK-F 2,1	2,1	20	88/73	0,1/0,2
	Toray	BG 2,1	2,1	20	71/41	0,1/0,1
High cutoff	Gambro	HCO 1100	1,1	45	96/94	62,5/90
	Gambro	Theralite	2,1	45	NA	NA

Ultraflux EMiC 2

Fresenius

Enhanced Middle Molecule Clearance

Эффективное удаление средних молекул

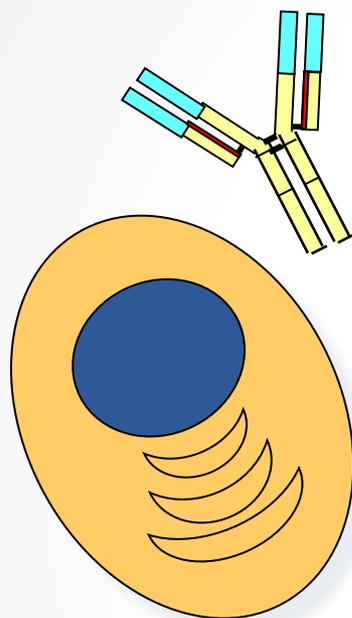


Материал мембраны	Polysulfine®
S	1.8 м ²
Толщина стенки капилляра	35 нм
Внутренний D капилляра	220 нм

Продукция интактного Ig и свободных легких цепей (СЛЦ) плазматическими

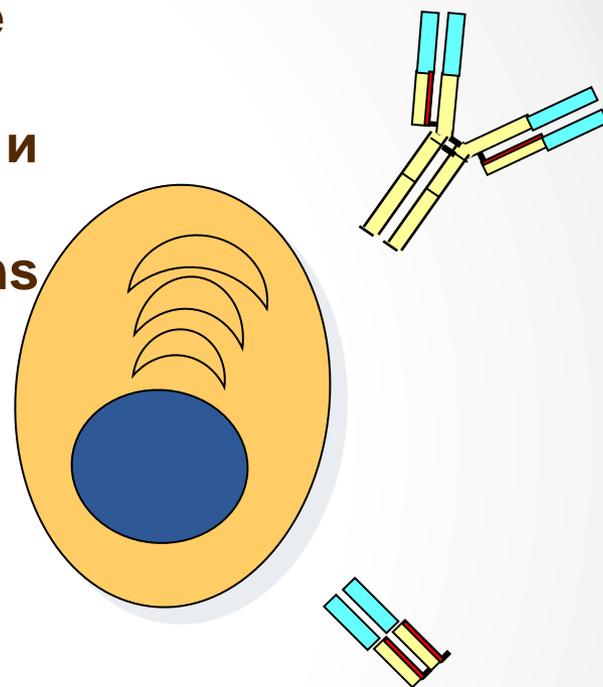
клетками

Плазматические
клетки
продуцируют Ig и
парапротеины
(Free Light Chains
– FLC) - СЛЦ



Каппа (κ)

- Мономерные
- 23.000 D
- 40% выводится почками
- период полужизни 2-3 ч



Лямбда (λ)

- Димерные
- 45.000 D
- 20% выводится почками
- период полужизни 4-6 ч



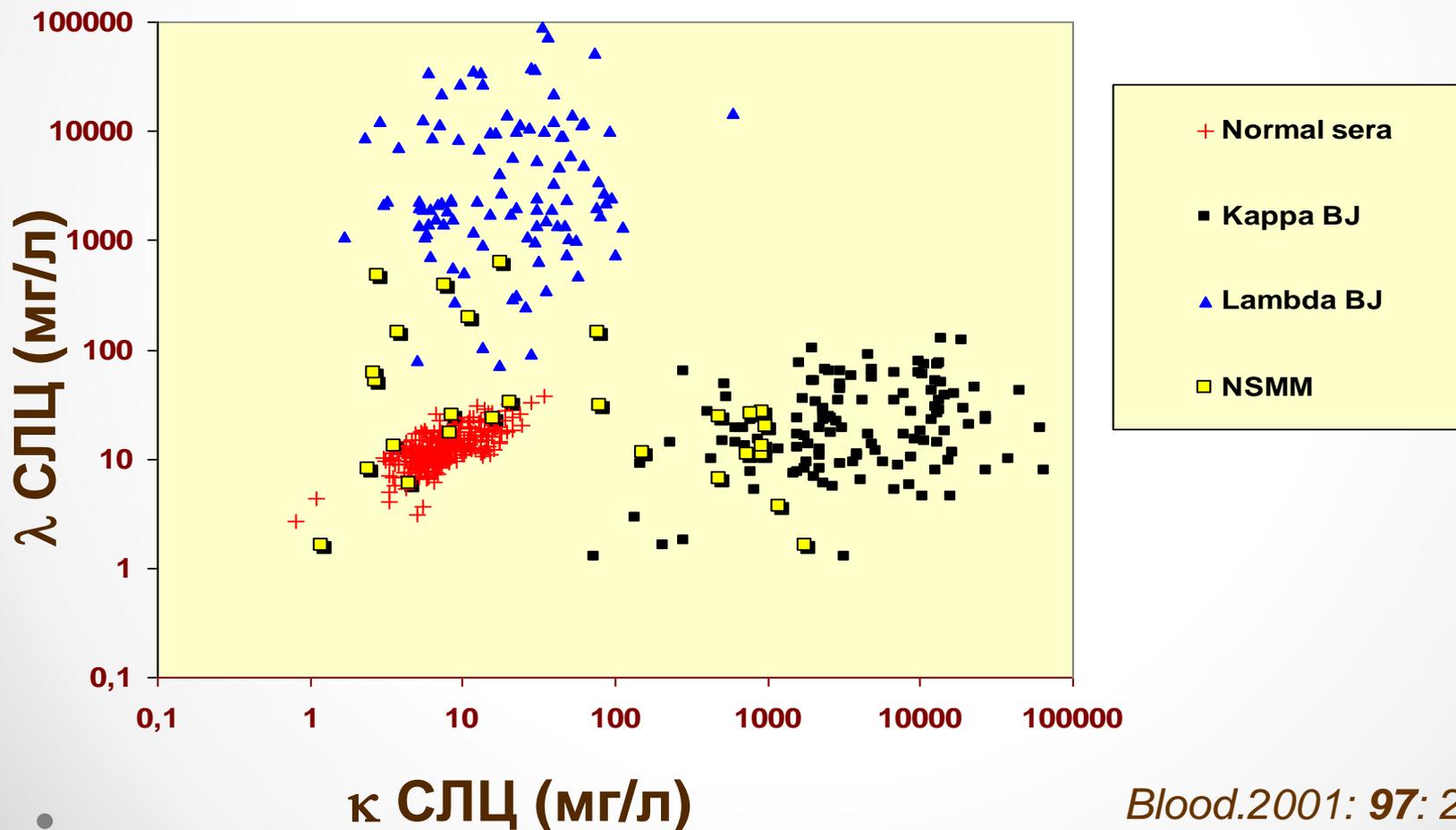
Печёночная недостаточность при отложении СЛЦ Ig при ММ

- Отложение СЛЦ Ig проявляется развитием желтухи и холестаза
- Сопровождается быстрым и часто необратимым развитием ОПН и ОПечН
- Быстро проводит к амилоидозу
- Ассоциировано с плохим прогнозом

- *A.Duran et al. „Liver failure disease caused by light chain deposition associated with multiple myeloma“. Int Med, 2012,51(7):777-786*

Уровни свободных легких цепей при множественной миеломе

96% больных ММ имеют повышенный уровень СЛЦ



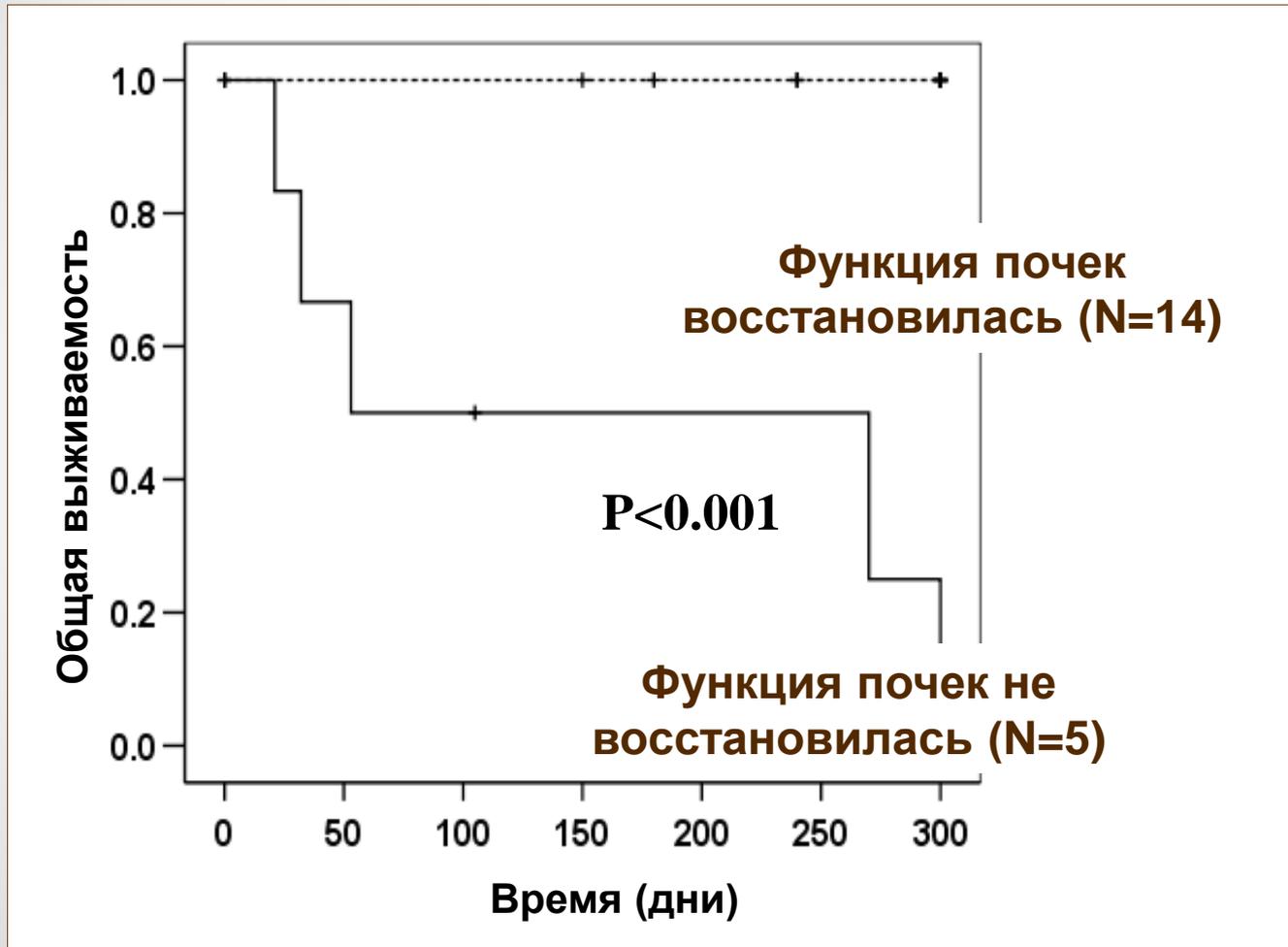
функции почек при cast-нефропатии прямо пропорциональна временному изменению уровня СЛЦ



При снижении
уровня СЛЦ в
сыворотке крови
к 21 дню на 60%
вероятность
восстановления
функции почек
составит 80%

39 больных с cast-нефропатией : Birmingham + Mayo

Выживаемость в зависимости от восстановления функции почек

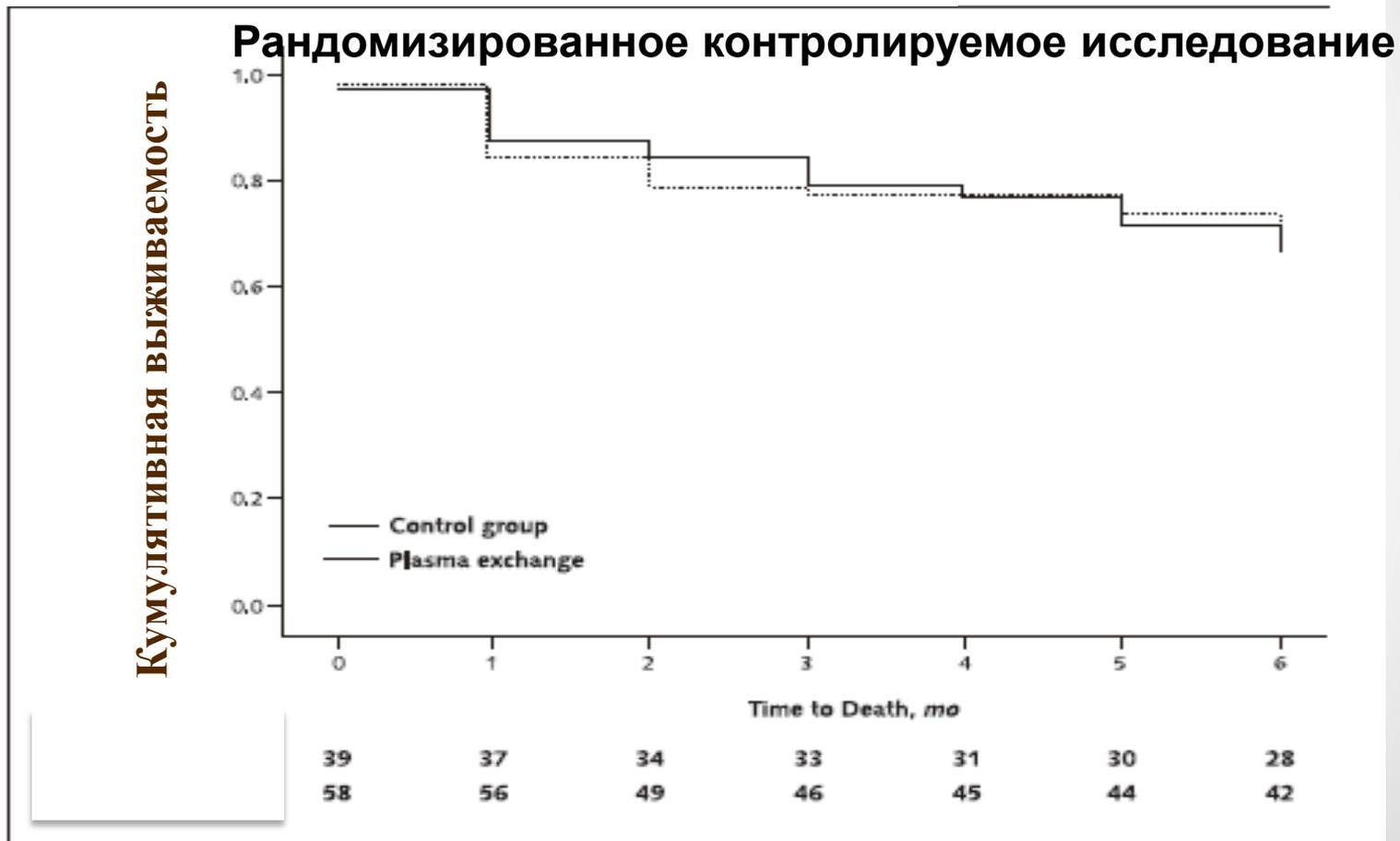


Факторы восстановления функции почек

Степень ПН
Наличие
гиперкальциемии
Количественные
показатели
экскретируемого
белка

Выживаемость больных ММ с ОПН после курса плазмообмена

Анализ выживаемости с помощью метода Каплана-Мейера

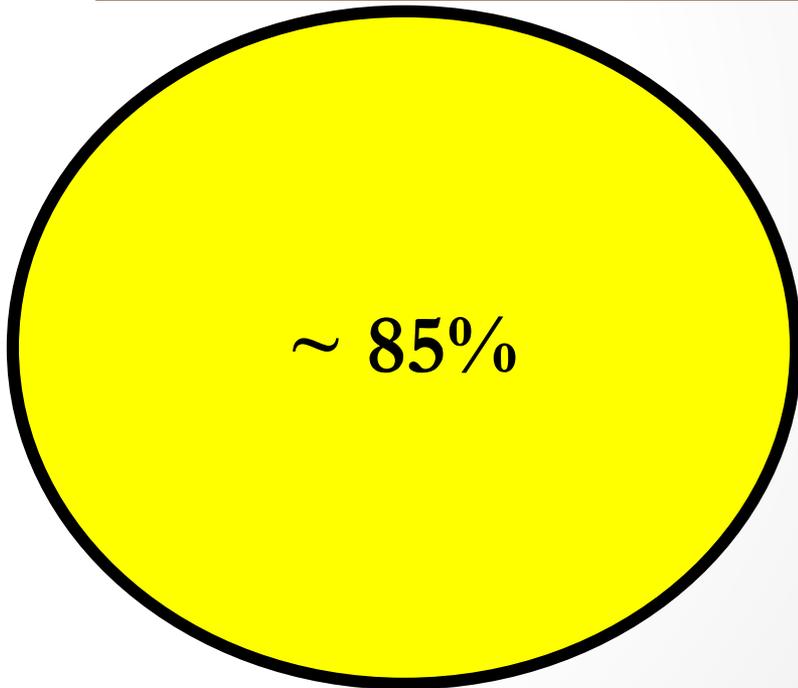
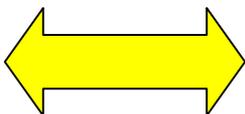
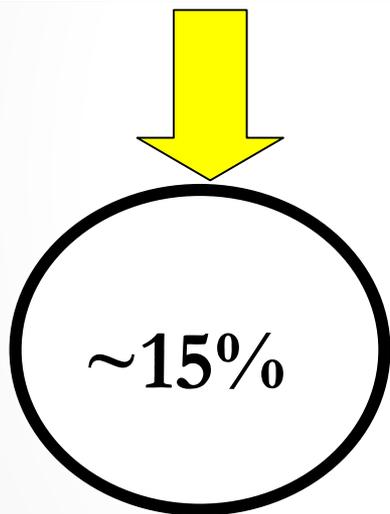


Достоверных различий между сравниваемыми группами нет

После плазмафереза общий уровень СЛЦ снижается в ср. \approx на 7%

Множественная
миелома с
продукцией СЛЦ

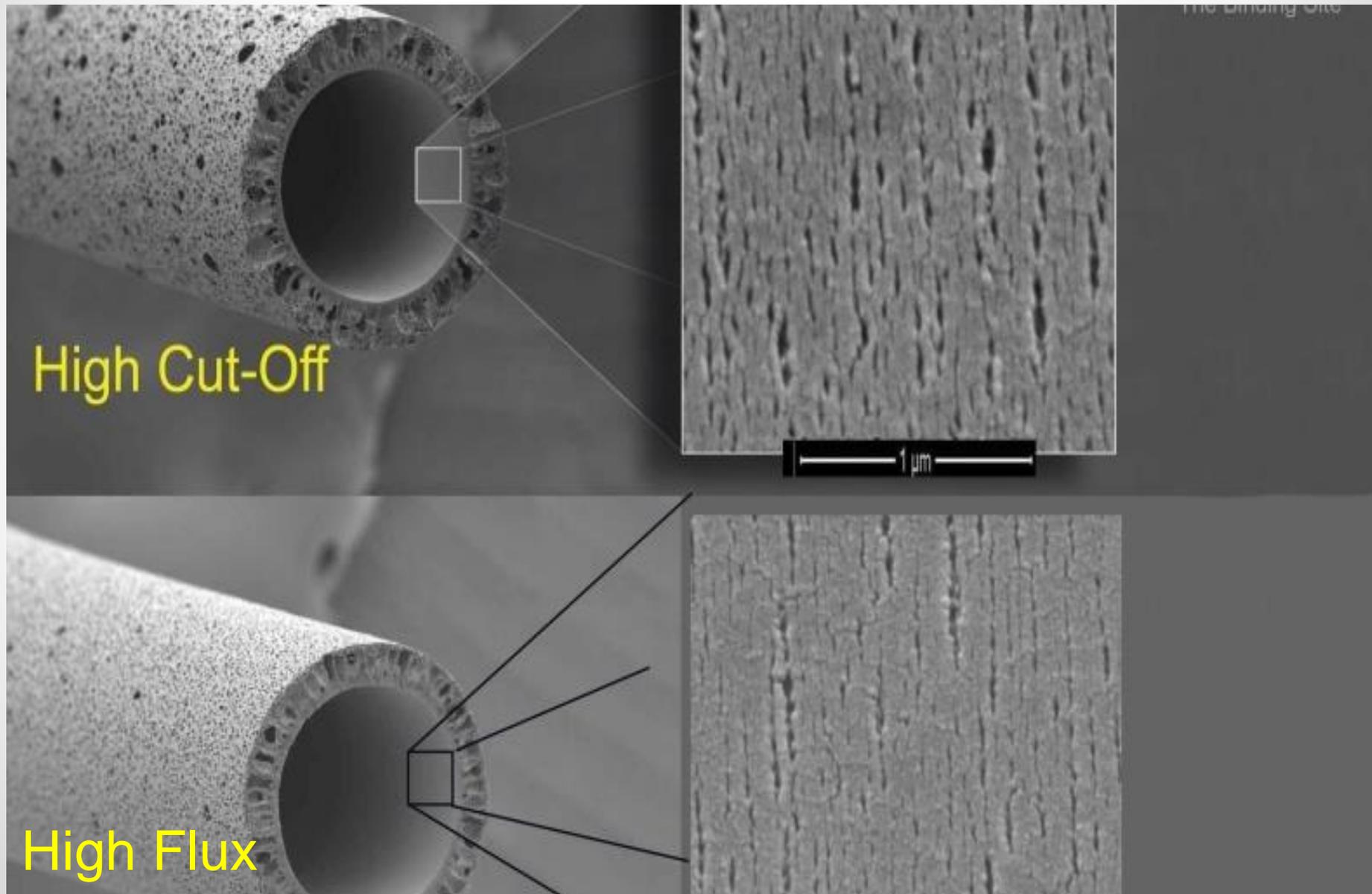
ВНЕСОСУДИСТЫЕ



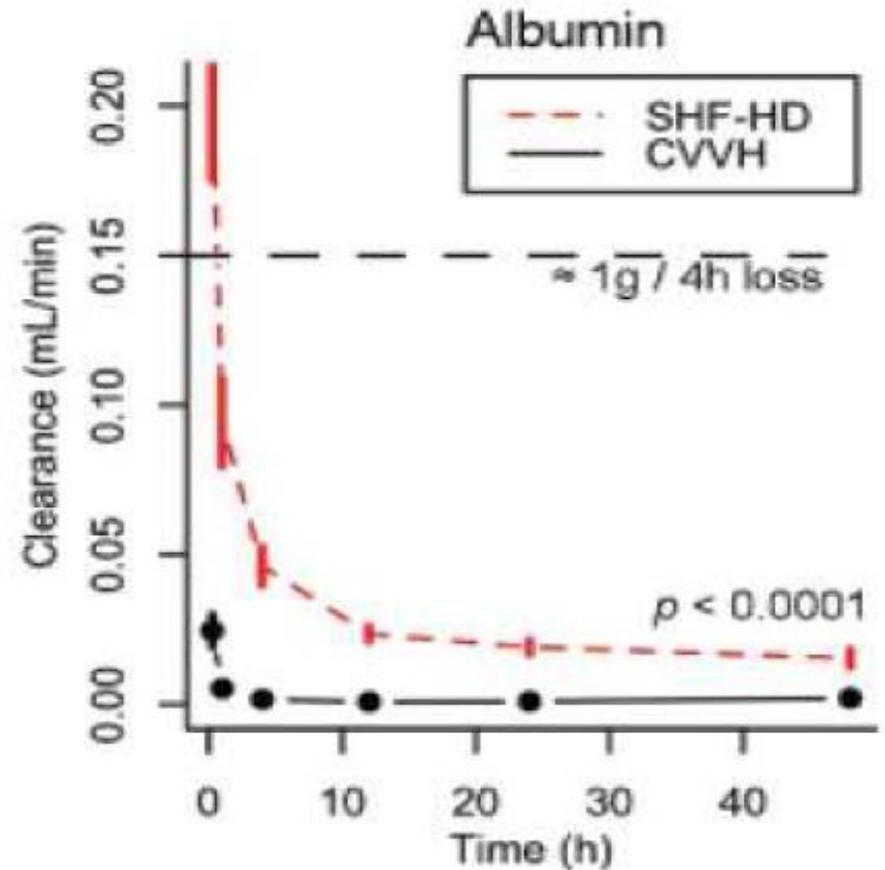
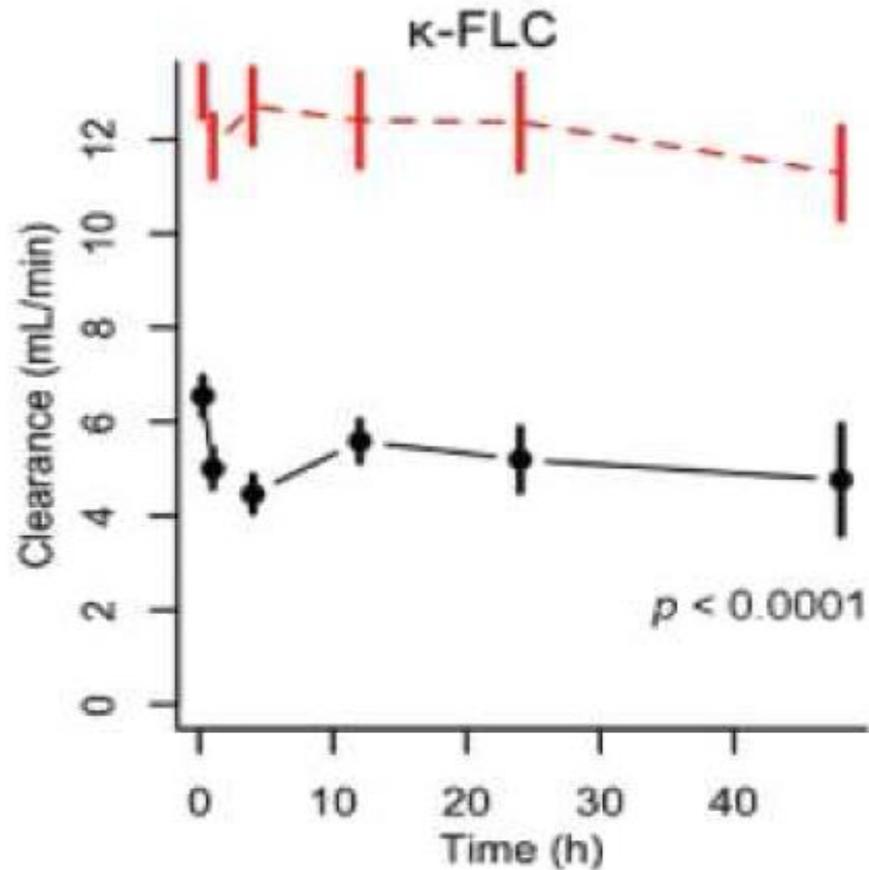
ВНУТРИСОСУДИСТЫЕ

Расширенный плазмообмен невозможен из-за потерь факторов свертывания и альбумина

Различное строение мембраны фильтров



Элиминация κ - СЛЦ ИГ и альбумина при селективном и стандартном ГД



Возможные потери среднемолекулярных плазменных субстанций НСО-НД



NCO 1100



Theralite



Необходимо
возмещение
альбумина (до 40 г/
8 час ГД), Са, Mg



Emic2

Кинетика удаления СЛЦ при селективном ГД

Выживаемость в зависимости от восстановления функции почек

Fig. 5. Survival according to recovery of renal function in 88 patients who required dialysis at presentation (15 patients recovered renal function).



Опыт селективного удаления СЛЦ у пациентов РОНЦ, получавших лечение в 2013-2015 гг.

- Всего пациентов: $n=11$
- Множественная миелома: $n=8$
- Диффузная В-крупноклеточная лимфома: $n=2$
- Макроглобулинемия Вальденстрема: $n=1$

- Адекватная противоопухолевая терапия: $n=10$
- Клинически значимое снижение СЛЦ: $n=9$
- Почечный ответ: $n=8$

Пациент № 1: К.А.В. №13/17702, 62 г

Диагноз: ММ с секрецией белка Бенс-Джонса к типа, распространённым остеодеструктивным процессом, III В ст

Иммунохимическое исследование:

К-цепи=**23040** мг/л, λ-цепи=0,7 мг/л, соотношение **κ/λ=32914**;

гиперпротеинурия = 4,9 г/сут. Вторичный иммунодефицит.

Воспалительная диспротеинемия, СРБ=16 мг/л; β2-микроглобулин =19,3 мг/л

Иммунологическое исследование пунктата костного мозга:

плазматические клетки костного мозга имеют aberrantный иммунофенотип по CD45, CD19, моноклональны по κ-типу

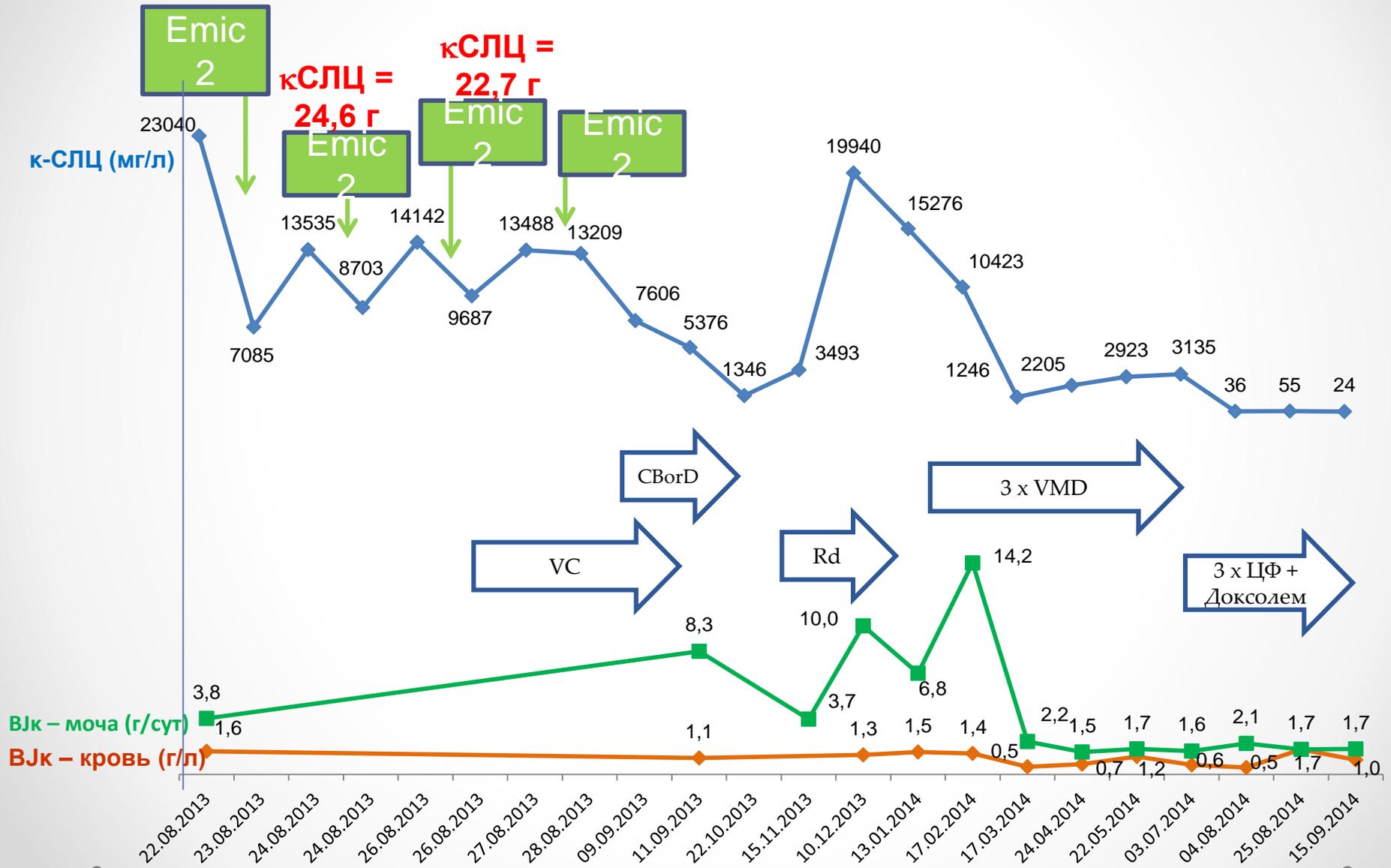
Биохимическое исследование (сыв): моч = 16,4 ммоль/л, креат = 463 мкмоль/л, КК=20,6 мл/мин

ЭГДС – острая язва желудка

Лечение: VC (велкейд 2,6 мг 1,4,8,11; ЦФ 200 мг 1,4,8,11,14)

Заместительная почечная терапия: ГД N 11

Пациент № 1: К.А.В.



Пациент № 2: Ш.И.Н. №14/6733, 46 л

Диагноз: ММ с рестрикцией к-типа, с секрецией белка Бенс-Джонса (сут экскреция =9,96 г)

Иммунохимическое исследование: повышенная секреция белка Бенс-Джонса различной степени полимеризации, парапротеинемия Мк, значительное повышение β 2-микроглобулина и к-СЛЦ. Протеинурия Бенс-Джонса типа К = 3,8 г/сут

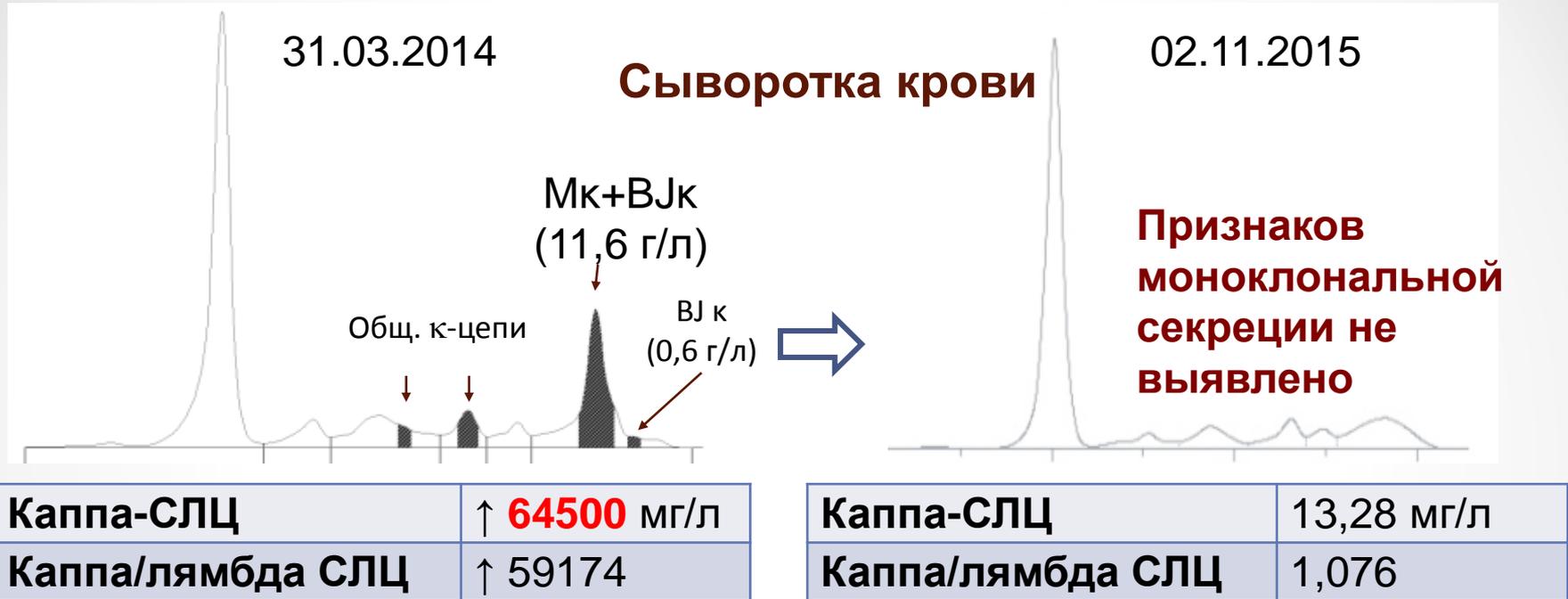
Иммуногистохимическое исследование: Реакции с антителами к CD20, CD56, CyclinD1 в опухолевых клетках негативны. Экспрессия VS38С клетками диффузного инфильтрата. Рестрикция к-цепи; IgM>IgG

Лечение: ЦФ, велкейд, преднизолон,...

Заместительная почечная терапия: 19 сеансов ГД
Успешная трансплантация костного мозга

Выписана, до наст. времени в лечении не нуждается

Пациент № 2: Ш.И.Н.



Суточная моча

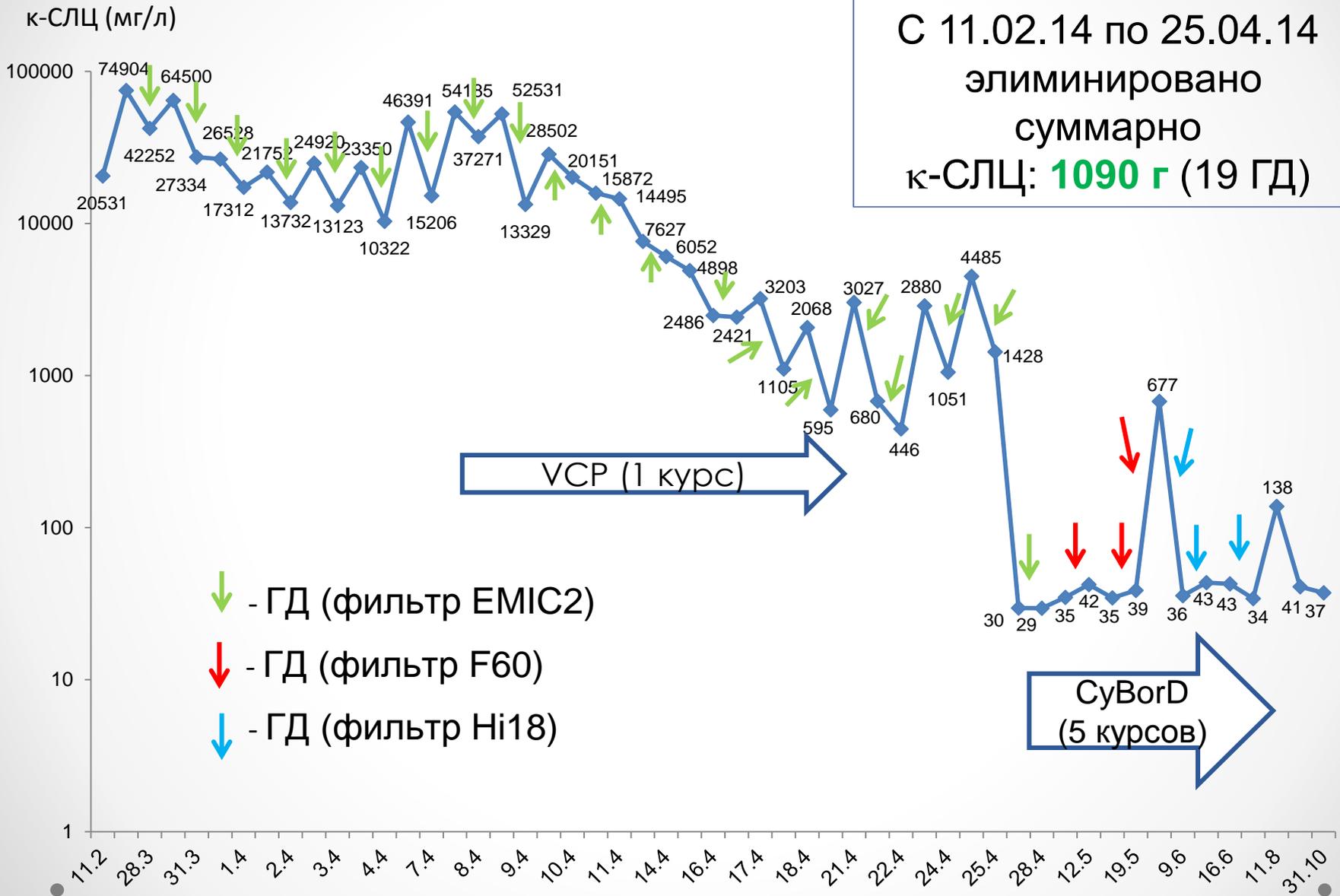
Общий белок мочи	↑ 6,77 г/сут
Белок ВЖ к	3,8 г/сут

Общий белок мочи	↑ 0,219 г/сут
Белок ВЖ к	Не выявлен

Эффект проводимого лечения и ГД:

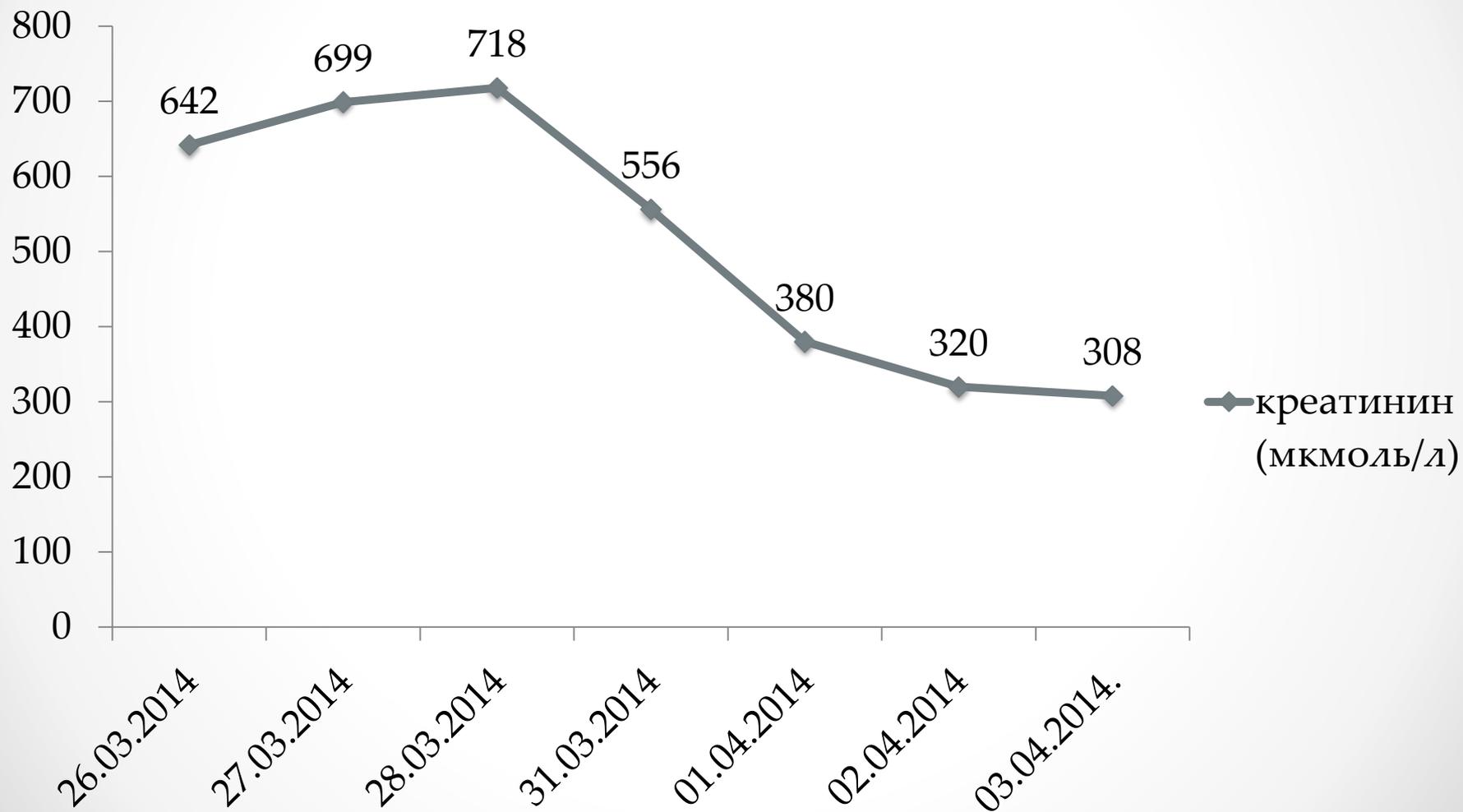
1. Нормализация секреции каппа-СЛЦ
2. Отсутствие экскреции белка Бенс-Джонса

Пациент № 2: Ш.И.Н.

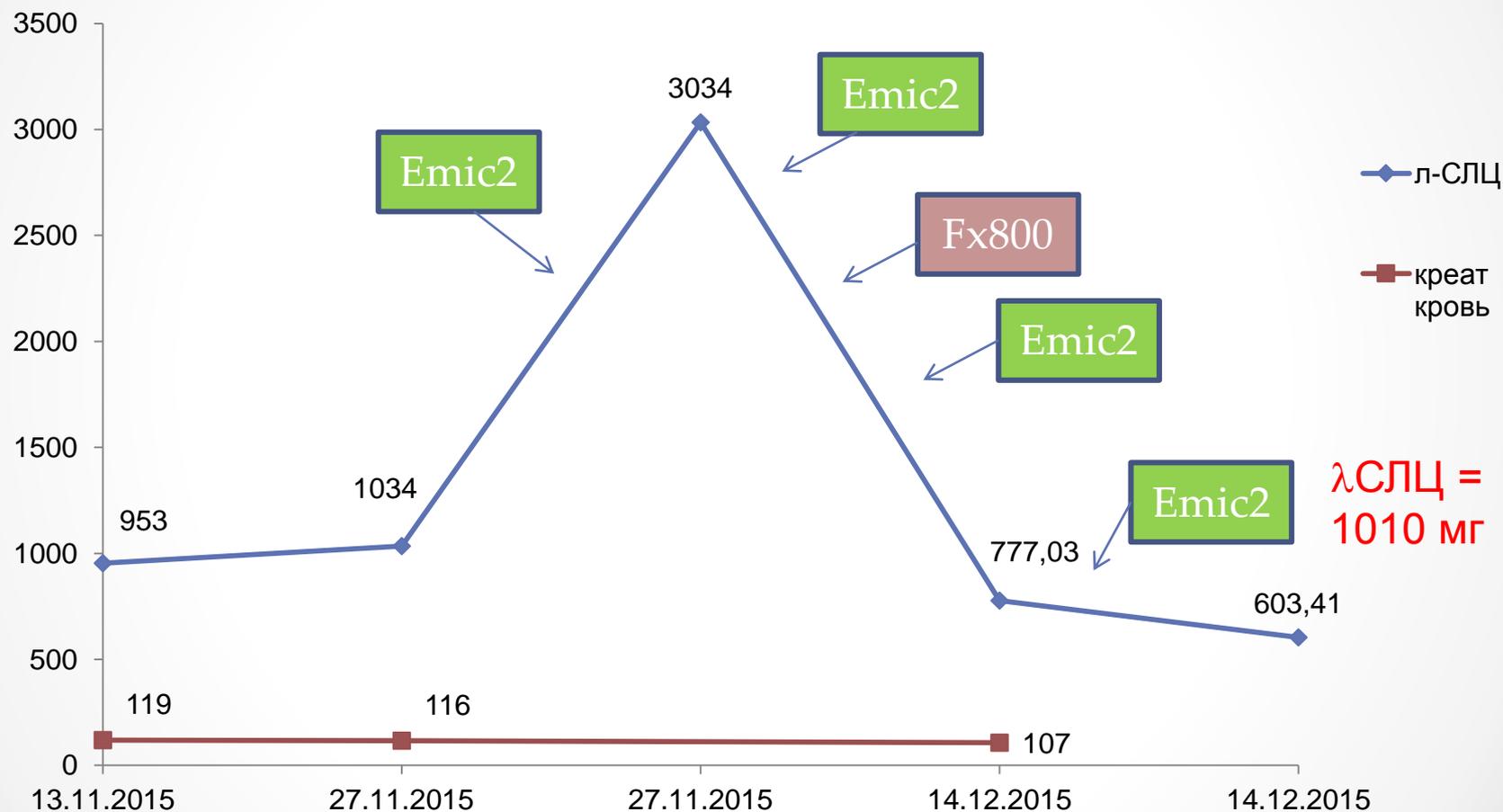


Пациент № 2:

Динамика креатинина в сыворотке крови

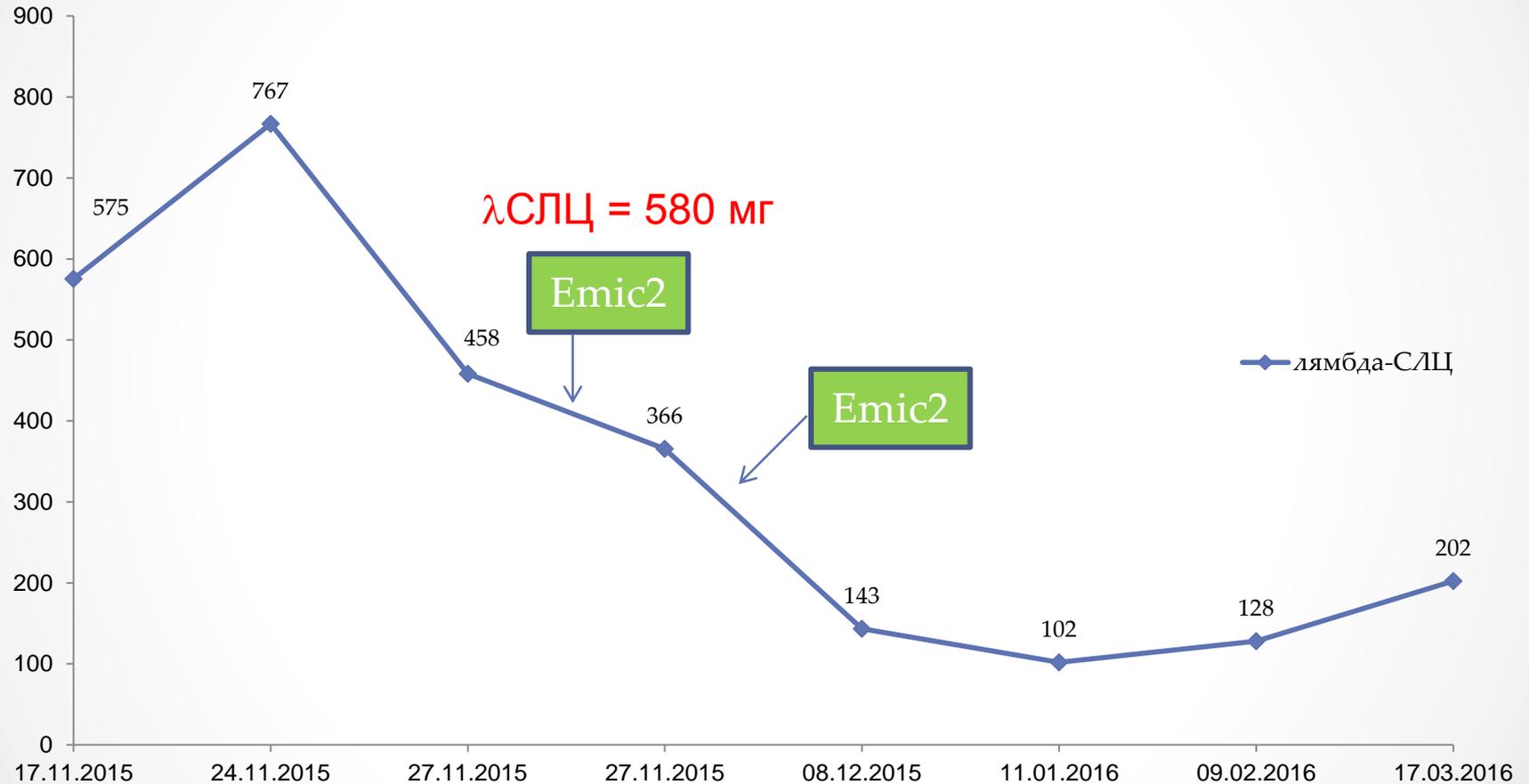


Пациент № 3 (Х.) Множественная миелома с секрецией IgG λ



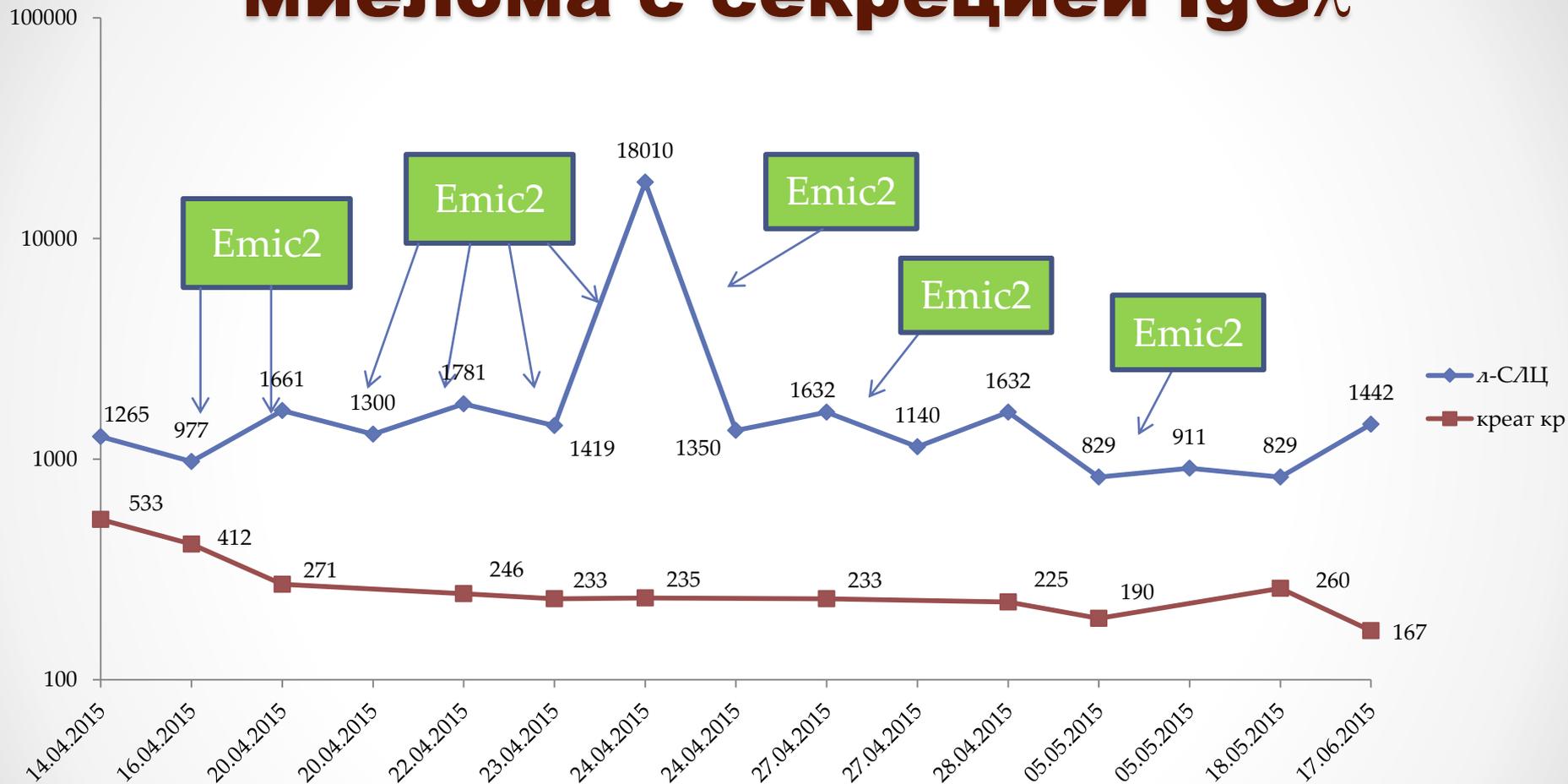
**Без азотемии
Хороший эффект лечения**

Пациент № 4 (В.) Множественная миелома с секрецией IgG λ



**Выраженный остеодеструктивный процесс, болевой синдром.
Снижение секреции СЛЦ**

Пациент № 5 (М.) Множественная миелома с секрецией IgG λ



Резистентен к ХТ, ранее не получал селективного СЛЦ-ГД, амилоидная инфильтрация миокарда с уменьшением сократительной способности миоцитов до 18%. Сохраняющаяся олигурическая нормокалиемическая диализ-зависимая ХПН. Смерть «внезапная» - остановка кровообращения

Целесообразность селективной элиминации СЛЦ у больных моноклональными гаммапатиями

Быстрое снижение или удаление СЛЦ в ходе селективной экстракорпоральной элиминации может предотвратить развитие необратимой ПН



Плазмообмен эффективен на до-ГД этапе только у больных с гипервискозным синдромом

Планируются дальнейшие исследования для оценки эффективности селективной экстракорпоральной элиминации СЛЦ в качестве метода лечения больных с моноклональными гаммапатиями

Элиминация среднемолекулярных субстанций при сепсисе

- Super High-Flux continuous hemodialysis: an efficient compromise for blood purification in sepsis
- T. Rimmelé, M. Page, C.E. Ber, et al.
- *Anesthesiology and Intensive Care Medicine, Edouard Herriot Hospital, Hospices Civils de Lyon, Lyon, France*
- **Контроль – к и л СЛЦ**
- **CONCLUSION**
- - The removal of middle molecular weight molecules is higher with SHF- HD, as compared to CVVH.
- - Albumin loss was limited in both groups, even with SHF-HD.
- - Therefore, super high-flux membranes seem to represent an interesting alternative to high cut-off membranes for extracorporeal blood purification therapies.

Экстракорпоральная элиминация миоглобина (ММ=17кД)

Пац.	T, час	Миоглобин до ГД	Миоглобин п/ГД
A	75	16.000	8.000
A	79	8.000	1.400
B	53	12.000	3300
C	9	640.000	370.000
C	8,3	370.000	120.000
C	12	120.000	70.000

J. Valtysson /Clinical evaluation of EMiC2 dialysis filter in patients receiving renal replacement therapy.



Благодарю за внимание!