

Опыт селективной элиминации свободных легких цепей иммуноглобулинов у пациентов с моноклональными гаммапатиями

Е.Г. Громова, П.А. Зейналова, Н.В. Любимова, Ю.С. Тимофеев, Н.Е. Кушлинский, А.А. Семенова, В.В. Лунин, Ю.И. Ключагина

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; Россия, 115478 Москва, Каширское шоссе, 24

Контакты: Елена Георгиевна Громова e_gromova05@mail.ru

Цель исследования – оценка эффективности экстракорпорального удаления избытка свободных легких цепей иммуноглобулинов у пациентов с моноклональными гаммапатиями ($n = 12$) в процессе гемодиализа с использованием селективных фильтров.

Материалы и методы. Критерием эффективности лечения являлась динамика концентрации свободных легких цепей в сыворотке крови и диализате.

Результаты и заключение. Применение селективной фильтрации свободных легких цепей позволило выполнить адекватное лекарственное противоопухолевое лечение, предотвратить развитие необратимой почечной недостаточности и гипоальбуминемии.

Ключевые слова: свободные легкие цепи иммуноглобулинов, моноклональная гаммапатия, множественная миелома, лимфома, экстракорпоральная гемокоррекция

Для цитирования: Громова Е.Г., Зейналова П.А., Любимова Н.В. и др. Опыт селективной элиминации свободных легких цепей иммуноглобулинов у пациентов с моноклональными гаммапатиями. Онкогематология 2019;14(2):8–12.

DOI: 10.17650/1818-8346-2019-14-2-8-12

The experience of free light chains of immunoglobulin elimination in patients with monoclonal gammopathies

E.G. Gromova, P.A. Zeynalova, N.V. Lubimova, Yu.S. Timofeev, N.E. Kushlinskiy, A.A. Semenova, V.V. Lunin, Yu.I. Kluchagina

N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia; 24 Kashirskoe Shosse, Moscow 115478, Russia

The objective of study is to estimate the efficiency of extracorporeal free light chains of immunoglobulin elimination in patients with monoclonal gammopathies ($n = 12$) during hemodialysis using selective filters.

Materials and methods. A blood and dialysate free light chains concentrations change was criterion of efficiency.

Results and conclusion. The selective free light chains filtration give the possibility of an adequate anti-tumor therapy, could prevent the development of irreversible renal failure and hypoalbuminemia.

Key words: free light chains of immunoglobulin, monoclonal gammopathies, multiple myeloma, lymphoma, extracorporeal detoxification

For citation: Gromova E.G., Zeynalova P.A., Lubimova N.V. et al. Experience of selective elimination of immunoglobulin free light chains in patients with monoclonal gammopathies. Onkogematologiya = Oncohematology 2019;14(2):8–12.

Введение

Свободные легкие цепи (СЛЦ) каппа (κ) и лямбда (λ) вырабатываются В-лимфоцитами (в норме до 500 мг/сут) и определяются в сыворотке крови, моче, спинномозговой и синовиальной жидкостях. Легкие цепи (мономерные κ с молекулярной массой 22,5 кДа или димерные λ с молекулярной массой 45 кДа), будучи ковалентно связаны с идентичными тяжелыми цепями, определяющими классы иммуноглобулинов (IgG, IgA, IgM, IgD и IgE), формируют молекулы иммуноглобулина. В отличие от тяжелых цепей более

95 % СЛЦ проходит через гломерулярный фильтр со скоростью экскреции от 1 до 10 мг/сут, что обеспечивает постоянство их концентрации в циркуляторном русле в пределах 22 и 27 мг/л для κ - и λ -СЛЦ соответственно и их нормальным соотношением в сыворотке крови в пределах 0,25–1,65. При повышенной активации В-клеток, в том числе при некоторых вариантах гаммапатий (множественная миелома с продукцией моноклональных протеинов, AL-тип амилоидоза, болезнь отложения легких цепей и др.), наблюдается избыточная секреция избирательно

(или преимущественно) легких цепей без полноценной сборки иммуноглобулинов. При множественной миеломе пролиферация моноклональных плазматических клеток может привести к повышению сывороточных концентраций СЛЦ в тысячи раз и достигать 30 г/сут [1–3], что значительно превышает клиренсовые возможности почек. Преципитация в дистальных отделах почечных канальцев СЛЦ с белком Тамма–Хорсфалла, относящегося к семейству гликопротеиновых иммуноглобулинов, приводит к развитию cast-нефропатии, которая вызывает интерстициальное воспаление и обструктивную острую почечную недостаточность [4]. Почечная недостаточность служит первым и основным клиническим проявлением заболевания у 18–56 % пациентов с множественной миеломой, нередко определяющим возможности адекватной противоопухолевой терапии и прогноз, 10 % больных требуется программный гемодиализ [5, 6]. Восстановление функции почек ассоциировано с достоверным увеличением выживаемости [7].

Показано, что почечное повреждение развивается при уровне 113 мг/л для κ-СЛЦ и 278 мг/л для λ-СЛЦ, что соответствует ежесуточной продукции около 5 г СЛЦ [8]. Некоторые авторы сообщали о возможности восстановления функции почек в случае достижения 50 % снижения концентрации СЛЦ [9, 10]. Однако представлявшаяся логичной прямая экстракорпоральная элиминация из системного кровотока избытка СЛЦ путем плазмообмена не продемонстрировала ожидаемого снижения уровня СЛЦ [11], что может объясняться большим объемом их распределения в других жидкостных средах организма и в тканях с интраваскулярным содержанием СЛЦ в пределах 15–20 % от их общего количества. Удаление 70–90 % объема циркулирующей плазмы в процессе каждой операции плазмообмена не сопровождается значимой элиминацией внутрисосудистого количества СЛЦ, потери же плазменных факторов свертывания с развитием вторичной гипопротеинемии и гипоальбуминемии и угрозой вторичных осложнений неизбежны.

В последние годы внимание клиницистов привлекает возможность экстракорпоральной элиминации СЛЦ посредством гемодиализа, гемофильтрации или гемодиофильтрации с использованием мембран, позволяющих элиминировать вещества с пороговой молекулярной массой до 60 000 Да [12], что минимизирует риск развития ятрогенной гипоальбуминемии и вторичных осложнений, ассоциированных с депротеинизацией пациента.

Цель исследования — оценка эффективности удаления избытка СЛЦ с помощью селективных мембран Emic2 (Fresenius, Германия) в процессе гемодиализа. Критерием эффективности лечения явилась динамика концентрации κ- и λ-СЛЦ в сыворотке крови и диализате у пациентов с моноклональными гаммапатиями до и в процессе лечения.

Материалы и методы

Экстракорпоральная гемокоррекция выполнена 12 пациентам, 9 из них с множественной миеломой, 2 — с диффузной В-крупноклеточной лимфомой и 1 — с болезнью Вальденстрема. Вне зависимости от наличия азотемии предельно допустимым сывороточным уровнем СЛЦ, определяющим показания для начала гемодиализа с применением селективной фильтрации, принимали 500 мг/л и выше на основании результатов предыдущих исследований [13].

Гемодиализ выполняли на оборудовании Fresenius (Германия), использовали стационарный (4008) либо мобильный (Multifiltrat) вариант. Применяли полисульфоновые фильтры Emic2 (Fresenius, Германия) с площадью поверхности мембраны 1,8 м² и способностью фильтрации веществ с молекулярной массой до 60 000 Да (благодаря размеру пор). Сосудистый доступ обеспечивали установленным в бедренную или подключичную вену перфузионным катетером. Скорость кровотока в процессе гемодиализа составляла от 200 до 250 мл/мин, продолжительность каждой процедуры варьировала от 4 до 6 ч. Управляемую гипокоагуляцию нефракционированным гепарином рассчитывали в индивидуальном режиме в зависимости от показателей коагулограммы. Всем больным в период экстракорпоральной детоксикации проводили противоопухолевую терапию в соответствии с принятыми стандартами без изменений схем и редукции доз лекарственных средств. В целях предотвращения фильтрационных потерь и сохранения должной концентрации лекарственных средств их введение осуществляли после завершения процедуры гемодиализа. Непосредственных и отдаленных осложнений в связи с гемодиализом не отмечено.

Концентрацию κ- и λ-СЛЦ (мг/л) определяли в сыворотке крови иммунотурбидиметрическим методом на автоматическом биохимическом анализаторе Advia 1800 с использованием тест-систем Freelite Human Lambda и Freelite Human Kappa (Binding Site, Великобритания). Результаты, выходящие за технические пределы метода, были получены путем многократных последовательных разведений в соответствии с программами. Расчет массы элиминированных СЛЦ проводили с учетом индивидуальных значений объема циркулирующей крови. Диагностику парапротеинемии выполняли методом электрофореза с иммунофиксацией (Hydrasys, Sebia, США) при использовании специфических антисывороток к основным типам тяжелых и легких цепей иммуноглобулинов.

Статистический анализ данных проводили с помощью программы Statistica 7 (Statsoft, США). Анализ различий осуществляли с использованием непараметрического критерия Манна–Уитни. Различия считали значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

При электрофоретическом исследовании с иммунофиксацией у всех пациентов выявляли парапротеинемии различных типов. У 2 пациентов обнаружена парапротеинемия G κ , у 4 – G λ , у 2 – M κ и по 1 случаю – парапротеинемия A λ , парапротеинемия Бенс-Джонса типа κ , биклональная секреция G κ и A κ , а также парапротеинемия M κ , сочетанная с парапротеинемией Бенс-Джонса типа κ . При этом уровень парапротеинемии при первичном обследовании колебался от 1,6 до 78,8 г/л.

У 6 пациентов наблюдали выраженное повышение секреции κ -СЛЦ и у 6 – λ -СЛЦ, которые обозначаются как вовлеченные цепи. Вовлеченным считается тип СЛЦ, секретирующийся патологическим клоном клеток, что подтверждали результатами проведенного нами электрофоретического исследования сыворотки крови и суточной мочи. Уровни вовлеченных СЛЦ при первичном обследовании колебались в интервале от 212 до 74900 мг/л для κ -СЛЦ и от 575 до 34784 мг/л для λ -СЛЦ. Наиболее высокие значения κ - и λ -СЛЦ имели место при множественной миеломе. У больных неходжкинскими лимфомами отмечена гиперсекреция κ -СЛЦ (212 и 1205 мг/л). У всех обследованных пациентов наблюдали протеинурию от 0,16 до 18,7 г/сут, при этом в 9 случаях выявляли экскрецию белка Бенс-Джонса от 0,04 до 14,2 г/сут.

У 10 пациентов отмечали почечную недостаточность с уровнем креатинина от 263 до 764 мкмоль/л и гиперсекрецией κ -СЛЦ от 212 до 74904 мг/л и λ -СЛЦ от 575 до 34784 мг/л. У 2 пациентов с нормальными показателями мочевины и креатинина решение о необходимости проведения экстракорпоральной гемокоррекции принимали на основании высоких уровней СЛЦ, значительно превышающих максимально допустимые значения и требующих их снижения в целях предотвращения вторичных осложнений.

Проведенный анализ результатов определения СЛЦ в сыворотке крови пациентов до начала лечения показал достоверное превышение уровней κ - или λ -СЛЦ относительно общепринятой нормы (κ -СЛЦ 3–21,5 мг/л и λ -СЛЦ 5–27 мг/л) при соотношении κ/λ -СЛЦ 0,25–1,65 [1, 2]. Медианы СЛЦ в целом по группе составили 351 мг/л для κ -СЛЦ и 71,5 мг/л для λ -СЛЦ.

В процессе одной процедуры экстракорпоральной детоксикации удавалось удалить от 250 до 196000 мг СЛЦ. Максимальное количество СЛЦ, которое удавалось элиминировать в ходе всего курса экстракорпоральной детоксикации (18 сеансов), достигало 1090 г. В зависимости от клинических и лабораторных показателей пациентам проводили от 5 до 18 процедур с использованием селективных фильтров E τ ic2. Клиническую переносимость операций экстракорпоральной детоксикации у всех пациентов расценивали как удовлетворительную и гемодинамически

стабильную, травмы форменных элементов крови и потерь сывороточного альбумина в процессе экстракорпорального лечения не отмечено. Адекватную противоопухолевую терапию без редукции доз лекарственных средств удалось провести 11 пациентам. На фоне терапии у 9 пациентов с почечной недостаточностью был зафиксирован почечный ответ. У 10 пациентов на фоне сочетанной терапии отмечалось клинически значимое снижение концентрации СЛЦ. У 1 пациента с первично-рефрактерной множественной миеломой, осложненной амилоидозом, попытка противоопухолевого лечения в сочетании с экстракорпоральной детоксикацией была неэффективной.

Ниже представлено клиническое наблюдение по эффективной гемокоррекции на фоне комплексного лечения.

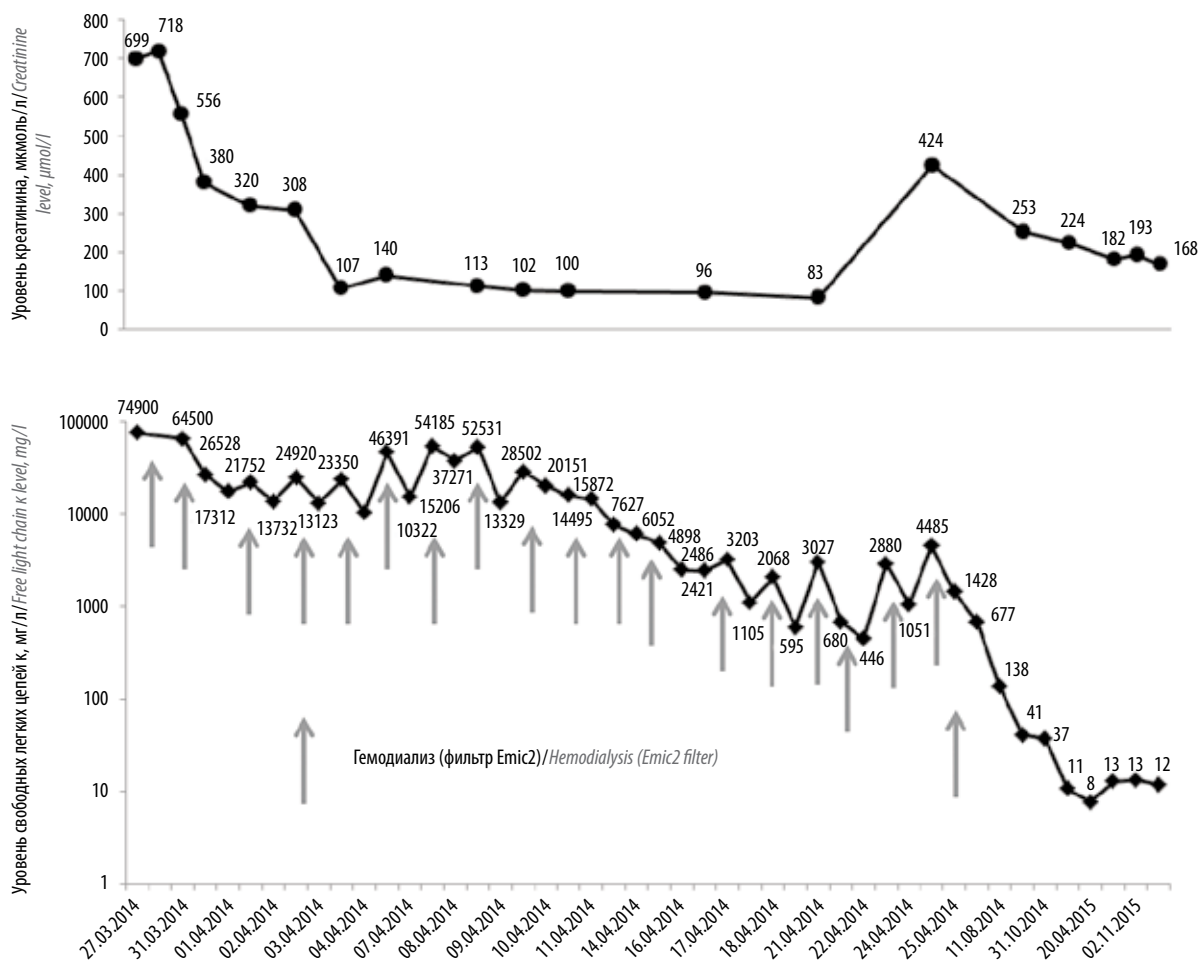
Клинический случай

Пациентка Ш., 46 лет, диагноз при поступлении: множественная миелома с секрецией IgM типа κ , протеинурией Бенс-Джонса, распространенным остеодеструктивным процессом, мягкотканым компонентом в области I ребра справа, стадия IIIВ.

При биохимическом исследовании крови у пациентки выявлена уремия (уровни мочевины 16,7 ммоль/л, креатинина 642 мкмоль/л), клиренс креатинина составил 6 мл/мин, что соответствует диализзависимой стадии острого почечного повреждения. Результаты иммунохимического исследования сыворотки крови при поступлении показали наличие моноклонального белка M κ и белка Бенс-Джонса типа κ (11,6 г/л суммарно), значительное повышение β 2-микроглобулина (31,9 мг/л). Кроме этого, отмечалась выраженная гиперсекреция κ -СЛЦ – 74900 мг/л при λ -СЛЦ 8,24 мг/л (соотношение κ/λ -СЛЦ 9090). При исследовании суточной мочи выявлен белок Бенс-Джонса типа κ – 3,8 г/сут.

Началу специфической противоопухолевой терапии предшествовала экстракорпоральная гемокоррекция, направленная на снижение СЛЦ и уремии. Затем пациентке была начата полихимиотерапия, включавшая бортезомиб, циклофосфамид, глюкокортикоиды, которая проводилась одновременно с заместительной почечной терапией. Всего было выполнено 5 курсов индукции и 49 сеансов экстракорпоральной детоксикации, из них 18 с использованием селективных фильтров E τ ic2.

После окончания сеансов гемодиафильтрации с использованием селективных фильтров E τ ic2 концентрация κ -СЛЦ снизилась до 677 мг/л при нормальном уровне λ -СЛЦ (10,8 мг/л); соотношение κ/λ -СЛЦ составило 62,8. Отмечен почечный ответ, уровень креатинина сыворотки снизился до 256 мкмоль/л, клиренс креатинина составил 23,8 мл/мин. После завершения индукционной противоопухолевой терапии получена частичная ремиссия. По данным иммунохимического исследования белков сыворотки крови и мочи сохранялась следовая секреция парапротеина M (0,21 г/л) в сыворотке крови, секреция λ -СЛЦ составила 40,9 мг/л



Динамика лабораторных показателей (концентрация креатинина и свободных легких цепей κ в сыворотке крови) у пациентки Ш. в процессе экстракорпоральной гемокоррекции

Laboratory data change (blood concentration of creatinine and free light chains) in patient Ch. during extracorporeal detoxification

(при сниженной секреции κ -СЛЦ 1,5 мг/л), соотношение κ/λ -СЛЦ – 27,3 (см. рисунок). Достигнуто снижение протеинурии до 0,4 г/сут при отсутствии белка Бенс-Джонса.

С учетом молодого возраста больной и чувствительности к проведенной противоопухолевой терапии была проведена высокодозная химиотерапия (ВДХТ) с трансплантацией аутологичных гемопоэтических стволовых клеток (ГСК). После стимуляции гемопоэза гранулоцитарным колониестимулирующим фактором выполнен сбор мононуклеаров CD34+ в количестве, достаточном для проведения 2 курсов ВДХТ с трансплантацией аутологичных ГСК. Больной была выполнена ВДХТ с использованием препарата мелфалан (120 мг/м²) с последующей трансплантацией аутологичных ГСК. Посттрансплантационный период протекал без существенных осложнений, пациентка была выписана в удовлетворительном состоянии с консервативно курательной хронической почечной недостаточностью II–III стадии.

При обследовании после ВДХТ с трансплантацией аутологичных ГСК у пациентки установлена полная ремиссия с нормализацией всех иммунохимических показателей. Полная ремиссия сохраняется в течение 1,5 года.

Заключение

Больным моноклональными гаммапатиями и с высокой продукцией СЛЦ целесообразно проведение экстракорпоральной детоксикации в целях прямого удаления из кровотока избытка СЛЦ вне зависимости от наличия и степени выраженности почечной недостаточности.

Применение фильтра Emic2 позволяет выполнить селективную элиминацию СЛЦ без потерь альбумина.

Быстрое снижение или удаление СЛЦ в ходе селективной экстракорпоральной элиминации может предотвратить развитие необратимой почечной недостаточности и дать возможность проведения адекватной противоопухолевой терапии.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Любимова Н.В., Турко Т.А., Вотякова О.М., Кушлинский Н.Е. Свободные легкие цепи иммуноглобулинов в сыворотке крови больных моноклональными гаммапатиями. Бюллетень экспериментальной биологии и медицины 2012;153(2):217–22. [Lubimova N.V., Turko T.A., Votyakova O.M., Kushlinskiy N.E. Serum immunoglobulin free light chains in patients with monoclonal gammopathies. Bulletin eksperimentalnoy biologii i meditsiny = Bulletin of Experimental Biology and Medicine 2012;153(2):217–22. (In Russ.)].
2. Турко Т.А., Любимова Н.В., Агеева Т.В., Вотякова О.М. Свободные легкие цепи иммуноглобулинов при множественной миеломе. Клиническая лабораторная диагностика 2010;(9):29. [Turko T.A., Lubimova N.V., Ageeva T.V., Votyakova O.M. Free light chains of immunoglobulins in the diagnosis and prognosis of multiple myeloma. Klinicheskaya laboratornaya diagnostika = Clinical Laboratory Diagnostics 2010;(9):29. (In Russ.)].
3. Hutchison C.A., Cockwell P., Reid K. et al. Efficient removal of immunoglobulin free light chains by hemodialysis for multiple myeloma: *in vitro* and *in vivo* studies. J Am Soc Nephrol 2007;18(3):886–95. DOI: 10.1681/ASN.2006080821.
4. Iggo N., Winearls C.G., Davies D.R. The development of cast-nephropathy in multiple myeloma. QJM 1997;90(11):653–6.
5. Knudsen L.M., Hjorth M., Hippe E. Renal failure in multiple myeloma: reversibility and impact on prognosis. Eur J Haematol 2000;65(3):175–81.
6. Kyle R.A., Gertz M.A., Witzig T.E. et al. Review of 1027 patients with newly diagnosed multiple myeloma. Mayo Clin Proc 2003;78(1):21–33. DOI: 10.4065/78.1.21.
7. Sakhija V., Jha V., Varma S. et al. Renal involvement in multiple myeloma: a 10-year study. Renal Failure 2000;22(4):465–77.
8. Nowrousian M.R., Brandhorst D., Sammet C. et al. Serum free light chain analysis and urine immunofixation electrophoresis in patients with multiple myeloma. Clin Cancer Res 2005;11:8706–14. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-05-0486.
9. Leung N., Gertz M.A., Zeldenzust S.R. et al. Improvement of cast-nephropathy with plasma exchange depends on the diagnosis and on reduction of serum free light chains. Kidney Int 2008;73(11):1282–8. DOI: 10.1038/ki.2008.108.
10. Zucchelli P., Pasquali S., Cagnoli L., Ferrari G. Controlled plasma exchange trial in acute renal failure due to multiple myeloma. Kidney Int 1988;33(6):1175–80.
11. Clark W.F., Stewart A.K., Rock G.A. et al. Plasma exchange when myeloma presents as acute renal failure: A randomized controlled trial. Ann Intern Med 2005;143(11):777–84.
12. Kleeberg L., Morgera S., Jakob C. et al. Novel renal replacement strategies for the elimination Of serum free light chains in patients with kappa light chain nephropathy. Eur J Med Res 2009;14:47–54.
13. Rajkumar S.V., Dimopoulos M.A., Palumbo A. et al. International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma. Lancet Oncol 2014;15(12):538–48. DOI: 10.1016/S1470-2045(14)70442-5.

Вклад авторов

Е.Г. Громова: разработка общего дизайна исследования, написание текста, обзор публикаций по теме статьи;
 П.А. Зейналова: разработка дизайна клинического исследования, написание текста, обзор публикаций по теме статьи;
 Н.В. Любимова: разработка дизайна лабораторного исследования, написание текста, обзор публикаций по теме статьи;
 Ю.С. Тимофеев: получение данных для анализа, анализ полученных данных, статистический анализ данных, обзор публикаций по теме статьи;
 Н.Е. Кушлинский: разработка общего дизайна исследования;
 А.А. Семенова: получение данных для анализа, анализ полученных данных;
 В.В. Лунин: получение данных для анализа;
 Ю.И. Ключагина: курация включенных в исследование пациентов, обзор публикаций по теме статьи.

Authors' contributions

E.G. Gromova: general study design development, article writing, reviewing of publications on the article's topic;
 P.A. Zeynalova: clinical study design development, article writing, reviewing of publications on the article's topic;
 N.V. Lubimova: laboratory study design development, article writing, reviewing of publications on the article's topic;
 Yu.S. Timofeev: obtaining data for analysis, analysis of the obtained data, analysis of the statistical data, reviewing of publications on the article's topic;
 N.E. Kushlinskiy: general study design development;
 A.A. Semenova: obtaining data for analysis, analysis of the obtained data;
 V.V. Lunin: obtaining data for analysis;
 Yu.I. Kluchagina: patients included in the study curation, reviewing of publications on the article's topic.

ORCID авторов/ORCID of authors

Е.Г. Громова/E.G. Gromova: <https://orcid.org/0000-0002-4633-8301>
 Н.Е. Кушлинский/N.E. Kushlinskiy: <https://orcid.org/0000-0002-3898-4127>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.
Financing. The study was performed without external funding.

Информированное согласие. Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.
Informed consent. All patients gave written informed consent to participate in the study.

Статья поступила: 08.04.2019. **Принята к публикации:** 22.05.2019.
Article received: 08.04.2019. **Accepted for publication:** 22.05.2019.