

ХРОНИЧЕСКАЯ ПОЧЕЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ В ПОЖИЛОМ ВОЗРАСТЕ У ПЕРВИЧНО ДИАГНОСТИРОВАННЫХ БОЛЬНЫХ МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМОЙ ИММУНОХИМИЧЕСКИМ ВАРИАНТОМ Ig A

Баратова М.А.², Баратова Д.А.¹

¹НМУ «Евразийский центр онкогематологии, иммунологии и терапии», Санкт-Петербург, Россия (195197, г. Санкт-Петербург, проспект Полюстровский, д. 59 литер Ш), e-mail: baratova@list.ru

²АО «Республиканский научный центр неотложной медицинской помощи», Астана, Казахстан (010000, г. Астана, улица Керей-Жанибек хандар, д. 3), e-mail: maksat-brt@list.ru

В статье представлены клинико-лабораторные показатели больных с множественной миеломой киргизской национальности и русскоязычного населения Киргизии, где при первичной постановке диагноза тщательно анализируются уровни креатинина, кальция в сыворотке крови, частоты встречаемости повышенного титра иммуноглобулина А. Учитывая, что заболевание выявляется в пожилом возрасте, приведённые нами исследования показали, что при первичной постановке диагноза наиболее часто проявления хронической почечной недостаточности регистрируется среди больных ММ киргизской национальности по сравнению с больными ММ русскоязычного населения Киргизии. Данная сравнительная характеристика проводится впервые в исследовании по частоте встречаемости Ig A-миеломы с хронической почечной недостаточностью у больных ММ киргизской национальности и русскоязычного населения Киргизии. По результатам анализов Ig A-миелома среди киргизской популяции встречается чаще. На раннем этапе заболевания у больных ММ II стадии иммунохимическим вариантом Ig A-миеломе киргизской национальности выявляется хроническая почечная недостаточность и чаще способствует быстрому прогрессированию, и исход болезни менее благоприятный. Хроническая почечная недостаточность - один из основных клинико-лабораторных признаков ММ, сочетающихся с низкой выживаемостью, в связи с этим необходимо использовать всевозможные пути предотвращения прогрессирования хронической почечной недостаточности, в том числе активное лечение инфекций мочевых путей и подбора терапии. При своевременной диагностике IgA-миеломы и хронической почечной недостаточности для улучшения выживаемости на современном этапе необходимо применение высокодозной химиотерапии с последующим показанием планирования проведения пересадки костного мозга. Трансплантация костного мозга независимо от возраста больного при миеломе с хронической почечной недостаточностью даёт наилучшие результаты.

Ключевые слова: множественная миелома, киргизская нация, анемия, кальций, креатинин, почечная недостаточность.

CHRONIC RENAL FAILURE IN OLD AGE IN PRIMARY- DIAGNOSED PATIENTS MULTIPLE MYELOMA Ig A IMMUNOCHEMICAL OPTION

Baratova M.A.², Baratova D.A.¹

¹ NMU "Eurasian Center oncohematology, immunology and therapy", Saint Petersburg, Russia (195197, St. Petersburg, prospect Polyustrovsky 59, literU), e-mail: baratova@list.ru

² AO " Republican Scientific Center of Emergency Medical Assistance ", Astana, Kazakhstan.(010000, Astana, street-Kerey-Janibek handar, 3), e-mail: maksat-brt@list.ru

The article presents the clinical and laboratory parameters of patients with multiple myeloma and kirghiz ethnic Russian population of Kirghizia, where at primary diagnosis is carefully analyzed serum creatinine, serum calcium, increased frequency of titer immunoglobulin A. Given that the disease is detected in the elderly given us studies have shown that the primary diagnosis most often manifestations of chronic renal failure among patients registered MM kirghiz ethnic group compared to patients with MM-speaking population of Kirghizia. This comparative characteristic for the first time in a study on the incidence of Ig A-myeloma with chronic renal failure in patients with MM and kirghiz ethnic Russian population of Kirghizia. Based on test results Ig A-myeloma among kirghiz population is more common. At the early stage of the disease in patients with MM stage II immunochemical variant Ig A-myeloma kirghiz nationality, revealed chronic renal failure and often contributes to the rapid progression of the disease and less favorable outcome. Chronic renal failure - one of the main clinical and laboratory signs of MM,

combined with low survival, therefore it is necessary to use all sorts of ways to prevent the progression of chronic renal failure, including active treatment of urinary tract infections and selection of therapy. With timely diagnosis of Ig A myeloma and chronic renal failure to improve survival at the present stage requires the use of high-dose chemotherapy followed by an indication of scheduling a bone marrow transplant. Bone marrow transplantation is not dependent on the patient's age in myeloma with chronic renal failure gives the best results.

Keywords: multiple myeloma, kirghiz nationality, anemia, calcium, creatinine, renal failure.

Множественная миелома (ММ) - клонально-злокачественное заболевание системы крови, возникающее на уровне клеток зародышевого центра лимфоузлов, основным морфологическим субстратом которого являются плазматические клетки в той или иной степени зрелости, способные продуцировать структурно-гомогенные иммуноглобулины.

Заболевание начинается исподволь, встречается преимущественно у пожилых людей, средний возраст заболевших мужчин составляет 68 лет, женщин - 70 лет. В последние годы отмечается тенденция к омоложению заболевания, нередко болеют лица молодого возраста.

По данным ряда исследователей, в течении заболевания ММ немаловажное значение имеет функция почек, которая существенно влияет на исход заболевания. У 40% больных ведущим клиническим признаком выступает поражение почек. Нарушение функции почек - опасное осложнение при множественной миеломе [3].

Причиной почечной недостаточности чаще всего является миеломная почка. Доминирующей причиной хронической почечной недостаточности можно считать инфекции мочеполовой системы и хронический пиелонефрит у пожилых пациентов, наблюдаемый в 80% случаях.

Общеизвестно, что у больных ММ иммунохимическим вариантом Ig A и Ig G моноклональные легкие цепи обнаруживаются в моче у 55-60%, а у больных с иммуноглобулином Ig D-миеломой практически у всех.

Следует отметить, что хроническая почечная недостаточность крайне редко возникает у больных с отсутствием легких цепей в моче. Прогрессирование хронической почечной недостаточности может быть приостановлено или замедлено под влиянием эффективной химиотерапии, однако полная нормализация функции почек маловероятна.

Целью настоящего исследования явилось на основании комплексных клинико-лабораторных показателей у первично диагностированных больных с множественной миеломой иммунохимическим вариантом Ig A киргизской национальности изучить частоту встречаемости хронической почечной недостаточности в пожилом возрасте для своевременного подбора терапии.

Материалы и методы

Общую группу составляет 108 больных множественной миеломой жителей Киргизии с разной стадией течения, распределены по общепринятой классификации [B.G.M. Durie, S.E. Salmon, 1975; 2002] [4; 5], женщин – 41, мужчин – 67, больные киргизской национальности составили – 22 и русскоязычные жители Киргизии – 86 больных, из них 36 первичных больных множественной миеломой (2 больных киргизской национальности и 34 больных русскоязычного населения Киргизии), в возрасте от 33 до 90 лет с 2004 по 2012 г., обследованы в Национальном госпитале МЗ Киргизской Республики, Санкт-Петербургском НИИЭиМ имени Пастера, Санкт-Петербургской клинической больнице Российской академии наук, Евразийском центре онкогематологии, иммунологии и терапии.

Контрольную группу составили – 52 больных ММ русскоязычного населения Киргизии [2].

Таблица 1

Распределение больных множественной миеломой по полу и стадиям течения [B.G.M. Durie, S.E. Salmon, 1975; 2002].

Исследуемая группа	Количество пациентов	Всего
Общая группа	мужчин – 67	108
	женщин – 41	
I стадия течения (ММ)	мужчин – 16	25
	женщин - 9	
II стадия течения (ММ)	мужчин – 11	26
	женщин - 15	
III стадия течения (ММ)	мужчин – 40	57
	женщин- 17	

Как видно из таблицы 1, в I стадии (25 больных) регистрируется ММ наиболее чаще среди мужчин по сравнению с женщинами, во II стадии (26 больных) чаще регистрируется у женщин. В III стадии (57 больных) ММ регистрируется чаще среди мужчин по сравнению с женщинами.

Установлено, что в III стадии ММ выявляется чаще из-за поздней обращаемости и преимущественно в пожилом возрасте.

Диагноз «множественная миелома» устанавливали на основании стандартных критериев, включающих классическую триаду: плазматические клетки в костном мозге не менее 10%, костные повреждения различной степени – от остеопороза до остеолитизиса, моноклональный белок в крови и/или моче. У каждого пациента учитывали клинические и лабораторные

показатели, стадию заболевания, возраст, пол, общий анализ крови с подсчетом тромбоцитов, определяли концентрацию креатинина по методу Яффе с использованием пикриновой кислоты и NaOH, уровень кальция определяли мурексидным методом с использованием реагента арсенажо-3, типирование иммуноглобулинов выполнено методом прямого твердофазного иммуноферментного анализа.

Иммунохимические варианты [1] продукции секретируемых иммуноглобулинов были определены в сыворотке крови 108 больным ММ в лаборатории иммунологии КНИИК, из них 22 больных киргизской национальности, у которых выявлены редкие формы иммуноглобулина типа Ig A в I стадии у 1 больной, во II стадии у 6 больных, и в III стадии у 3 больных.

Из 86 больных ММ русскоязычного населения Киргизии иммунохимический вариант иммуноглобулина Ig A выявлен в I стадии у 1 больной, во II стадии у 1 больной, и в III стадии у 3 больных.

Больным ММ II стадии со II А-Б-III степени хронической почечной недостаточности до начала ПХТ проводили лечебный плазмаферез и в зависимости от клинического состояния и сопутствующей патологии получали общепринятые программы химиотерапии.

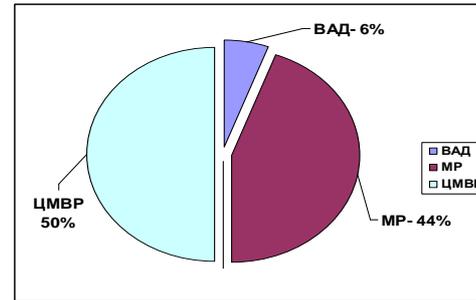
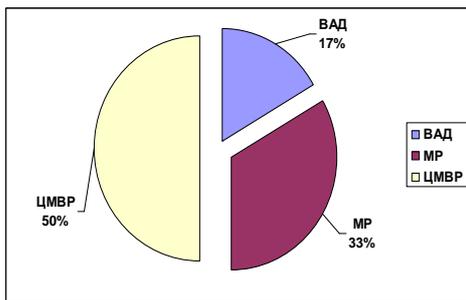


Рис. 1А. Схемы химиотерапии больных ММ II ст. Иг А киргизской национальности.

Рис. 1Б. Схемы химиотерапии больных ММ II ст. Иг А русскоязычного населения Киргизии.

Рис. 1В. Схемы химиотерапии больных ММ II ст. Иг А русскоязычного населения Киргизии.

Больные ММ со II стадией иммунохимического варианта Ig A киргизской национальности получали программы химиотерапии в 50% ЦВМР-терапию, 33% больные получали МР, и в 17% ВАД-терапию.

Больные ММ со II стадией русскоязычного населения Киргизии получали программы химиотерапии в 50% ЦВМР-терапию, 44% - МР, и 6% больных ВАД-терапию.

При оценке результатов терапии больных ММ ориентировались на основные критерии эффективности лечения больных множественной миеломой, разработанные Национальным раковым институтом США, с использованием программы МОССА, предложенной Finnish Leukemia Group в 1989 г.

Статистическая обработка полученных результатов включала анализ стандартных критериев. χ^2 -квадрат, использовался для оценки достоверности различий по встречаемости определенных признаков между контрольной группой и группой пациентов ММ. Определение величины "р", соответствующей найденному значению χ^2 -квадрат, определяли по компьютерной программе с учетом одной степени свободы.

Все математические расчеты и общий статистический анализ полученных исследований проводили с помощью персонального компьютера с использованием пакета прикладных программ для электронных таблиц Microsoft - Excel^М версия 7,0 для Windows 95, для Windows-2010, Statistica-5.

Результаты

Проведённые исследования и наблюдения показали, что при первичной обращаемости во II стадии течения заболевания чаще выявляются у больных ММ иммунохимическим вариантом IgA киргизской национальности высокие уровни креатинина, кальция в сыворотке крови и чаще диагностируется хроническая почечная недостаточность II А и Б –III степени.

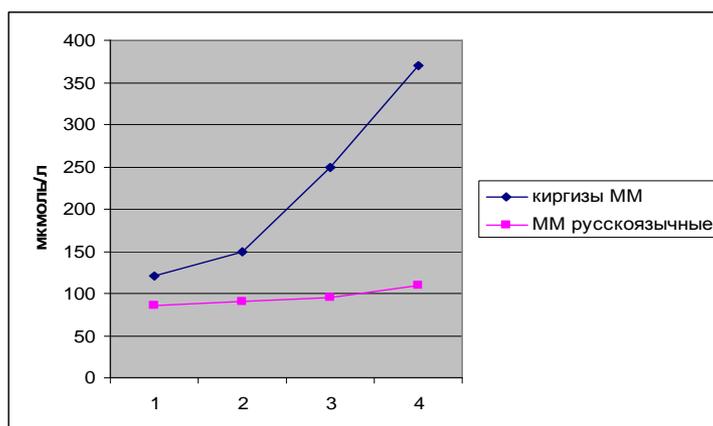


Рис. 2. Креатинин в сыворотке крови у больных множественной миеломой II стадии жителей Киргизии.

При сравнительной оценке показателей уровней креатинина в сыворотке крови больных ММ II стадии жителей Киргизии показано, что при первичной обращаемости в анализах чаще отмечаются высокие показатели концентрации креатинина от 120 мкмоль/л и выше (при норме 44–100 мкмоль/л) у больных множественной миеломой киргизской национальности. При первичной постановке диагноза множественной миеломы у больных киргизской национальности по сравнению с контрольной группой, результаты которых представлены на рисунке 2, чаще диагностируется хроническая почечная недостаточность II А и Б–III степени, и клинические проявления характеризовались нефротическим, анемическим синдромами.

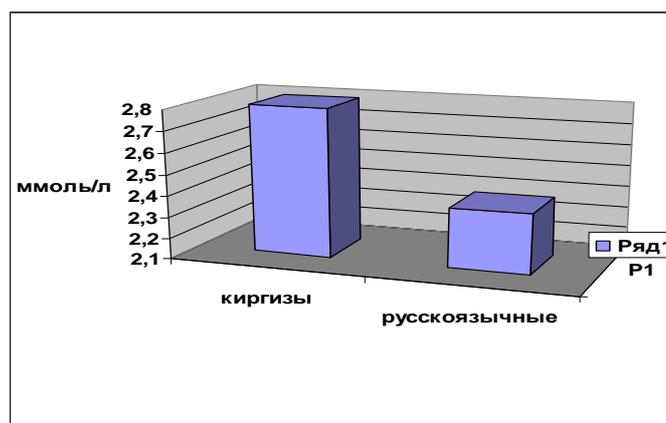


Рис. 3. Результаты определения кальция в сыворотке крови у больных множественной миеломой II стадии у жителей Киргизии.

При сопоставлении частоты выявляемости повышенного уровня кальция в сыворотке крови у больных с множественной миеломой жителей Киргизии установили, что чаще повышенные уровни от 2,6 ммоль/л и выше (при норме 2,0-2,5 ммоль/л) кальция регистрируются у больных ММ II стадии иммунохимическим вариантом Ig A киргизской национальности. Клинические проявления гиперкальциемии приводили к снижению аппетита, тошноте, полиурии, а также аритмии, артериальной гипотонии и деструктивным изменениям в костной ткани, чаще приводящие к спонтанным переломам плоских костей, которые существенно влияют на исход заболевания. В сравнении: у больных ММ II стадии русскоязычного населения Киргизии показатели кальция в сыворотке крови чаще регистрировались в пределах нормы.

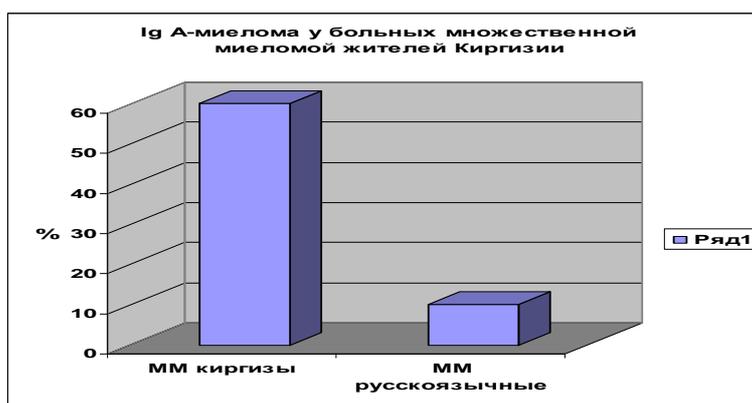


Рис. 4. Частота встречаемости Ig A-миеломы у больных жителей Киргизии.

Сравнительный анализ частоты встречаемости ММ иммунохимического варианта Ig A у больных киргизской национальности и русскоязычного населения Киргизии показал, что высокие титры иммуноглобулина Ig A, чаще, в 58-60% случаях, выявляются у больных множественной миеломой киргизской национальности, и в динамике наблюдения течение

заболевания более злокачественное с высоким риском прогрессирования. Клинические проявления характеризуются нарастанием анемического, оссалгического синдромов, спонтанными переломами плоских костей, присоединением инфекционных осложнений, нарастанием количества плазматических клеток в костном мозге, хронической почечной недостаточностью, где больные на своевременную проведенную полихимиотерапию чаще давали частичный ответ.

Заключение

Таким образом, на основании проведенных исследований установлено, что на момент постановки диагноза у больных множественной миеломой II стадии киргизской национальности чаще при Ig A-миеломе выявляются повышенные концентрации креатинина, кальция в сыворотке крови и ХПН II A и B-III степени.

У больных ММ киргизской национальности обнаруживаются в 58-60% случаев Ig A-миелома и чаще при первичной постановке диагноза выявляется хроническая почечная недостаточность.

Поражения почек при ММ могут быть связаны с гиперпродукцией и избыточной экскрецией легких цепей иммуноглобулинов, отложением парапротеинов в форме амилоидных фибрилл или фрагментов легких цепей в почечных сосудах или базальной мембране клубочков, канальцев непосредственной инфильтрацией плазматическими клетками паренхимы почек. Вариант миеломы типа Ig A у больных ММ киргизской национальности является прогностически менее благоприятным в течении заболевания.

С учетом клинико-гематологических характеристик и осложнений при Ig A-миеломе. необходим своевременный подход и выбор терапии, что указывает на необходимость своевременного подбора высокодозных программ химиотерапии и планирование применения аутотрансплантации гемопоэтических стволовых клеток. При наличии HLA-идентичного донора независимо от возраста проведение аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток.

Выводы

1. У больных киргизской национальности множественной миеломой II стадии иммунохимическим вариантом Ig A на момент постановки диагноза чаще регистрируется хроническая почечная недостаточность II A и B-III степени.
2. Больным ММ с хронической почечной недостаточностью и при A-миеломе при наличии HLA-идентичного донора рекомендуется аллогенная трансплантация костного мозга.
3. Ранняя профилактика и лечение хронического пиелонефрита и гломерулонефрита.

Список литературы

1. Андреева Н.Е. К вопросу о возможности полного выздоровления при множественной миеломе // Терапевтический архив. — 1985. - Т. 17, № 7. — С. 7-10.
2. Баратова Д.А. Сравнительная характеристика распределения HLA-аллелей I и II классов у больных множественной миеломой и здоровых лиц киргизской национальности и жителей Северо-Западного региона Российской Федерации : автореф. дис. ... канд. мед. наук. – СПб., 2000. — 7 с.
3. Воробьев А.И. Руководство по гематологии. В 3-х томах. - 3-е изд., перераб и доп. — М. : 2003. - Т. 3. — С. 280.
4. Baur A., Stabler A., Nagel D. et al. Magnetic resonance imaging as a supplement for the clinical staging system of Durie and Salmon. *Cancer*. - 2002; 95:1334—1345.
5. Durie B.G.M., Salmon S.E. A clinical staging system for multiple myeloma: Correlation of measured myeloma cell mass with presenting clinical features, response to treatment, and survival // *Cancer*. — 1975. - Vol. 36. — P. 842—854.

Рецензенты:

Ценёва Г.Я., д.м.н., профессор ФБУН «НИИ эпидемиологии и микробиологии имени Пастера», г. Санкт-Петербург.

Козина Л.С., д.б.н., профессор, ведущий научный сотрудник Санкт-Петербургского института биорегуляции и геронтологии, г. Санкт-Петербург.