

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **040417**(13) **B1**(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ**

(45) Дата публикации и выдачи патента
2022.05.30

(51) Int. Cl. **G01N 33/52 (2006.01)**
G01N 33/53 (2006.01)

(21) Номер заявки
202000150

(22) Дата подачи заявки
2020.06.02

(54) **СПОСОБ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ ПОЧЕЧНОГО ОТВЕТА НА ПРОТИВОМИЕЛОМНУЮ ТЕРАПИЮ У ПАЦИЕНТОВ С МИЕЛОМНОЙ КАСТ-НЕФРОПАТИЕЙ, ОСТРЫМ ПОЧЕЧНЫМ ПОВРЕЖДЕНИЕМ И ПОТРЕБНОСТЬЮ В ДИАЛИЗЕ**

(31) **2019127166**

(72) Изобретатель:

(32) **2019.08.29**

Рехтина Ирина Германовна,

(33) **RU**

Менделеева Лариса Павловна,

(43) **2021.03.31**

Казарина Евгения Валерьевна,

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:

Двирнык Валентина Николаевна,

**ФЕДЕРАЛЬНОЕ
ГОСУДАРСТВЕННОЕ
БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ**

Столяревич Екатерина Сергеевна,

**"НАЦИОНАЛЬНЫЙ
МЕДИЦИНСКИЙ
ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ЦЕНТР
ГЕМАТОЛОГИИ" МИНИСТЕРСТВА
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ**

Ковригина Алла Михайловна,

**РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
(ФГБУ "НМИЦ ГЕМАТОЛОГИИ")**

Куликов Сергей Михайлович (RU)

МИНЗДРАВА РОССИИ) (RU)

(56) **RU-C1-2686846**
EP-B1-2596117

LAURE ECOTIERE, ANTOINE THIERRY et al. Prognostic value of kidney biopsy in myeloma cast nephropathy: a retrospective study of 70 patients. Nephrol Dial Transplant. 2016, 31(1): p. 64-72, doi: 10.1093/ndt/gfv283. Epub 2015 Aug 19

(57) Изобретение относится к области медицины, в частности к гематологии, и может быть использовано для прогнозирования почечного ответа на противомиеломную терапию при миеломной каст-нефропатии с острым почечным повреждением с потребностью в диализе. Прогноз почечного ответа на противомиеломную терапию у пациентов с миеломной каст-нефропатией, острым почечным повреждением и потребностью в диализе, осуществляют путем световой микроскопии биоптата почки. При этом световую микроскопию проводят на биоптатах почек, заключенных в парафин и окрашенных трихромом по Массону, иммуногистохимическое исследование проводят с антителом к Е-кадгерину. Количественный анализ морфологических изменений в биоптате почки проводят методом компьютерной морфометрии, определяют площадь интерстиция, площадь фиброза интерстиция и площадь экспрессии Е-кадгерина, рассчитывают индекс фиброза интерстиция (ФИ), как отношение площади ФИ к площади интерстиция $\times 100$, в %, и индекс площади экспрессии Е-кадгерина, как отношение площади экспрессии Е-кадгерина к площади интерстиция $\times 100$, %. При значении индекса площади экспрессии Е-кадгерина менее 10% в сочетании со значением индекса площади фиброза интерстиция более 40% прогнозируют отсутствие почечного ответа на эффективную противомиеломную терапию у пациентов с миеломной каст-нефропатией, острым почечным повреждением и потребностью в диализе. Технический результат заключается в высокой достоверности прогноза почечного ответа на противомиеломную терапию у пациентов с миеломной каст-нефропатией, острым почечным повреждением и потребностью в диализе.

B1**040417****040417****B1**

Изобретение относится к области медицины, в частности к гематологии, и может быть использовано для прогнозирования почечного ответа на противомиеломную терапию при миеломной каст-нефропатии с острым почечным повреждением (ОПП) с потребностью в диализе.

У 13% пациентов множественной миеломой (ММ) развивается ОПП с потребностью в диализе, обусловленное миеломной каст-нефропатией [Knudsen L.M., Nielsen B., Gimsing P., Geisler C. Autologous stem cell transplantation in multiple myeloma: outcome in patients with renal failure. *Eur J Haematol* 2005; 75:27-33]. Стандартом лечения в подобных ситуациях являются трехкомпонентные бортезомибсодержащие программы с высокими дозами дексаметазона, обеспечивающие достижение гематологического ответа у 71% пациентов. Однако, несмотря на высокую частоту общего гематологического ответа, почечный ответ при диализзависимой почечной недостаточности не превышает 30-38% [Рехтина И.Г., Менделеева Л.П., Варламова Е.Ю., Бирюкова Л.С. Сравнение эффективности бортезомибсодержащих программ в достижении раннего гематологического и почечного ответа у больных миеломной нефропатией с диализзависимой почечной недостаточностью. *Гематол. и трансфузиол.*, 2015, 4:4-7]. С целью повышения эффективности терапии ОПП предпринимались попытки сочетания химиотерапии с экстракорпоральной элиминацией легких цепей функция почек улучшается только у 33-66% пациентов. А у части пациентов почечная недостаточность необратима, несмотря на самые эффективные методы лечения. Важно отметить, что интенсивные протоколы терапии у пациентов с тяжелыми ОПП, сопряжены с частыми и тяжелыми инфекционными осложнениями, приводящими к высокой ранней летальности. В этой связи возникает вопрос об оправданности столь интенсивного лечения у всех пациентов, так как у части из них имеются необратимые изменения в почках.

Несмотря на то что морфологические изменения в почках при миеломной каст-нефропатии хорошо изучены, критерии необратимости почечной недостаточности не известны. Сложность решения этой проблемы обусловлена рядом причин. Во-первых, почечный ответ зависит от гематологического ответа на химиотерапию, которая существенно изменилась с появлением таргетных препаратов. Во-вторых, стандартным подходом к оценке изменений в почках остается полуколичественный анализ, основанный на приблизительной (визуальной) оценке. Некоторые исследователи неблагоприятным фактором считают распространенный интерстициальный фиброз и тубулярную атрофию, другие - количество белковых цилиндров (30 и более в 10 полях зрения) в просветах канальцев [Ecotièrè L., Thierry A., Debais-Delpech C., Chevret S., Javaugue V., Desport E., et al. Prognostic value of kidney biopsy in myeloma cast nephropathy: a retrospective study of 70 patients. *Nephrol Dial Transpl.* 2015; 0:1-9]. При этом остается не ясным, что следует относить к распространенному фиброзу интерстиция. По принятой полуколичественной градации, вторая степень включает диапазон от 25 до 50% от площади интерстиция, а 3-я - более 50%. Таким образом, имеющиеся данные противоречивы, их прогностическое значение не изучалось.

Одним из ключевых патогенетических механизмов формирования интерстициального фиброза и тубулярной атрофии является эпителиально-мезенхимальная трансформация (ЭМТ) эпителия проксимальных канальцев. В предыдущих исследованиях показана выраженность и значимость этого процесса при миеломной каст-нефропатии [Hertig A., Bonnard G., Ulinski T., Colombat M., Jouanneau C., Vauguey E., et al. Tubular nuclear accumulation of Snail and epithelial phenotypic changes in human myeloma cast nephropathy. *Hum. Pathol.* 2011. 42(8): 1142-1148]. Однако данные о влиянии ЭМТ на возможность улучшения функции почек не изучались.

С применением цифровых технологий стала доступна методика компьютерной морфометрии, позволяющая провести точный количественный анализ патологических изменений в нефробиоптате. Однако компьютерная морфометрия нефробиоптатов пациентов миеломной каст-нефропатией с отдельной оценкой всех патологических изменений ранее не проводилась.

Таким образом, в настоящее время отсутствуют проспективные многоцентровые исследования прогноза почечного ответа на противомиеломную терапию у больных с миеломной каст-нефропатией, острым почечным повреждением и потребностью в диализе. Существующие рекомендации в основном основаны на опыте отдельных исследователей. Наибольшую проблему представляют пациенты с тяжелым ОПП, так как именно у больных этой категории реже отмечается улучшение функции почек, выше ранняя летальность, короче общая выживаемость. Именно эта группа больных нуждается в разработке новых подходов к терапии, направленных на быстрое достижение максимального гематологического ответа, что возможно, позволит улучшить функцию почек у большинства пациентов.

Следовательно, выявление предикторов почечного ответа при ОПП с потребностью в диализе имеет большое практическое значение для разработки индивидуальных подходов к терапии, что позволило бы избежать неоправданного риска тяжелых осложнений.

Технический результат заключается в высокой достоверности прогноза почечного ответа на противомиеломную терапию у пациентов с миеломной каст-нефропатией, острым почечным повреждением и потребностью в диализе.

Технический результат достигается тем, что прогнозирование почечного ответа на противомиеломную терапию у пациентов с миеломной каст-нефропатией, острым почечным повреждением и потребностью в диализе, проводят путем световой микроскопии биоптата почки, при этом световую микроскопию

выполняют на биоптатах почек заключенных в парафин и окрашенных трихромом по Массону, затем проводят их иммуногистохимическое исследование с антителом к Е-кадгерину, с последующим количественным определением площади интерстиция, площади фиброза интерстиция и площади экспрессии Е-кадгерина и рассчитывают индекс фиброза интерстиция (ФИ), как отношение площади ФИ к площади интерстиция $\times 100$, %, и индекс площади экспрессии Е-кадгерина, как отношение площади экспрессии Е-кадгерина к площади интерстиция $\times 100$, %, и при значении индекса площади экспрессии Е-кадгерина менее 10% в сочетании со значением индекса площади фиброза интерстиция более 40% прогнозируют отсутствие почечного ответа на эффективную противомиеломную терапию у пациентов с миеломной каст-нефропатией, острым почечным повреждением и потребностью в диализе.

Прогностическую модель вероятности почечного ответа при миеломной каст-нефропатии с ОПП с потребностью в диализе ранее не разрабатывали.

Расчёт площади интерстиция:

последовательно измеряют площадь коркового вещества почки (sKB), а также составляющие его следующие структуры: площадь всех клубочков, в том числе склерозированных (sКлуб), площадь просвета канальцев (sПКан), площадь цилиндров, в том числе и патологических в просветах канальцев (sЦил), затем рассчитывают площадь интерстиция (ПИ) по формуле: $ПИ = sKB - (sКлуб + sПКан + sЦил)$.

Расчёт площади фиброза интерстиция:

вычисляют площадь фиброзной патологической ткани в интерстиция (ПФИ) на всем протяжении коркового вещества биоптата почки, с помощью компьютерной морфометрии - автоматически выделяют пораженную зону, окрашенную анилиновым синим трихромом по Массону, (синий цвет) согласно заданному цветовому диапазону, после чего проводится автоматический подсчет площади всей выделенной области.

Расчет площади экспрессии Е-кадгерина:

вычисляют площадь экспрессии Е-кадгерина (ПЭ Е-кадгерина) на всем протяжении коркового вещества биоптата почки, с помощью компьютерной морфометрии - автоматически выделяют зону экспрессии антитела (коричневые цвет), согласно заданному цветовому диапазону, после чего проводится автоматический подсчет площади всей выделенной области.

Способ осуществляется следующим образом.

Стандартный протокол исследования биоптата почки включает световую микроскопию. Для световой микроскопии биоптат фиксируют в формалине (10% раствор), далее производят проводку по спиртам восходящей концентрации и заключение в парафин. В дальнейшем срезы с парафиновых блоков толщиной 3-4 мкм окрашиваются гематоксилином и эозином, трихромом по Массону и PAS-реактивом.

Иммуногистохимическое исследование биоптата почки выполняют с антителами к Е-кадгерину (клон NCH-38), в качестве маркеров мезенхимальной дифференцировки используют моноклональные антитела к виментину (клон vim364) и альфа-гладкомышечному актину (клон 1A4). Методика иммуногистохимического исследования выполняется классическим способом. Среды с парафиновых блоков, толщиной 3-4 мкм, монтируют на предметные стекла, покрытые поли-L-лизинном. После этапа высушивания и депарафинизации проводят демаскировку антигенов методом высокотемпературного нагревания. С целью блокирования появления фонового окрашивания стекла промывают в проточном Tris-солевом буфере (pH 7) в течение 10 минут, снова промывают дистиллированной водой, не допуская подсыхания срезов. На этапе иммунного окрашивания на срезы наносят первичные антитела. Титр антител и время инкубации предварительно подбирают опытным путем индивидуально для каждого антитела. Для выявления связавшихся антител используют систему детекции на полимерной основе фирмы Leica в течение 30 мин. Далее срезы обрабатывают раствором диаминобензидина от 1 до 3 мин и промывают в дистиллированной воде; далее докрашивание срезов проводят гематоксилином в течение 10-60 с, затем также промывают дистиллированной водой. Перед заключением под покровное стекло срезы инкубируют последовательно в этаноле, затем в ксилоле. В завершении подготовленные препараты заключают под покровное стекло с использованием специальной бальзамической среды фирмы Leica. Для определения экспрессии белков просматривают корковое вещество нефробиоптата при 100-кратном увеличении.

Количественный анализ морфологических изменений в биоптате почек проводят методом компьютерной морфометрии. Методика состоит из нескольких этапов и подробно изложена в свободном для доступа файле [<http://links.lww.com/TP/A493>]. Используемый алгоритм количественной оценки площади ФИ и площади экспрессии Е-кадгерина основан на анализе цветного цифрового изображения, полученного при световой микроскопии, с помощью специальной оптической системы и программного обеспечения. Использовалась цветная камера Nikon DXM1200, установленная на Микроскоп Nikon Eclipse E1000 M (Nikon, Япония), сканер Zeiss Mirax Scan (Zeiss, Германия) с объективом 20, NA 0,8 и камерой CCD Marlin, для экспортирования оптического изображения в цифровой формат (tiff).

Методом количественного анализа определяли следующие показатели.

1. Площадь интерстиция, (ПИ).
2. Площадь фиброза интерстиция (ПФИ).
3. Площадь экспрессии Е-кадгерина (ПЭ Е-кадгерина).

4. Индекс фиброза интерстиция, %.

(Отношение площади ФИ к площади интерстиция $\times 100$).

5. Индекс площади экспрессии Е-кадгерина, %.

(Отношение площади экспрессии Е-кадгерина к площади интерстиция $\times 100$).

В обследование было включено 25 пациентов с миеломной каст-нефропатией и ОПП с потребностью в диализе, у которых в результате индукционной химиотерапии был достигнут гематологический ответ. Диагноз миеломной каст-нефропатии был установлен на основании световой и иммунофлуоресцентной микроскопии биоптата почки. У всех пациентов биопсия почки выполнялась до начала противомиеломной терапии. Помимо основных показателей индекса фиброза интерстиция, %, и индекса площади экспрессии Е-кадгерина, %, было проведено исследование показателей числа склерозированных клубочков, %, (отношение числа склерозированных клубочков к общему числу клубочков $\times 100$); числа белковых цилиндров в 1 поле зрения (отношение числа белковых цилиндров во всех полях зрения к числу полей зрения); индекса площади клеточной воспалительной инфильтрации, % (отношение площади клеточной инфильтрации к площади интерстиция $\times 100$); индекса площади экспрессии виментина, % (отношение площади экспрессии виментина к площади интерстиция $\times 100$); индекса площади экспрессии альфа-гладкомышечного актина, % (отношение площади экспрессии альфа-гладкомышечного актина к площади интерстиция $\times 100$). Медиана времени от диагностики ОПП до выполнения биопсии почки составила 14 дней (0-73). Из 25 пациентов у 17 был достигнут почечный ответ (независимость от гемодиализа), у 8 - почечный ответ отсутствовал. Методом компьютерной морфометрии был проведен количественный анализ патологических изменений в биоптате почки. Результаты исследования представлены в таблице.

Показатели компьютерной морфометрии биоптата почки у пациентов с гематологическим ответом на химиотерапию в зависимости от достижения почечного ответа

Показатель	Пациенты с почечным ответом (n=17)	Пациенты без почечного ответа (n=8)	p
Число склерозированных клубочков (%)	4,8 (0–33,3)	3,5 (0–30)	0,754
Число белковых цилиндров в 1 поле зрения	6,4 (1,3–36,5)	6,4 (4–31)	0,69
Индекс площади клеточной воспалительной инфильтрации, %	6,3 (0–22,6)	4,7 (2,6–17,5)	0,156
Индекс площади ФИ, %	24,9 (12,9–39,3)	45,9 (19,1–59)	0,001
Индекс площади экспрессии Е-кадгерина, %	15,9 (5,4–24,8)	7,1 (4,2–12)	0,006
Индекс площади экспрессии Е-виментина, %	22,9 (6,3–43,9)	23,5 (11,1–48,4)	0,785
Индекс площади экспрессии альфа-гладкомышечного актина, %	33,5 (14,9–56,5)	47,5 (30,6–64,2)	0,245

Примечание: указаны медиана значений и вариационный размах.

Из всех анализируемых параметров статистически значимые различия были выявлены по индексам площади экспрессии Е-кадгерина и площади ФИ.

Для определения значимости показателя ФИ, определяемого методом компьютерной морфометрии, в качестве прогностического маркера вероятности почечного ответа был проведен ROC-анализ (см. фиг. 1). Полученная кривая позволяет сделать вывод о том, что количественный показатель ФИ обладает хорошей надежностью прогноза почечного ответа, с учетом значения площади под кривой. Таким образом, данный диагностический признак может быть использован в прогностической оценке.

На фиг. 1 показана ROC-кривая прогноза почечного ответа по индексу фиброза интерстиция. ФИ - фиброз интерстиция. Значения над ROC-кривой - оценка вероятности почечного ответа, соответствующая выбранному порогу ФИ. Показатель площади под кривой (0,79) указывает на достоверность прогноза почечного ответа по значениям ФИ.

Методом ROC-анализа доказана также высокая надежность ($p < 0,05$) распространенности экспрессии Е-кадгерина в прогнозировании почечного ответа (см. фиг. 2). На фиг. 2 показана ROC-кривая прогноза почечного ответа по индексу площади экспрессии Е-кадгерина в нефробиоптате. Показатель площади под кривой равен 0,75 (существенно выше чем 0,5), что указывает на хорошую надежность прогноза почечного ответа по численным значениям экспрессии Е-кадгерина. Числовые значения над ROC-кривой - оценка вероятности почечного ответа, соответствующая выбранному порогу экспрессии Е-кадгерина.

Корреляционный анализ не выявил статистически значимой связи между индексами площади экспрессии Е-кадгерина и ФИ ($R_s = -0,335$, $p = 0,065$).

При объединении этих двух наиболее значимых факторов площадь под ROC-кривой увеличилась до 0,84 (у каждого признака в отдельности было 0,79 и 0,75), что говорит об увеличении точности прогноза почечного ответа или его отсутствия (см. фиг. 3). На фиг. 3 показана ROC-кривая прогноза почечного ответа по двум морфометрическим параметрам (индексу площади фиброза интерстиция и индексу

площади экспрессии E-кадгерина). Показатель площади под кривой равен 0,84 (существенно выше чем 0,5), что указывает на очень хорошую надежность прогноза почечного ответа по численным значениям площади фиброза интерстиция и экспрессии E-кадгерина. Числовые значения над ROC-кривой - оценка вероятности почечного ответа, соответствующая выбранному порогу измерений.

Авторами создано логическое правило, которое определяет неблагоприятную группу по почечному ответу среди всех пациентов: индекс площади E-кадгерина менее 10% и/или индекс площадь ФИ более 40%. Отношение шансов (OR) = 24.5; С использованием метода дискриминантного анализа была разработана прогностическая модель (см. фиг. 4).

На фиг. 4 показана модель прогнозирования почечного ответа у больных миеломной каст-нефропатией с ОПП с потребностью в диализе. Характеристика этого правила. Если пациент отнесен в неблагоприятную группу, то его вероятность отсутствия почечного ответа на эффективную противомиеломную терапию в 24 раза больше, чем у пациента, отнесенного к благоприятной группе. Из пациентов, которые по индексам площади экспрессии E-кадгерина и ФИ оказались в неблагоприятной группе, только в 6,67% (1 из 14 человек) был получен почечный ответ в результате противомиеломной терапии.

Площадь экспрессии эпителиального маркера E-кадгерина менее 10% в сочетании с площадью фиброза интерстиция более 40% от площади интерстиция - прогностические факторы отсутствия почечного ответа при эффективности противомиеломной терапии у больных миеломной каст-нефропатией с острым почечным повреждением с потребностью в диализе.

Примеры осуществления способа.

Пример 1.

Пациент А., 70 лет. Множественная миелома у данного пациента дебютировала с развития острого почечного повреждения (креатинин крови 960 мкмоль/л, олигурия 300 мл/сут., СКФ <5 мл/мин), в связи с чем пациенту был начат экстренный гемодиализ. С диагностической целью выполнена биопсия почки, по результатам которой выявлена миеломная каст-нефропатия. Клинический диагноз: Множественная миелома, протекающая с парапротеинемией Бенс-Джонс каппа, III стадия по R-ISS. Миеломная каст-нефропатия. Острое почечное повреждение стадия L (по классификации RIFLE); Сопутствующее заболевание: Ишемическая болезнь сердца: постинфарктный кардиосклероз. Пароксизмальная форма мерцательной аритмии. Недостаточность кровообращения ПА стадии.

При общепринятом стандартном полуколичественном морфологическом исследовании выраженность фиброза интерстиция соответствовала II степени. Далее была проведена компьютерная морфометрия с расчётом следующих показателей.

1. Индекс фиброза интерстиция (в препарате с окраской по Массону).

Площадь интерстиция (ПИ), мкм = 3832391,6.

Площадь фиброза интерстиция (ПФИ), мкм = 1366241,8.

Индекс фиброза интерстиция, % (отношение площади ФИ к площади интерстиция 1×100) = 35,6%.

2. Индекс площади экспрессии E-кадгерина (в препарате с антителом к E-кадгерину).

Площадь интерстиция, (ПИ), мкм = 783992,4.

Площадь экспрессии E-кадгерина (ПЭ E-кадгерина), мкм = 113235,2.

Индекс площади экспрессии E-кадгерина (отношение площади экспрессии E-кадгерина к площади интерстиция $\times 100$), % = 14,4%.

Таким образом, с учетом представленной нами модели, пациент относился к благоприятной группе по почечному прогнозу. Нами проведено лечение по стандартной 3-х компонентной схеме химиотерапии (бортезомиб, циклофосфамид, дексаметазон), без редукции доз препаратов. Лечение осложнилось двусторонней пневмонией, рецидивирующим нарушением ритма. После 2-х курсов терапии был получен гематологический ответ. Через 1,5 месяца от начала лечения функция почек улучшилась, и удалось полностью отказаться от заместительной почечной терапии.

Таким образом, прогнозирование почечного ответа повлияло на выбор терапии. Восстановление функции почек и прекращение гемодиализа оправдывает тактику интенсивной терапии, несмотря на развитие тяжелых осложнений у пациента пожилого возраста с тяжелой сопутствующей патологией.

Пример 2.

Пациентка П., 60 лет. На фоне развития тяжелого острого почечного повреждения (креатинин крови 1500 мкмоль/л, СКФ <5 мл/мин) был экстренно начат гемодиализ. С диагностической целью была выполнена биопсия почки, установлен диагноз миеломной каст-нефропатии. В последующем диагноз множественной миеломы был подтвержден. При стандартном полуколичественном исследовании степень выраженности фиброза интерстиция соответствовала 2 степени, т.е. прогнозировать обратимости почечного повреждения невозможно.

При количественном анализе с помощью заявленного способа компьютерной морфометрии определены следующие показатели:

1. Индекс фиброза интерстиция.

Площадь интерстиция (ПИ), мкм = 2417793,8.

Площадь фиброза интерстиция (ПФИ), мкм = 1308802,5.

Индекс фиброза интерстиция, % (отношение площади ФИ к площади интерстиция 1×100) = 54,1%.

2. Индекс площади экспрессии E-кадгерина.

Площадь интерстиция (ПИ), мкм = 1808410,6.

Площадь экспрессии E-кадгерина (ПЭ E-кадгерина), мкм = 158795,4.

Индекс площади экспрессии E-кадгерина (отношение площади экспрессии E-кадгерина к площади интерстиция $\times 100$), % = 8,8%.

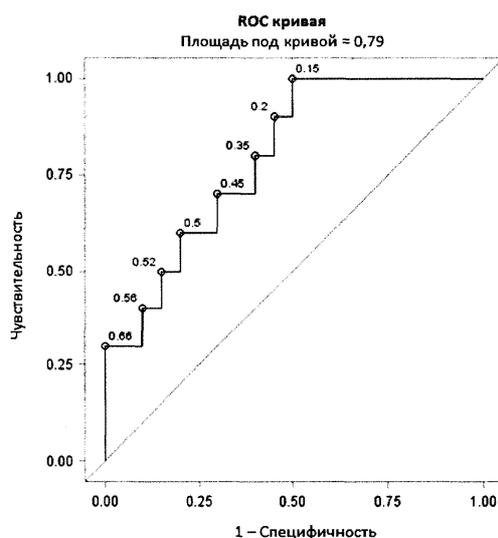
На основании прогностической модели почечное повреждение необратимо даже при быстром и эффективном химиотерапевтическом воздействии.

Больной проведено 2 курса химиотерапии по стандартной бортезомибсодержащей программе (бортезомиб, циклофосфамид, дексаметазон), в результате чего был достигнут глубокий гематологический ответ (ОхЧР). Лечение осложнилось развитием двусторонней пневмонии, сепсисом, что потребовало перевода в отделение реанимации. Несмотря на быстрое достижение глубокого гематологического ответа, функция почек не улучшилась, на основании чего констатирована терминальная стадия хронической болезни почек с потребностью в гемодиализе.

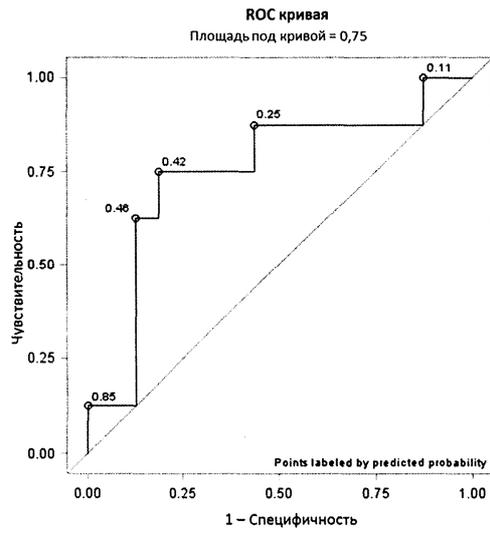
Использование прогностической модели позволило бы установить крайне низкую вероятность почечного ответа. Правильной тактикой в данном случае было бы проведение химиотерапии в менее интенсивном режиме, что позволило бы избежать развития жизнеугрожающих осложнений.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

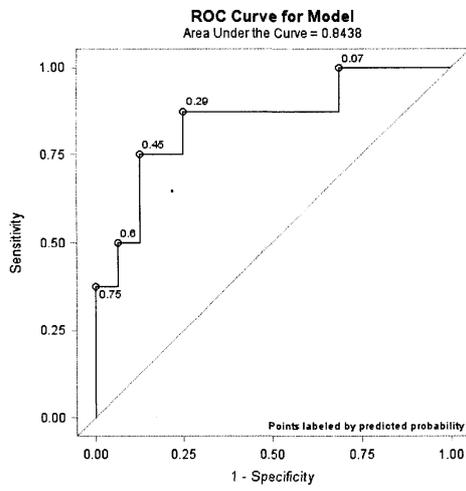
Способ прогнозирования почечного ответа на противомиеломную терапию у пациентов с миеломной каст-нефропатией, острым почечным повреждением и потребностью в диализе, включающий световую и иммунофлуоресцентную микроскопию биоптата почки, отличающийся тем, что световую микроскопию проводят на биоптатах почки заключенных в парафин и окрашенных трихромом по массону и PAS-реактивом, иммунофлуоресцентную микроскопию выполняют на свежемороженых срезах с применением антител к E-кадгерину - клон NCH-38 и маркеров мезенхимальной дифференцировки моноклональных антител к виментину-клон v1m364 и альфа-гладкомышечному актину-клон 1A4, причем срезы с парафиновых блоков толщиной 3-4 мкм монтируют на предметные стекла, подготовленные препараты заключают покровным стеклом с использованием бальзамической среды фирмы Leica и определяют экспрессию белков, просматривая корковое вещество биоптата почки при 100-кратном увеличении, количественный анализ морфологических изменений в биоптате почки проводят методом компьютерной морфометрии, определяют площадь интерстиция, площадь фиброза интерстиция и площадь экспрессии E-кадгерина, рассчитывают индекс фиброза интерстиция (ФИ), как отношение площади ФИ к площади интерстиция $\times 100$, в %, и индекс площади экспрессии E-кадгерина, как отношение площади экспрессии E-кадгерина к площади интерстиция $\times 100$, %, и при значении индекса площади экспрессии E-кадгерина менее 10% в сочетании со значением индекса площади фиброза интерстиция более 40% прогнозируют отсутствие почечного ответа на эффективную противомиеломную терапию у пациентов с миеломной каст-нефропатией, острым почечным повреждением и потребностью в диализе.



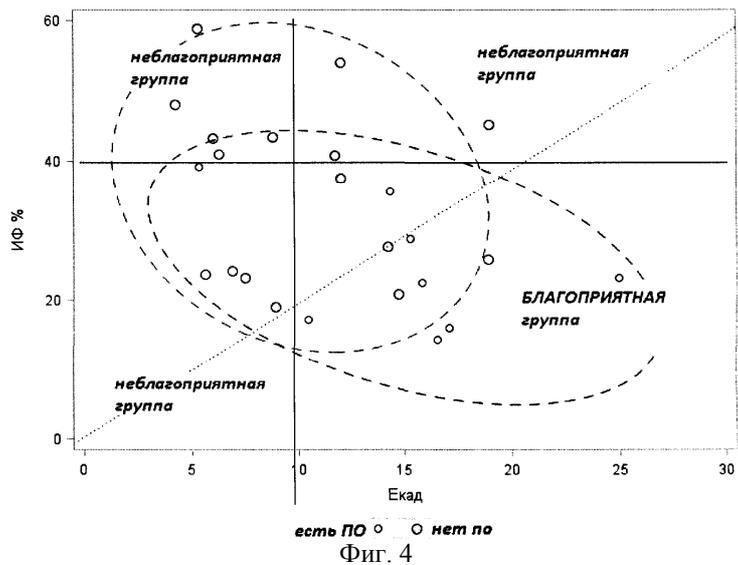
Фиг. 1



Фиг. 2



Фиг. 3



Фиг. 4

