

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ

**ГОСУДАРСТВЕННОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
«РЕСПУБЛИКАНСКИЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЦЕНТР
РАДИАЦИОННОЙ МЕДИЦИНЫ И ЭКОЛОГИИ ЧЕЛОВЕКА»**

Д.В. Кравченко, С.А. Ходулева, Д.К. Новик

МНОЖЕСТВЕННАЯ МИЕЛОМА

Практическое пособие для врачей

УДК 616-006.448(07)

Рецензенты: д-р мед.наук, проф. Л.А. Смирнова; д-р мед. наук, проф.
А.И. Смирновский

Множественная миелома. Практическое пособие для врачей./ Д.В. Кравченко, С.А. Ходулева, Д.К. Новик. – Гомель: государственное учреждение «Республиканский научно-практический центр радиационной медицины и экологии человека», 2016. – 83 с.

В практическом пособии для врачей представлены современные данные об этиопатогенезе, клинических проявлениях и методах диагностики множественной миеломы. Изложены классификации, системы стадирования и прогноза заболевания. Описаны основные принципы и схемы специфической и сопроводительной терапии множественной миеломы. Пособие предназначено для врачей-интернов, клинических ординаторов, врачей-терапевтов, врачей общей практики, онкологов и гематологов.

Список сокращений

- АутоТГСК – аутологичная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток
- АллоТГСК – аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток
- АЧТВ – активированное частичное тромбопластиновое время
- БРВ – безрецидивная выживаемость
- ВХТ – высокодозная химиотерапия
- ГКС – глюкокортикостероиды
- Г-КСФ – гранулоцитарный колониестимулирующий фактор
- ИЛ-1 – интерлейкин 1
- ИЛ-6 – интерлейкин 6
- КТ – компьютерная томография
- КМ – костный мозг
- ЛДГ – лактатдегидрогеназа
- ММ – множественная миелома
- МГНЗ (MGUS) – моноклональная гаммапатия неопределенного значения (monoclonal gammopathy of undetermined significance)
- МРТ – магниторезонансная томография
- МО – минимальный ответ
- МОБ – минимальная остаточная болезнь
- НПВС – нестероидные противовоспалительные средства
- ОВ – общая выживаемость
- ОХЧО – очень хороший частичный ответ
- ПК – плазматические клетки
- ПЭТ – позитронно-эмиссионная томография
- ПР – полная ремиссия
- ПО – полный ответ
- СОЭ – скорость оседания эритроцитов
- СРБ – С-реактивный белок
- ТГСК – трансплантация гемопоэтических стволовых клеток

ЧР – частичная ремиссия

ЧО – частичный ответ

IPI – международный прогностический индекс (International prognostic index)

FISH – флуоресцентная in situ гибридизация (fluorescence in situ hybridization)

PIg – патологический иммуноглобулин

SWOG – юго-западная онкологическая группа (Southwest Oncology Group)

Введение

Множественная миелома (миеломная болезнь, болезнь Рустицкого - Калера) — это злокачественное лимфопролиферативное заболевание, характеризующееся инфильтрацией костного мозга плазматическими клетками (ПК), наличием моноклонального иммуноглобулина в сыворотке и/или в моче и остеолитическими поражениями костей.

Частота множественной миеломы (ММ) составляет 1% всех злокачественных опухолей и 10% всех гемобластозов. Заболевание распространено повсеместно, самая низкая заболеваемость в Китае — 1 на 100 000 населения в год, а в странах Европы и Северной Америки достигает 6-10 на 100 000. При этом число заболевших в западных странах увеличивается с возрастом, достигая 20 на 100 000 в год в возрастной группе от 70 до 79 лет. Для России данный показатель составляет примерно 1,6 на 100 000 населения. В Республике Беларусь уровень заболеваемости ММ составляет 2,3 на 100 000 населения в год. В общей популяции мужчины болеют чаще женщин в соотношении 3:2. При этом у представителей негроидной расы заболеваемость в 2 раза выше, чем среди представителей белой расы. Заболевают ММ преимущественно пожилые люди (медиана возраста на момент установления диагноза - около 70 лет), лишь 5—10% пациентов составляют люди моложе 70 лет. В литературе описаны только единичные больные с множественной миеломой моложе 30 лет. Хотя в последние годы наблюдается тенденция к «омоложению» заболевания.

Множественная миелома на сегодняшний день остается неизлечимым заболеванием. В Европе смертность от ММ составляет 4,1 на 100 000 в год. В последние годы современная комплексная терапия ММ, включающая химиотерапевтические препараты, локальную лучевую терапию, ортопедические пособия и операции, меры по устранению метаболических нарушений, позволила увеличить общую выживаемость больных до 33-34 месяцев (по данным SWOG, 2007). Тем не менее, рецидивы неизбежно наступают у подавляющего большинства больных. Высокодозная

химиотерапия (ВХТ) с последующей аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток (аутоТГСК) сегодня рассматривается в качестве терапии первой линии у больных множественной миеломой в возрасте до 65 лет. Основной целью разработки новых протоколов ВХТ является улучшение отдаленных результатов лечения – увеличения длительности общей и безрецидивной выживаемости. Последнее десятилетие характеризуется созданием новых препаратов для лечения ММ, таких как блокаторы протеасом (бортезомиб), ингибиторы ангиогенеза (талидомид и леналидомид), использование которых позволит расширить терапевтические возможности и приведет к увеличению продолжительности и улучшению качества жизни онкогематологических пациентов.

Знание врачами клинических и лабораторных признаков множественной миеломы необходимо для своевременной диагностики и выбора адекватной терапии данного заболевания и его осложнений.

1. Историческая справка

Термин «множественная миелома» был предложен J. Rustizky в 1873 г. и широко используется в настоящее время. Название «болезнь Рустицкого-Калера» длительное время использовалось в Европе после описания этого заболевания О. Kahler в 1889 г. Термин «миеломная болезнь» возник в 1949 г. после первого в СССР описания этого заболевания Г.А. Алексеевым. Последние два названия сегодня носят больше историческое значение.

Первое подробное описание больного с множественной миеломой опубликовал в 1850 г. W. Macintyre. При исследовании мочи пациента он обнаружил осадок, выпадающий при нагревании, исчезающий при кипячении и вновь появляющийся при охлаждении. В дальнейшем Н. Bence-Jones, исследовав такой осадок, пришел к выводу, что белок является «гидратированным оксидом альбумина». Впоследствии этот белок получил название белка Бенс-Джонса. Морфологическое описание плазматических клеток впервые дал R. Cajal в 1890 г., а в 1895 г. T. Marschalko подробно описал эти клетки. В 1900 г. J.H. Wright отметил, что у больных с множественной миеломой опухоль состоит из плазматических клеток.

Следующим этапом в диагностике и изучении ММ стало введение в 1929 г. в практику обследования костно-мозговой пункции (определение плазматочной инфильтрации костного мозга) и в 1937 г. электрофореза для разделения белков сыворотки (узкий и высокий пик в зоне γ -глобулинов).

В начале 60-х годов J. Waldenstrom сформулировал концепцию поликлональной и моноклональной гаммапатии, а в конце 70-х годов L. Kubagawa и соавт. доказали В-клеточную природу плазматических клеток.

Первые успехи в лечении ММ связаны с синтезом в 1953 г. в России сарколизина и в том же году в Англии — его левовращающего изомера, названного мелфаланом. Первое успешное применение сарколизина у нескольких больных ММ было осуществлено в 1958 г. группой сотрудников Российского онкологического научного центра под руководством Н.Н. Блохина. В 1962 г. D. Bergsagel сообщил, что мелфалан может индуцировать

ремиссии у трети больных с ММ. Вскоре D. Korst получил аналогичные результаты при использовании циклофосфида. Сочетание мелфалана с преднизолоном, предложенное R. Alexanian, позволило ощутимо улучшить результаты лечения ММ. Также использовались сочетания и других химиотерапевтических препаратов, что способствовало улучшению процесса лечения заболевания. В начале 80-х годов при лечении больных с ММ стали применять и высокодозную химиотерапию с последующей аутологичной трансплантацией костного мозга. Это дало возможность не только преодолеть резистентность у некоторых больных, но и получить полные ремиссии у 30 % пациентов. В дальнейшем совершенствовались схемы химиотерапии и сопроводительного лечения (бисфосфонаты и др.), создавались новые препараты (бортезомиб, леналидомид и др.), что происходит и в настоящее время (рис.1).



Рисунок 1. История развития терапии ММ (Wintrobe, 2009)

(АутоТСК – аутологичная трансплантация стволовых клеток; ТГСК - трансплантация гемопоэтических стволовых клеток; СХТ – стандартная химиотерапия; ИФН-α – интерферон-α; МР – мелфалан, преднизолон; VAD: винкристин, доксорубицин, дексаметазон; VBMCP: винкристин, BCNU, мелфалан, циклофосфамид и преднизолон (M2-режим).

2. Этиопатогенез

Этиология заболевания окончательно не установлена. Среди возможных этиологических факторов рассматривают генетическую предрасположенность (выявлены расовые различия частоты встречаемости ММ, случаи ММ у монозиготных близнецов и членов одной семьи), хроническую антигенную стимуляцию (инфекции, хроническое воспаление, заболевания соединительной ткани, аутоиммунные процессы, аллергические заболевания), воздействие на гемо- и иммуногенез вирусов (вирус иммунодефицита человека, вирус гепатита С, герпесвирус 8 типа и некоторые др.) и ионизирующее излучение. Появившаяся тенденция к более частому возникновению миеломы у лиц моложе 55 лет указывает на влияние фактора состояния окружающей среды.

В основе патогенеза ММ лежит опухолевая трансформация клеток-предшественниц В-лимфоцитов в герминальном центре периферических лимфоидных органов после соматических гипермутаций реаранжированных генов иммуноглобулинов и изотипического переключения синтеза антител с сохранением способности этих клеток дифференцироваться до конечного этапа – плазматических клеток, являющихся субстратом опухоли. Пролиферация опухоли происходит, в основном, в костном мозге, но иногда и в экстрамедуллярных очагах. Патологические плазматические клетки секретируют моноклональный иммуноглобулин (М-белок) – иммуноглобулин (Ig) или его компонент/фрагмент с аномальной последовательностью аминокислот в своем строении и потерей нормальной функции в результате мутации генов, ответственных за выработку иммуноглобулина. М-белок также называют М-компонентом, М-протеином, миеломным белком, парапротеином, патологическим Ig (PIg) или пиком протеина (пик при электрофорезе белковых фракций). Синтез М-белка приводит к ряду последствий: синдром гипервязкости, почечная недостаточность, развитие амилоидоза, снижение иммунитета в результате подавления выработки нормальных Ig. М-белок может быть представлен только легкими цепями Ig с малым молекулярным весом (22 Дальтона), что позволяет ему легко попадать из крови в мочу в виде белка

Бенс-Джонса. Свободные белки Бенс-Джонса (также как и молекулы PIg) могут присоединяться друг к другу и/или к другим тканям и приводить в конечном итоге к амилоидозу почек, сердца, поражению нервной системы.

ММ является медленно пролиферирующей опухолью низкой степени злокачественности. У больных с активно текущей ММ только 1-3% опухолевых плазматических клеток находятся в фазе деления клетки (S-фаза). Вначале время удвоения опухолевой массы составляет 1-3 дня, но по мере увеличения опухолевой массы скорость роста опухоли снижается, доклиническая (бессимптомная) стадия заболевания может длиться 1-3 года. Отчетливая парапротеинемия обнаруживается при массе опухолевого клона 1×10^{11} клеток, что составляет около 200 г, а клинические проявления — при массе опухоли около 1 кг (1×10^{12} миеломных клеток).

Для роста и распространения опухолевого клона требуется поддержка костномозгового микроокружения. Молекулы адгезии на внеклеточном матриксе и стромальные клетки костного мозга регулируют «хоуминг» (возвращение «домой» — в костный мозг) миеломных клеток. Адгезия миеломных клеток к стромальным клеткам приводит к избыточной выработке некоторых цитокинов и факторов роста. В результате чего активируются многочисленные сигнальные пути, включая JAK/STAT, PI3K/Akt/NF-κB и Wnt, которые активируют ангиогенез, вызывают нарушение функции клеточно-опосредованного иммунитета, нарушение паракринной и аутокринной регуляции, стимулируют избыточную продукцию интерлейкина 6 (ИЛ-6) и интерлейкина 1β (ИЛ-1β). Установлено, что ИЛ-6 является основным стимулятором роста и дифференцировки миеломных плазматических клеток и клеток-предшественников опухолевого клона, поэтому высокий уровень ИЛ-6 и большое число рецепторов к нему на поверхности ПК отражают степень активности множественной миеломы. Повышенная продукция ИЛ-1β влияет на диссеминацию опухолевых клеток при ММ, а также их контакт с клетками стромы и сосудами. В свою очередь, межклеточные взаимодействия ПК, клеток

стромы костного мозга и микрососудов лежат в основе опухолевого роста и резистентности к химиотерапии.

В возникновении ММ принимают участие сотни различных генов, определяющих процессы пролиферации, дифференцировки, клеточного апоптоза, секрецию цитокинов и факторов роста. В настоящее время с помощью молекулярно-генетических методов выявлена экспрессия 9732 генов и составлен каталог экспрессированных генов при множественной миеломе (Myeloma Gene Index). Наиболее изучена роль в патогенезе опухолевой трансформации клетки-предшественницы В-лимфоцитов транслокации или нарушения экспрессии онкогенов в локусе IgH (тяжелых цепей иммуноглобулинов) на 14 хромосоме в регионе q32 с гиперэкспрессией циклинов D. Активированные гены циклинов D могут побуждать ПК отвечать на пролиферативные стимулы, а также вызывать дальнейшие изменения генома, поэтому циклин D стал важной целью для прогностической классификации и терапии при ММ. Другим онкогеном, регуляция которого нарушается t(4;14) является ген рецептора 3 фактора роста фибробластов (FGFR3), гиперэкспрессия которого вызывает пролиферацию злокачественных миеломных клеток и предотвращает их апоптоз. В половине случаев при ММ может иметь место делеция или моносомия 13 и 17 пар хромосом. В процессе опухолевой прогрессии развивается дополнительная хромосомная нестабильность, что приводит к мутациям или дисрегуляции экспрессии таких ключевых генов как C-myc, N-ras, K-ras, FGFR3 и p53.

Неконтролируемый рост ПК приводит к костной деструкции и угнетению нормального кроветворения в костном мозге (КМ) с последующим развитием анемии, нейтропении и тромбоцитопении. В основе патогенеза литических поражений костной ткани при ММ лежит ингибция остеобластов и активация остеокластов, благодаря продукции миеломными клетками остеокластактивирующих факторов (OAFs), локальных цитокинов, в том числе ИЛ-1b, ИЛ-6, TNF- α и - β , хемокинов. Кроме того, повышение уровней цитокинов, высвобождаемых миеломными клетками, способствует избыточной

экспрессии активатора рецептора лиганда ядерного фактора κВ (RANKL) остеобластами и снижению экспрессии его ложного рецептора остеопротегерина (OPG) (путем его улавливания синдеканом от миеломных клеток). Нарушение количественного соотношения между этими двумя молекулами приводит к повышению костной резорбции и снижению формирования костной ткани. В дальнейшем это ведет к высвобождению ряда цитокинов (TGF-β, PDGF и др.), дополнительно стимулирующих рост миеломных клеток. Эти цитокины в свою очередь стимулируют выброс PTHrP (белок, ассоциированный с паратиреоидным гормоном) из миеломных клеток, который вызывает секрецию RANKL стромальными клетками микроокружения костного мозга, что в итоге формирует порочный круг в патогенезе заболевания.

Схема механизма разрушения кости при ММ представлена на **рисунке 2**.

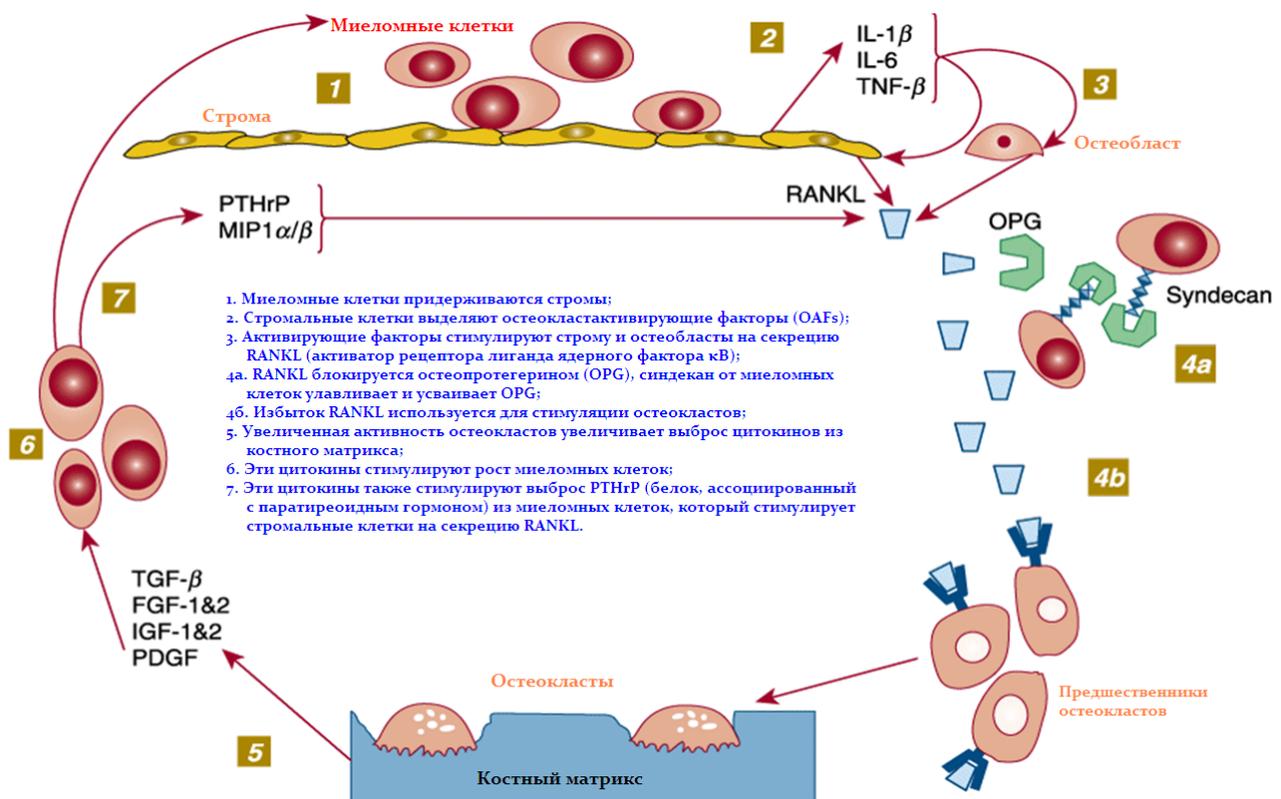


Рисунок 2. Механизм разрушения кости при ММ (Tricot G., 2000).

3. Классификация

Выделяют следующие варианты множественной миеломы (IMWG — International Myeloma Working Group, 2003):

1. Симптоматическая миелома;
2. Вариантные (редкие) формы множественной миеломы:
 - несекретирующая ММ;
 - остеосклеротическая форма миеломы;
 - биклональная миелома;
 - плазмноклеточный лейкоз.
3. Вялотекущая (тлеющая, бессимптомная) миелома.
4. Плазмоцитома:
 - Солитарная плазмоцитома костей;
 - Экстрamedулярная плазмоцитома.

В соответствии с клинико-анатомической классификацией, основанной на данных рентгенологического исследования костей скелета и морфологическом анализе пунктатов и трепанобиоптатов костей выделяют следующие формы ММ:

- диффузная;
- диффузно-очаговая;
- множественно-очаговая.

Чаще всего встречается диффузно-очаговая форма (60%), при которой на фоне диффузного остеопороза регистрируются единичные опухолевые метастазы. В 24% случаев отмечается диффузное поражение, характеризующееся обнаружением на рентгенограммах диффузного остеопороза. При множественно-очаговой форме (15%) опухолевые узлы отграничены от нормального костного мозга, поражения скелета характеризуются множественностью и преимущественной локализацией в плоских костях (ребра, грудина, череп и позвоночник).

Следует отметить, что данная классификация в клинической практике последнее время используется редко, так как не определяет ни тактики лечения, ни прогноза заболевания.

В зависимости от класса и типа секретируемых миеломными клетками P_{lg} выделяют иммунохимические варианты заболевания (табл. 1).

Таблица 1. Основные иммунохимические типы множественной миеломы и их характеристика

Название варианта	Патологический иммуноглобулин сыворотки	Патологический иммуноглобулин мочи (тип легких цепей)	Частота встречаемости (%)
G-миелома	Gκ или Gλ	κ, λ	55-65
A-миелома	Aκ или Aλ	κ, λ	20-25
D-миелома	Dκ или Dλ	κ, λ	2-5
E-миелома	Eκ или Eλ	κ, λ	0,1-0,5
M-миелома	Mκ или Mλ	κ, λ	0,05-0,1
Миелома Бенс-Джонса (болезнь легких цепей)	Нет	κ, λ	12-20
Биклональная миелома	Разные соотношения двух P _{lg} и более (чаще IgG+IgA)	κ или λ	1-2
Несекретирующая миелома	Нет	—	1-4

4. Клинические проявления

Клинические проявления ММ обусловлены тремя основными патогенетическими признаками заболевания:

- 1) инфильтрацией костного мозга клональными плазматическими клетками;
- 2) секрецией этими клетками патологического моноклонального иммуноглобулина;
- 3) резким снижением выработки нормальных поликлональных иммуноглобулинов.

Основные клинические проявления и механизмы их развития показаны на **рисунке 3**.

К клиническим проявлениям ММ относятся:

- костномозговой синдром, характеризующийся с одной стороны поражением костей вследствие остеодеструкции (боль, патологические переломы), с другой стороны - угнетением нормального гемопоэза вследствие плазмоклеточной инфильтрации костного мозга (анемия, реже – лейкопения и тромбоцитопения);
- гиперкальциемия, проявляющаяся жаждой, полиурией, мышечными болями, тошнотой, рвотой, запорами, гипотензией и др.;
- нарушение функции почек;
- синдром повышенной вязкости крови;
- амилоидоз;
- геморрагический синдром;
- неврологические нарушения;
- синдром вторичного иммунодефицита и, как следствие, рецидивирующие хронические бактериальные и вирусные инфекции.

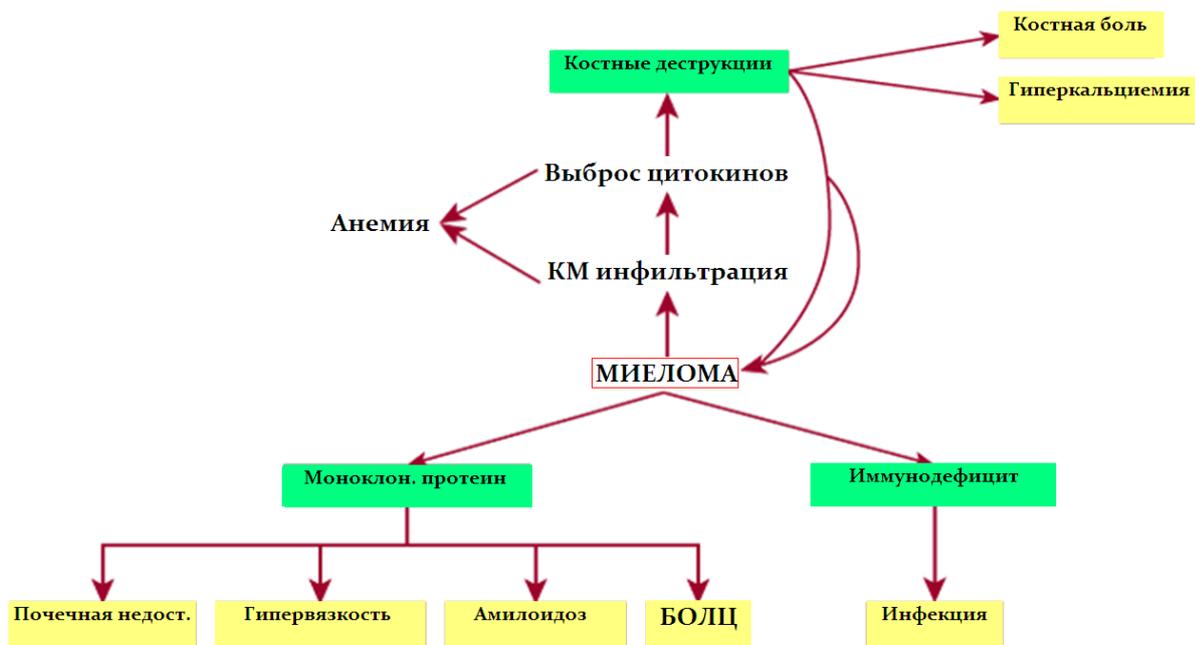


Рисунок 3. Клинические проявления при ММ и механизмы их развития (Marshall A. Lichtman, 2011; БОЛЦ – болезнь отложения легких цепей).

Частота этих клинических проявлений и лабораторных признаков при ММ представлена в *таблице 2*.

Одним из ведущих клинических проявлений ММ является **боль в костях** (у 60-70% пациентов), возникающая в результате остеолизиса. Боли локализуются чаще всего по ходу пораженных позвонков в пояснично-крестцовой области, в грудной клетке, в области костей таза, реже в длинных трубчатых костях. Выраженность оссалгий зависит от стадии заболевания: от мигрирующих, возникающих при перемене положения в начале заболевания, до нестерпимых, резко ограничивающих движения пациентов в поздних стадиях. Нередко возникают патологические переломы с деформацией грудной клетки, компрессией тел поясничных и грудных позвонков, приводящие к компрессии спинного мозга и периферическим параличам. В клинической практике нередко пациенты с болями в поясничном отделе позвоночника до постановки диагноза ММ длительное время наблюдаются у невролога. В данном случае следует обращать внимание на сопутствующую анемию и увеличение СОЭ.

Гиперкальциемия (скорректированная сывороточная концентрация кальция более чем на 0,25 ммоль/л выше верхней границы нормы или превышает 2,75

ммоль/л) встречается у 1/5 больных ММ и является результатом костных деструкций. Гиперкальциемия приводит к ухудшению концентрационной функции почечных канальцев вследствие уменьшения реабсорбции натрия в петле Генле и нарушения действия антидиуретического гормона. В результате увеличивается экскреция натрия и потеря воды, происходит снижение объема внеклеточной жидкости, что, в свою очередь, стимулирует систему ренин-альдостерон и приводит к гипокалиемии. Клинически гиперкальциемия проявляется потерей аппетита, тошнотой, рвотой, запорами, полиурией, жаждой, гипотензией, изменениями психического статуса (апатия, сонливость, спутанность сознания, кома), изменениями на ЭКГ (укорочение интервала Q-T).

Поражение почек при ММ (миеломная нефропатия, «миеломная почка») занимает второе место (после инфекционных осложнений) среди причин смерти у больных ММ. Главными факторами развития «миеломной почки» являются протеинурия, гиперкальциемия, а также гиперурикемия, инфекции и амилоидоз. Клинически нефропатия при ММ протекает в виде резистентной протеинурии с нарастающей почечной недостаточностью. Классические нефротические симптомы (отеки, артериальная гипертензия, ретинопатия) для «миеломной почки» не характерны. В основе развития почечной недостаточности лежит восходящий нефросклероз, обусловленный большой реабсорбционной нагрузкой на проксимальные отделы канальцев вследствие фильтрации гломерулами больших количеств белка Бенс-Джонса. Гиперурикемия, обусловленная повышенным клеточным распадом, который часто усиливается на фоне химиотерапии, приводит к отложению кристаллов мочевой кислоты в дистальных отделах канальцев, мочеточниках, уретре. Накопление легких цепей или их фрагментов может возникать на уровне гломерул и тогда формируется нефротический синдром. Кроме того, иногда происходит ятрогенное повреждение почек, когда, в случае малопонятной почечной патологии, больным выполняется экскреторная урография, что приводит к немедленной блокаде почек.

Синдром гипервязкости крови развивается, как правило, при миеломе с секрецией IgG и IgA, и уровне М-белка в сыворотке крови выше 50 г/л, из-за склонности РIg к полимеризации. Клинически синдром проявляется кровоточивостью, ретинопатией с кровоизлияниями, сердечной недостаточностью, неврологической симптоматикой (ухудшение зрения, нарушение сознания (сопор, кома)). Синдром гипервязкости отягощает течение почечной недостаточности, может способствовать развитию синдрома Рейно и геморрагического васкулита.

Анемия при первичном обращении выявляется у 60-70 % больных ММ. В развитии анемии играют роль несколько факторов. Основными из них являются: инфильтрация костного мозга плазматическими клетками, токсическое воздействие на костный мозг «уремических токсинов» при почечной недостаточности, нарушение продукции эндогенного эритропоэтина. Развитию анемии при ММ способствуют также укорочение продолжительности жизни эритроцитов, дефицит витамина В₁₂, дефицит железа вследствие повышенной кровоточивости при синдроме гипервязкости. Кроме того, анемия может усугубляться гемодилюцией, обусловленной увеличением объема плазмы у больных с высоким уровнем парапротеина. Появление анемии сопровождается жалобами больных на слабость, быструю утомляемость и головокружение, бледностью кожных покровов, падением артериального давления, тахикардией.

Геморрагический синдром встречается у 15% больных с ММ в результате нарушения преимущественно тромбоцитарного звена, реже — плазменных и сосудистых факторов гемостаза. Парапротеины оседают на мембранах тромбоцитов, образуют комплексы с V, VII, VIII факторами свертывания крови, протромбином, фибриногеном. Кроме того, тромбоцитопения может быть обусловлена миелосупрессией, вызванной плазмоклеточной пролиферацией в разгар заболевания или химиотерапией.

Амилоидоз развивается у 10% больных ММ. Этот инфильтративный процесс приводит к накоплению в различных органах и тканях организма

амилоидных фибрилл, состоящих из фрагментов N-концевой части переменного региона легкой цепи молекулы Ig. Проявляется нефротическим синдромом, кардиомиопатией, гепатомегалией, макроглоссией, нейропатией. Прижизненная диагностика амилоидоза трудна. Для его подтверждения необходимо исследование биоптатов кожи, слизистых оболочек, лимфатических узлов, мышц и других тканей. Диагноз может быть установлен на основании выявления двойного лучепреломления при исследовании в поляризованном свете аспирата подкожного жира окрашенного «Конго красным». В 10-12% случаев амилоидоз может являться причиной смерти у больных с MM.

Неврологические нарушения при MM связаны в большинстве случаев с опухолевой инфильтрацией костей свода черепа и позвоночника, в результате чего могут развиваться параплегии, синдром сдавления корешков спинномозговых нервов, гемиплегии или гемипарезы. В ряде случаев наблюдаются дизэнцефально-гипофизарные и психические расстройства, гиперкальциемическая энцефалопатия.

Для MM характерно **угнетение гуморального звена иммунитета** за счет снижения содержания в сыворотке крови уровня нормальных Ig (часто менее 20%), нарушения функции B и T-лимфоцитов. Снижение клеточного звена иммунитета обусловлено нейтропенией, вызванной миелосупрессией. В результате вторичного иммунодефицита пациенты с MM склонны к рецидивирующим бактериальным (пневмония и инфекции мочевыводящих путей, вызванные *Streptococcus pneumoniae*, *Neisseria meningitidis*, *Staphylococcus aureus*) и вирусным инфекциям (простой и опоясывающий герпес). Наиболее высок риск инфекционных осложнений в первые 3 месяца после установки диагноза, затем, по мере достижения эффекта от лечения, риск инфекций снижается.

Таблица 2. Частота основных клинических проявлений и лабораторных признаков при ММ

Клинические проявления и лабораторные признаки	Частота, %
Боль в костях (позвоночник, грудная клетка, реже длинные кости)	65
Слабость и утомляемость	50
Анемия	65
Почечная недостаточность	20
Гиперкальциемия	20
Пик сывороточного моноклонального Ig при стандартном электрофорезе	80
Пик моноклонального Ig при иммунофиксации сыворотки или мочи	97
Моноклональный IgG	50
Моноклональный IgA	20
Моноклональные легкие цепи	20
Моноклональные легкие цепи в моче	75
КМ плазмоцитоз >10%	90

5. Диагностика

Многообразие клинических проявлений, вариантов и осложнений множественной миеломы требует проведения ряда лабораторно-инструментальных исследований, как для постановки окончательного диагноза с учетом классификационного варианта ММ, так и для прогнозирования течения заболевания, выбора лечебной тактики и мониторинга эффективности проводимой терапии.

Спектр лабораторно-инструментальных исследований при ММ:

- общий анализ крови, СОЭ;
- биохимический анализ крови: общий белок, мочевины, креатинин, мочевая кислота, кальций, фосфор, натрий, калий, СРБ, ЛДГ;
- электрофорез (белковые фракции) сыворотки;
- исследование уровня иммуноглобулинов в сыворотке крови;
- исследование уровня β_2 -микроглобулина;
- определение класса и типа РIg, легких цепей (κ и λ) в сыворотке крови и моче для выявления и мониторинга несекретирующей ММ методом иммунофиксации с моноклональными сыворотками;
- определение суточной потери белка с мочой, электрофорез белков мочи;
- общий анализ мочи, определение белка Бенс-Джонса;
- клиренс по эндогенному креатинину;
- коагулограмма;
- рентгенологическое исследование всех плоских костей и эпифизов крупных трубчатых костей, КТ, МРТ, денситометрия костей при диффузном остеопорозе;
- аспирационная биопсия костного мозга, в сложных диагностических ситуациях – трепанобиопсия костного мозга с целью выявления инфильтрации костного мозга плазматическими клетками;
- иммунофенотипирование клеток крови и КМ;
- определение цитокинов: ИЛ-6, ИЛ-1b, TNF;

- определение индекса пролиферации плазматических клеток;
- определение содержания ангиогенных цитокинов (VEGF, HGF, bFGF);
- цитогенетическое исследование клеток костного мозга (по возможности FISH-исследование (флуоресцентная *in situ* гибридизация) и молекулярно-генетические методы исследования для выявления реаранжировки генов, ответственных за синтез иммуноглобулинов;
- биопсия слизистой рта, прямой кишки, почки при подозрении на амилоидоз.

По данным общего анализа крови у большинства пациентов с ММ выявляется нормохромная, нормоцитарная, как правило, гипорегенераторная анемия различной степени тяжести. В более поздних стадиях вследствие костномозговой инфильтрации плазматическими клетками может также наблюдаться лейкопения и тромбоцитопения, что является плохим прогностическим фактором. У 15% пациентов с ММ в периферической крови могут определяться единичные атипичные плазматические клетки. Большое их количество в крови требует исключения плазмоклеточного лейкоза.

Часто первым признаком ММ является повышение СОЭ (в 70 % случаев), уровень которой достигает более 80 мм/ч, что связано в основном с присутствием парапротеина в сыворотке крови. Нередко ускорение СОЭ позволяет заподозрить ММ еще до развития основной симптоматики. Хотя этот признак не является специфичным, его выраженность, частота и стабильность могут служить весомым аргументом в пользу ММ. Однако следует заметить, что миелома Бенс-Джонса, а также варианты с низкой секрецией сывороточного P_{lg} и не секретирующие формы протекают с нормальной СОЭ.

При исследовании биохимического анализа крови может определяться увеличение общего белка за счет глобулиновой фракции и появление M-градиента (M-пик) на электрофореграмме белков (**рис. 4**), что свидетельствует о синтезе P_{lg}. Далее определяется принадлежность выявленного P_{lg} к одному из классов I_g, при этом уровни остальных иммуноглобулинов могут быть снижены. Метод иммунофиксации позволяет подтвердить присутствие

аномального иммуноглобулина и установить его моноклональную природу.

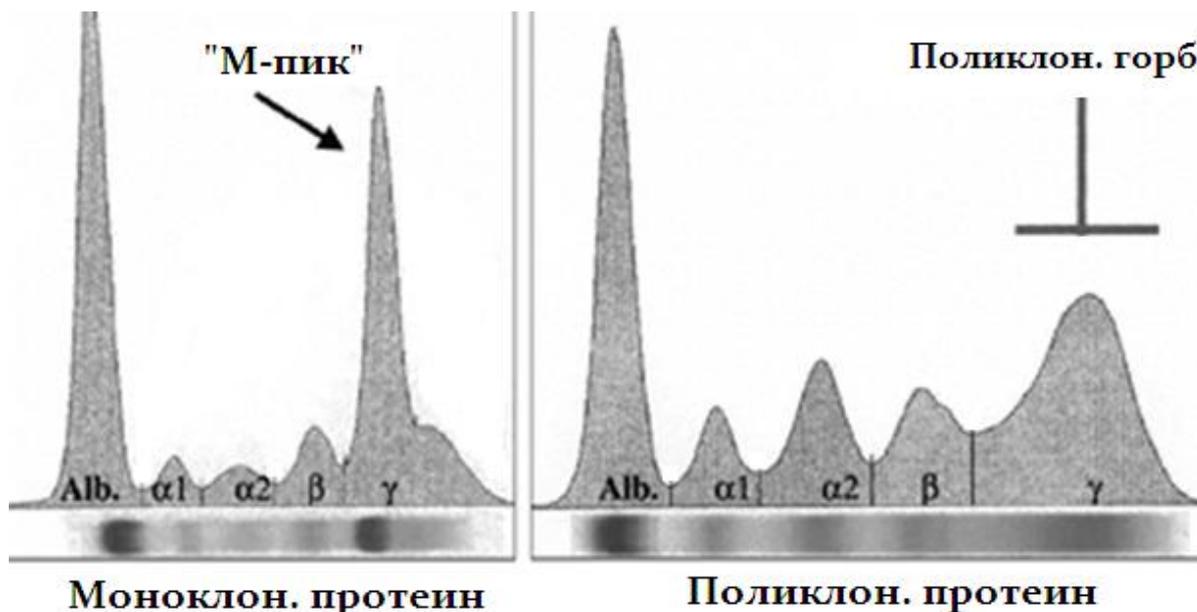


Рисунок 4. М-градиент (моноклональный протеин) и поликлональный протеин при электрофорезе белков сыворотки крови (в зоне γ-глобулинов).

При ММ синтез тяжелых и легких цепей P₁g не сбалансирован. Поэтому у 2/3 пациентов в сыворотке крови наблюдается избыточная продукция легких цепей, вследствие чего в моче появляется белок Бенс-Джонса, представленный легкими цепями (λ или κ), входящими в состав P₁g. В редких случаях в сыворотке обнаруживают сразу два или более P₁g, а у 1-4% пациентов не определяется ни М-градиент, ни белок Бенс-Джонса (несекретирующая миелома).

Поражение почек у больных ММ сопровождается увеличением уровня сывороточного креатинина и мочевины. В активной фазе заболевания, а также на фоне химиотерапии может наблюдаться повышение уровня мочевой кислоты в сыворотке крови, обусловленное опухолевым цитолизом. При исследовании электролитов часто выявляется гиперкальциемия, гиперфосфатемия, гипонатриемия, гипо- или гиперкалиемия.

Особое внимание следует обратить на уровень СРБ, β₂-микροглобулина и ЛДГ. Величина этих показателей ассоциирована с опухолевой массой и используется для стадирования заболевания и оценки эффективности лечения.

Так установлено, что концентрация β_2 -микроглобулина (определяется радиоиммунным методом) отражает рост опухолевых клеток и функцию почек, концентрация СРБ – активность ИЛ-6, а увеличение ЛДГ свидетельствует об агрессивном течении заболевания и возможной трансформации в плазмоклеточный лейкоз.

Изменения в коагулограмме при ММ обычно проявляются гипокоагуляцией (удлинение АЧТВ и тромбинового времени) и обусловлены нарушениями белковосинтетической функции печени и выраженным увеличением P_{Ig} в сыворотке крови с развитием синдрома гипервязкости. Следует иметь в виду, что проведение лечения большими дозами глюкокортикостероидов, талидомидом или ревлимидом может сопровождаться развитием гиперкоагуляционного синдрома с риском формирования артериальных и венозных тромбозов. В связи с этим, контроль показателей коагулограммы важен в плане мониторинга проводимой терапии.

Морфологическое исследование КМ имеет ведущую роль при постановке диагноза ММ, так как повышенное содержание в КМ плазматических клеток более 10% является одним из основных диагностических критериев заболевания. Морфологически миеломные клетки отличаются от нормальных ПК меньшей зрелостью и большими колебаниями размеров. Среди таких клеток нередко попадаются многоядерные. Из-за отложения P_{Ig} в цитоплазме ПК могут образовываться включения (**рис. 5-7**). Трепанобиопсия подвздошной кости обычно не требуется, но если ее проводят, то обнаруживают инфильтрацию КМ плазматическими клетками и/или плазмобластами.

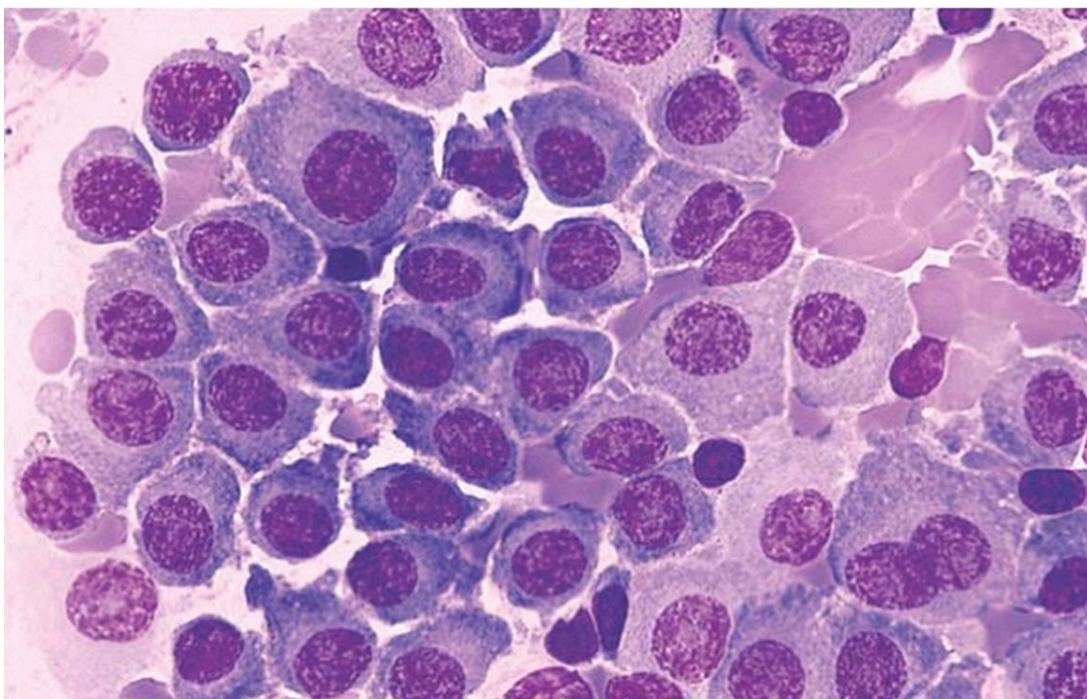


Рисунок 5. Множественная миелома, аспират костного мозга. Клональные плазматические клетки больше, чем нормальные клетки и имеют обильную цитоплазму.

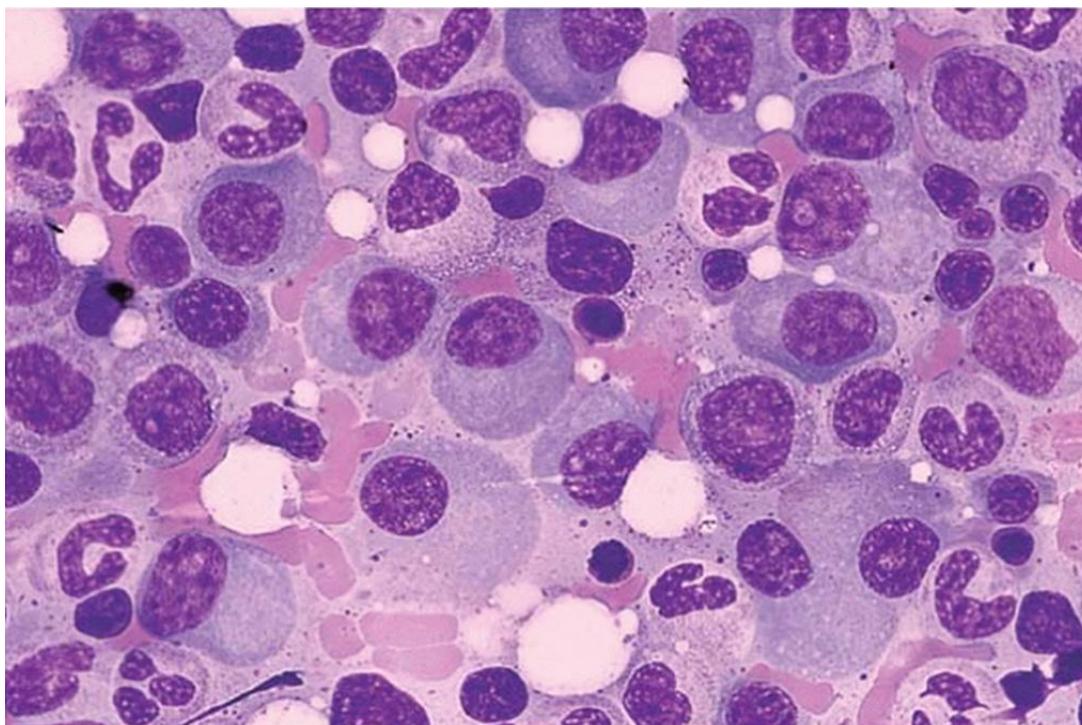


Рисунок 6. Множественная миелома, аспират костного мозга. Клональные плазматические клетки имеют одно заметное ядрышко в пределах каждого ядра. Также видны двухъядерные плазматические клетки.

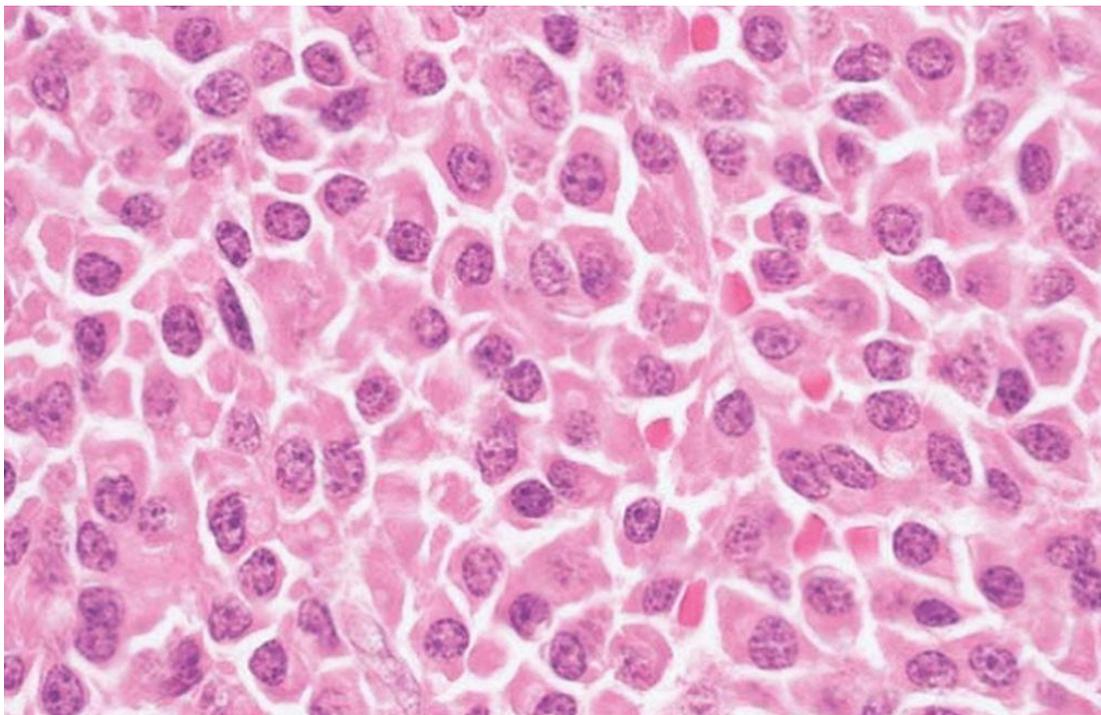


Рисунок 7. *Одиночная плазмоцитома кости, биопсия ребра. Кость заменена листом аномальных плазматических клеток.*

Рентгенологическое исследование, в первую очередь, проводится тех костей, где локализуется боль, а также наиболее часто повреждающихся при ММ: плоские и короткие кости (череп, таз, грудина, ребра и позвонки), а также проксимальные эпифизы бедренных и плечевых костей. При рентгенографии костей в 60% случаев обнаруживают единичные или множественные очаги остеолизиса, диффузный остеопороз, патологические переломы. Изменения в костях черепа выглядят отдельными «пробойниковыми» дефектами. При отсутствии изменений на рентгенограмме очаги костных деструкций можно выявить при помощи КТ, МРТ или ПЭТ (**рис. 8**). Следует отметить, что рентгенологические изменения в костях не являются специфическими и позволяют только заподозрить миелому.

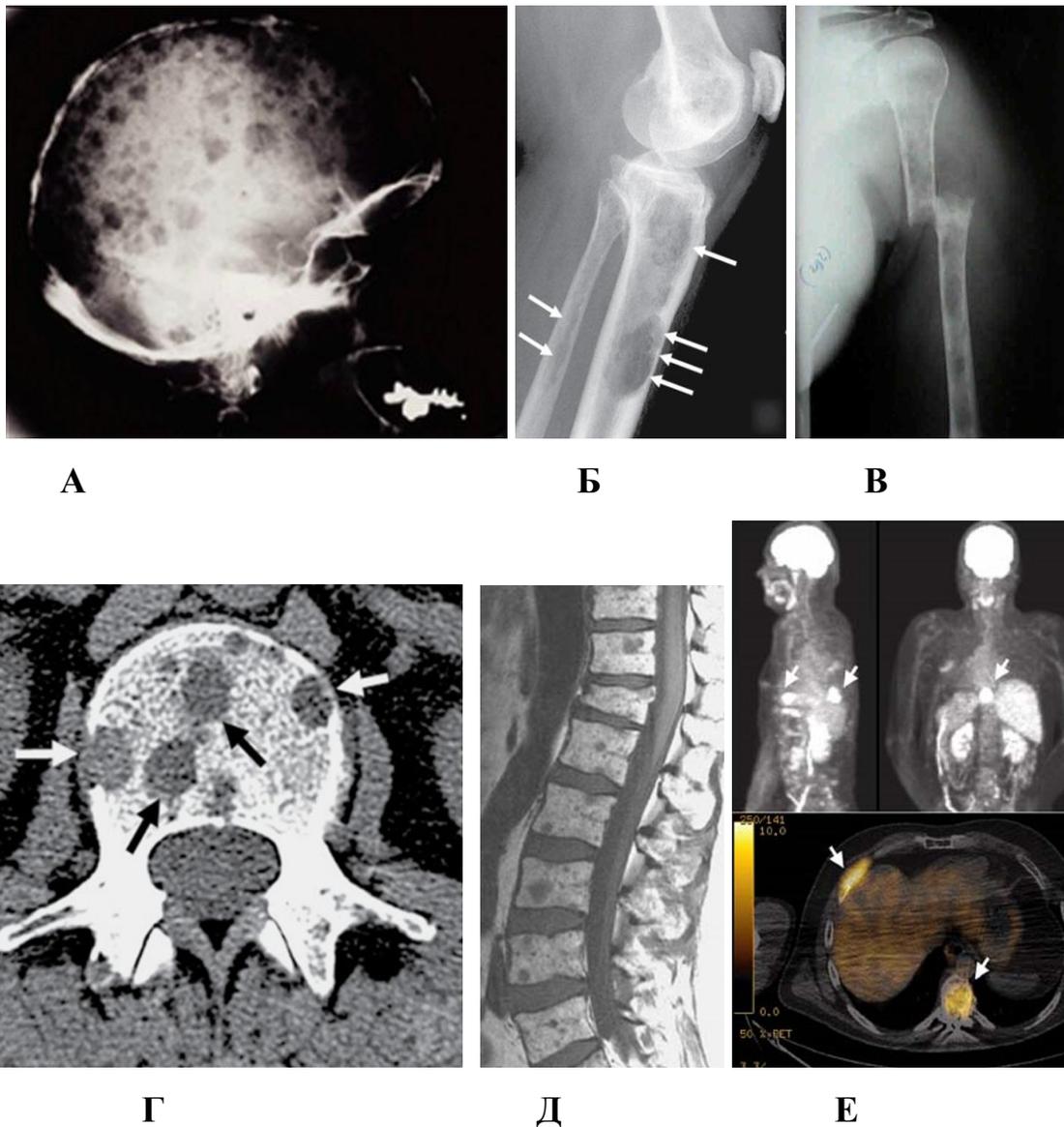


Рисунок 8. Повреждения костей при различных лучевых методах исследования при ММ. А – рентгенография черепа; Б и В – рентгенография трубчатых костей; Г – КТ позвонков; Д – МРТ позвоночника; Е – ПЭТ (поражение позвонков и ребер).

Иммунофенотипирование определяет моноклональные ПК в костном мозге с фенотипом CD38+, CD19–, CD138+. Проточная цитометрия позволяет также определять пролиферативный индекс плазматических клеток (plasma cell labeling index), который выявляет процент плазмочитов в S-фазе клеточного цикла и относится к неблагоприятным прогностическим факторам. Определение содержания ангиогенных цитокинов (VEGF, HGF, bFGF) также необходимо для прогноза течения заболевания.

Важное значение при ММ также имеют цитогенетические исследования, так как их результаты учитываются при формировании групп риска, при выборе оптимальной терапии, а также при оценке минимальной остаточной болезни (МОБ). Хромосомные нарушения выявляются у 20-60% пациентов на ранних этапах заболевания и у 50-90% в более поздних стадиях. Цитогенетические отклонения при ММ могут включать числовые нарушения (гипо- или гипердиплоидия) или кариотипы с транслокациями, вовлекающими ген иммуноглобулина (табл. 3).

Таблица 3. Модель цитогенетического риска

Метод исследования	Неблагоприятный фактор	Благоприятный фактор
Стандартная цитогенетика	- Делеция 13-й хромосомы - Анэуплоидия - Гипоплоидия	- Гипердиплоидия
FISH	t(4;14) t(14;16) t(14;20) del 17p13	t(11;14) t(6;14)

Диагностические критерии

При постановке диагноза ММ следует строго придерживаться установленным основным и дополнительным диагностическим критериям.

Основные («большие») диагностические критерии:

1. Плазмоклеточная инфильтрация костного мозга > 30%;
2. Обнаружение плазмоцитомы на биопсии;

3. При электрофорезе белков сыворотки обнаружение моноклонального парапротеина IgG > 35 г/л; JgA > 20 г/л и/или экскреция белка Бенс-Джонса в моче превышает 1г/сутки.

Дополнительные («малые») диагностические критерии:

- A.** Плазмоклеточная инфильтрация костного мозга от 10 до 30%;
- B.** Обнаружение моноклонального парапротеина в меньших количествах, чем выше указанные;
- C.** Остеолитические поражения костей;
- D.** Снижение уровня показателей нормальных классов сывороточных иммуноглобулинов: IgG < 6г/л; IgA <1 г/л; IgM <0,5 г/л.

Диагноз симптоматической ММ устанавливается при наличии:

- любого сочетания двух «больших» критериев;
- «большого» критерия 1 и «малых» критериев B, C или D;
- «большого» критерия 3 и «малого» критерия A или C;
- «малых» критериев A+B+C или A+B+D.

Дифференциальный диагноз симптоматической миеломы следует проводить с МГНЗ, тлеющей множественной миеломой и другими формами парапротеинемических гемобластозов, а также с первичным системным амилоидозом, лимфомами, метастатическими раковыми процессами, системными заболеваниями соединительной ткани, хроническими гепатитами.

Моноклональная гаммапатия неопределенного значения (МГНЗ, MGUS - monoclonal gammopathy of undetermined significance) характеризуется содержанием сывороточного М-протеина ниже 30 г/л и менее 10% плазматических клеток в КМ без явных В-лимфопролиферативных расстройств и каких-либо симптомов, органных или тканевых повреждений, относящихся к моноклональной гаммапатии. Когда моноклональный белок и количество ПК костного мозга соответствуют МГНЗ, но пациент имеет нефротический синдром, застойную сердечную недостаточность, периферическую нейропатию,

ортостатическую гипотонию или массивную гепатомегалию, наиболее вероятным диагнозом является первичный системный амилоидоз, как результат отложения амилоидогенных легких цепей в тканях и органах. У пациентов с общими синдромами, литическими костными очагами, маленьким М-пиком и менее 10% ПК в КМ возможно наличие метастатической карциномы с сопутствующей МГНЗ.

Тлеющая (вялотекущая или бессимптомная) ММ диагностируется у 10% пациентов с диагнозом ММ и характеризуется следующими признаками: содержание М-белка более 30 г/л; число ПК в миелограмме >10% при отсутствии симптомов органных или тканевых повреждений, связанных с моноклональной гаммапатией. Эта ситуация клинически и биологически очень близка к МГНЗ, однако количество ПК значительно выше и практически у всех пациентов тлеющая миелома в итоге трансформируется в симптоматическую.

Несекретирующая ММ наблюдается у 3% больных и характеризуется отсутствием М-протеина в сыворотке крови и моче. Диагноз устанавливается при выявлении костномозгового клонального плазмоцитоза более 10% или плазмоцитомы и связанных с ней повреждений органов и тканей. У больных с этой формой заболевания более чем в 60% случаев выявляется гипогаммаглобулинемия. Прогноз заболевания и принципы врачебной тактики при этой форме ММ не отличаются от симптоматической миеломы.

Экстрamedулярная плазмоцитома имеет следующие признаки: нет М-белка в сыворотке и/или моче, экстрamedулярная опухоль из клональных плазматических клеток, нормальные данные исследования скелета, нет связанных с миеломой других повреждений органов и тканей.

Плазмоклеточный лейкоз – агрессивный вариант ММ, определяемый числом ПК в периферической крови $\geq 2 \times 10^9/\text{л}$ и более 20% при дифференциальном подсчете лейкоцитов. Плазмоклеточный лейкоз классифицируется как первичный (*de novo*), когда он обнаруживается в лейкоемической фазе (60% случаев), или как вторичный (*secondary*), когда он является результатом трансформации предварительно распознанной ММ.

Прогноз заболевания неблагоприятный. При проведении полихимиотерапии общая выживаемость больных плазмноклеточным лейкозом *de novo* составляет 8 месяцев, а больных с вторичным плазмноклеточным лейкозом – 2 месяца.

Остеосклеротическая форма ММ – форма, когда при рентгенографическом исследовании костей выявляются очаги остеосклероза. Данный вариант заболевания встречается крайне редко. Иногда остеолитические поражения костной ткани у больных ММ могут сочетаться с очагами остеосклероза, отражающего процессы репарации костной ткани. В этом случае можно говорить о смешанном (osteолитическом и остеосклеротическом) типе поражения. Особенностью клинических проявлений у больных с остеосклеротической формой ММ является более частое развитие сенсомоторной полинейропатии, которая встречается у 30-50% больных. Изолированный остеосклеротический тип поражения костной ткани почти в половине случаев встречается при так называемом POEMS-синдроме (полинейропатия (polyneuropathy), органомегалия (organomegaly) или лимфаденопатия, эндокринопатия (endocrinopathy), М-протеин (M-protein) и/или плазмноклеточная дискразия, изменения кожи (skin changes)). Причина возникновения POEMS-синдрома неясна. Только у 5-20% больных с POEMS-синдромом количество плазматических клеток в костном мозге превышает 10%, что указывает на то, что генез данного заболевания далеко не всегда связан с множественной миеломой. Показатель общей 20-летней выживаемости больных составляет 50%. Считается, что ММ у больных с POEMS-синдромом протекает благоприятно и не является причиной смерти пациентов. Химиотерапия при данном заболевании, как правило, не проводится. При болях в костях может использоваться локальная лучевая терапия.

Биклональная ММ – редкая форма ММ, при которой выявляется 2 клона ПК, секретирующих два типа М-белка (например, IgG-κ и IgG-λ, IgA- κ и IgG-κ). Считается, что в основе биклональной ММ лежит возникновение мутаций в области генов, ответственных за синтез Ig на разных этапах созревания В-лимфоцита, а также возникновение второго клона патологических ПК в рамках

опухолевой прогрессии заболевания. Клинических и прогностических особенностей данная форма ММ не имеет.

Дифференциальные диагностические критерии различных вариантов миеломы и моноклональной гаммапатии неопределенного значения представлены в приложении 1.

6. Системы стадирования и факторы прогноза

Медиана выживаемости пациентов с ММ составляет около 3-х лет, однако некоторые пациенты умирают в течение первых нескольких недель или месяцев после постановки диагноза, а другие живут более пяти и даже 10-15 лет. Эта изменчивость в выживаемости зависит от прогностических факторов, связанных с особенностями пациента и опухоли.

Факторы пациента. Значительно ухудшают выживаемость возраст пациента старше 65 лет и плохой соматический статус (по шкале ECOG) на момент постановки диагноза (больной $\geq 50\%$ времени проводит в постели и нуждается в сестринском уходе).

Факторы, ассоциированные с массой плазматических клеток и осложнениями болезни. Важным прогностическим маркером является β_2 -микроглобулин – низкомолекулярный белок, который продуцируется всеми ядерными клетками и экскретируется с мочой. Его уровень в сыворотке связан с массой ПК в костном мозге и с фильтрационной функцией почек. Измерение уровня β_2 -микроглобулина важно при постановке диагноза ММ для стадирования патологического процесса.

Факторы, связанные со злокачественным клоном. Пролиферативный индекс плазматических клеток ($>1\%$) является одним из самых надежных прогностических факторов у пациентов с ММ. Цитогенетически плохими прогностическими факторами являются: t(4;14), t(4;16), делеция/моносомия 13 и 17 хромосом, удлинение хромосомы 1. Высокая экспрессия гена SKS1B, расположенного на 1q21 – маркер очень короткой продолжительности жизни.

Другие неблагоприятные прогностические факторы: анемия, тромбоцитопения, присутствие циркулирующих ПК, почечная недостаточность, снижение сывороточного альбумина, повышение ЛДГ, высокое содержание С-реактивного белка (>5 мг/л), тип- λ моноклонального белка, наличие белка Бенс-Джонса, повышенный уровень ИЛ-6 и его растворенных рецепторов (sИЛ-6), повышенное содержание ангиогенных

цитокинов (VEGF, HGF, bFGF), повышение экспрессии CD44, CD28 и снижение CD56, повышенный уровень растворенного CD138.

Принципиальное значение для прогноза течения заболевания и ответа на терапию имеет стадия заболевания. В настоящее время используется несколько подходов к стадированию ММ, учитывающих наличие определенных прогностических факторов.

Наиболее распространенной является система стадирования ММ предложенная в 1975 г. В.Durie и S.Salmon (*табл. 4*), которая выделяет три стадии заболевания исходя из оценки опухолевой массы на основании четырех параметров (содержание М-белка, гемоглобин, кальций и степень костной вовлеченности). Каждая стадия подразделяется на А и В в зависимости от почечной функции.

Таблица 4. Классификация стадий множественной миеломы (Durie/Salmon, 1975г.)

Стадии	Критерии	Медиана общей выживаемости, годы	Масса миеломных клеток в целом по организму, млрд/м²
I	<p><u>Совокупность следующих признаков:</u></p> <p>Гемоглобин >100г/л;</p> <p>Нормальный уровень кальция в сыворотке(<2,6 ммоль/л);</p> <p>Отсутствие остеолиза или солитарный костный очаг;</p> <p><u>Низкий уровень М-компонента:</u></p>	6,5	600 млрд.

	IgG < 50 г/л IgA < 30 г/л Протеинурия Бенс-Джонса < 4г/24 часа		
II	Показатели средние между I и III стадиями	5	от 600 до 1200 млрд.
III	<u>Один или более из следующих признаков:</u> Гемоглобин < 85г/л; Кальций сыворотки > 3,0 ммоль/л; Выраженный остеодеструктивный процесс; <u>Высокий уровень М-компонента:</u> IgG > 70 г/л IgA > 50 г/л Протеинурия Бенс-Джонса > 12г/24 часа	2	> 1200 млрд.

Дополнительные стадии отражают состояние почечной функции:

A - нормальная функция почек (креатинин сыворотки менее 177 мкмоль/л);

B - снижение функции почек (креатинин сыворотки более 177 мкмоль/л).

После внедрения в клиническую практику более чувствительных рентгенологических методов исследования (таких как МРТ и ПЭТ) в классификацию Durie/Salmon были внесены некоторые дополнения. Так, стадии заболевания определялись в зависимости от количества обнаруженных с помощью МРТ очагов остеодеструкций (I стадия — менее 5 очагов, II стадия — от 5 до 20 очагов и III стадия — более 20 очагов). Кроме того, в классификации

было учтено отсутствие (подстадия «А») или наличие (подстадия «В») экстрамедуллярных очагов поражения. Дополненная система стадирования получила название Durie/Salmon PLUS (приложение 2).

В поиске более полезной и воспроизводимой прогностической классификации в 2003 году Юго-западной онкологической группой (SWOG) разработана стадирующая система по уровням β_2 -микроглобулина и альбумина в сыворотке крови (SWOG-система).

SWOG-система стадирования:

Стадия I β_2 -микроглобулин < 2,5 мг/дл

Стадия II β_2 -микроглобулин $\geq 2,5 < 5,5$ мг/дл

Стадия III β_2 -микроглобулин $\geq 5,5$ мг/дл
альбумин сыворотки ≥ 3 г/дл

Стадия IV β_2 -микроглобулин $\geq 5,5$ мг/дл
альбумин сыворотки < 3 г/дл

Для оценки прогноза заболевания и расчета международного прогностического индекса (International Prognostic Index) SWOG в 2005 году разработала Международную систему стадирования (ISS – International Staging System for multiple myeloma), полученную в результате обследования более 11000 пациентов (*табл. 5*). Данная стадирующая система на сегодняшний день признана адекватной и эффективной для любой возрастной категории больных (как моложе, так и старше 65 лет), для химиотерапии любой интенсивности и для жителей любого географического региона.

Таблица 5. Международная система стадирования ММ (ISS, 2005)

Стадия/ группа риска	Критерии	Доля больных, %	Медиана общей выживаемости, месяцы
I/ IPI-1	β_2 -микроглобулин < 3,5 мг/л;	28	62

	альбумин сыворотки > 35 г/л		
II/ IPI-2	β_2 -микроглобулин < 3,5 мг/л; альбумин сыворотки < 35 г/л или β_2 -микроглобулин 3,5 - 5,5 мг/л	33	44
III/ IPI-3	β_2 -микроглобулин > 5,5 мг/л	39	29

При формулировке клинического диагноза ММ необходимо указывать иммунологический вариант, стадию заболевания (с учетом системы стадирования), международный прогностический индекс, а также другие факторы, влияющие на прогноз заболевания.

Примеры формулировки диагноза ММ:

- Множественная миелома с секрецией IgG κ , диффузно-очаговая форма, IIIA стадия, IPI 3;
- Множественная миелома с секрецией IgA λ , IIIA стадия, прогностически неблагоприятный вариант (моносомия 13 хромосомы, комплексные хромосомные нарушения);
- Множественная миелома с секрецией белка Бенс-Джонса, полная ремиссия (с указанием даты верификации).

7. Лечение

7.1 Общие принципы

На сегодняшний день множественная миелома остается неизлечимым заболеванием с медианой выживаемости до 2,5-4 лет. Главными целями лечения ММ являются: подавление роста опухоли, увеличение продолжительности и улучшение качества жизни пациентов.

После постановки диагноза ММ важно решить нуждается ли пациент в проведении специфической химиотерапии. Выжидательная тактика оправдана при тлеющей миеломе. Специфическое лечение при ММ рекомендовано проводить при появлении симптомов поражения органов-мишеней.

Для определения показаний к началу химиотерапии используются критерии «CRAB» (табл. 6):

C - *Calcemia* (гиперкальциемия): уровень кальция сыворотки выше верхней границы нормы $> 0,25$ ммоль/л или уровень кальция $> 2,75$ ммоль/л;

R - *Renal insufficiency* (почечная недостаточность): креатинин сыворотки > 173 мкмоль/л;

A - *Anemia* (анемия): уровень гемоглобина снижен на 20 г/л ниже нижней границы нормы или уровень гемоглобина < 100 г/л;

B - *Bone lesions* (поражение костей): остеолитические поражения костей или остеопения с компрессионными переломами.

Таблица 6. Признаки поражения органов и тканей, связанного с плазмоклеточной пролиферацией

* Увеличение уровня кальция сыворотки (*Calcium elevated*) выше верхней границы нормы $> 0,25$ ммоль/л (1 мг/дл) или уровень кальция $> 2,75$ ммоль/л (11 мг/дл);

* Почечная недостаточность (*Renal insufficiency*): уровень креатинина сыворотки > 173 мкмоль/л (1,96 мг/дл);

* Анемия (*Anemia*): уровень гемоглобина на 20 г/л ниже нижней границы нормы или содержание гемоглобина < 100 г/л;

* Поражение костей (*Bone lesions*): остеолитические очаги или остеопороз с компрессионными переломами (можно выявить при КТ или МРТ);

Другие признаки: симптоматическое повышение вязкости крови, амилоидоз, рецидивирующие бактериальные инфекции (> 2 эпизодов в течение 12 мес).

Лечение множественной миеломы включает следующие виды:

1. Стандартная химиотерапия;
2. Высокодозная химиотерапия с аутологичной, реже - аллогенной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток;
3. Поддерживающая терапия (интерферон-альфа, преднизолон);
5. Лечение осложнений, включающее:
 - облучение
 - корсеты/фиксация
 - бисфосфонаты
 - обезболивающие
 - эритропоэтин
 - антибиотики
 - физические упражнения
 - неотложная помощь (гемодиализ, плазмаферез, хирургическое вмешательство);
6. Лечение резистентных форм заболевания и рецидивов;
7. Новые способы лечения:
 - Талидомид, леналидомид (иммуномодуляторы)
 - Бортезомиб (протеасомный ингибитор)
 - Doxil (липосомальный доксорубин) вместо адриамицина
 - Trisenox (триоксид мышьяка)
 - Mini-allo (антимиеломный)-трансплантат.

Оценка эффективности лечения ММ проводится в соответствии с международными критериями, которые основаны на корреляции между регрессией уровня сывороточного М-белка, массой опухоли и клиническими проявлениями заболевания (приложение 3). Для решения вопроса о прекращении лечения ММ важным является определение фазы плато, которая устанавливается при стабилизации процесса с максимально низким уровнем парапротеина в сыворотке крови и/или моче, с минимальными клиническими проявлениями и независимостью от гемотрансфузий не менее 6 мес. Время, которое необходимо для достижения фазы плато от 3-6 месяцев (быстрый ответ) до 12-18 месяцев (медленный ответ).

При оценке метода лечения учитываются также такие показатели как общая выживаемость (ОВ), безрецидивная выживаемость (БРВ) и выживаемость без прогрессии заболевания.

Терапевтическая программа ММ включает три основных этапа: индукцию, консолидацию и поддерживающую терапию (рис. 9).

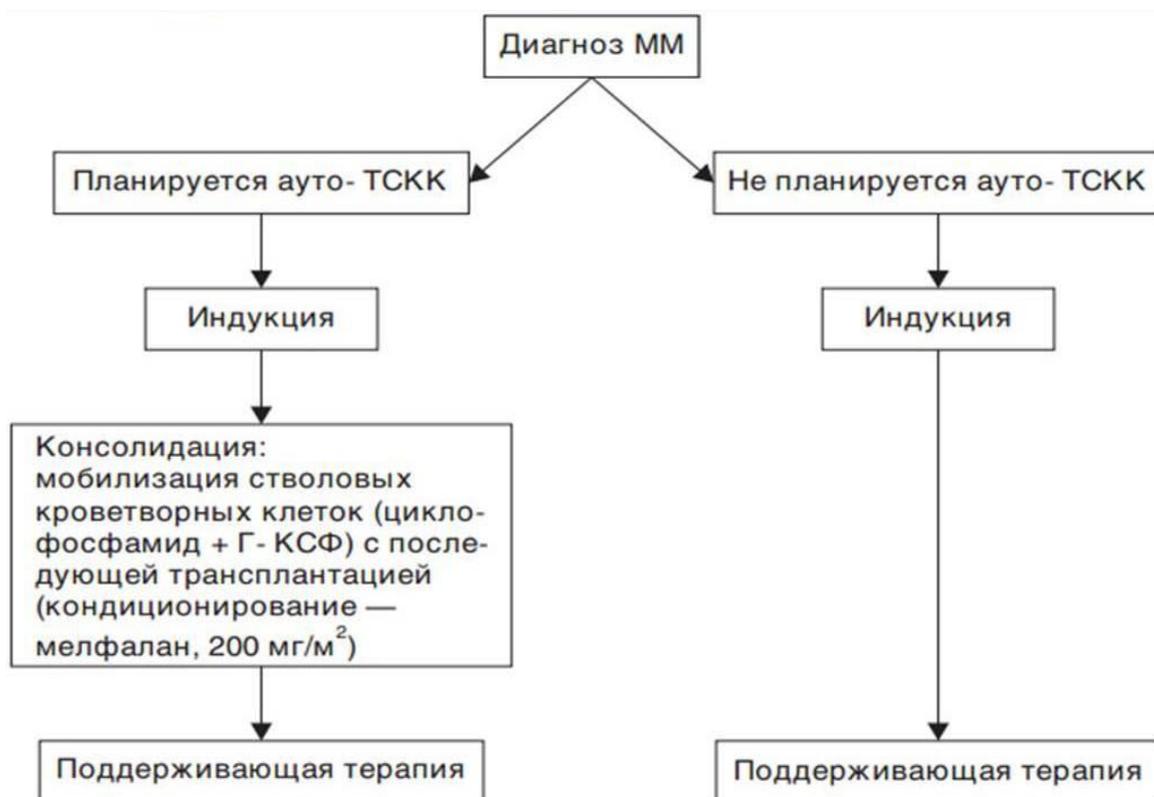


Рисунок 9. Алгоритм лечения больных с ММ.

7.2 Стандартная химиотерапия

Показания к проведению стандартной химиотерапии:

- возраст пациентов старше 65 лет;
- в качестве терапии 1-й линии при IA стадии с минимальными клиническими проявлениями, отсутствием прогностически неблагоприятных факторов и низкой пролиферативной активностью ПК;
- невозможно проведение высокодозной химиотерапии с аутоТГСК.

В качестве стандартной химиотерапия ММ первой линии чаще всего используется комбинация мелфалана (алкеран) и преднизолона (схема МР): мелфалан 0,25 мг/кг (9 мг/м^2) внутрь ежедневно 1-4 дни; преднизолон 1-2 мг/кг (100 мг) внутрь ежедневно 1-4 дни. Интервал между курсами 4-6 недель. Схема МР может выглядеть и таким образом: мелфалан 8-10 мг внутрь ежедневно 1-7 дни; преднизолон 60 мг внутрь ежедневно 1-7 дни. Интервал между курсами также составляет 4-6 недель и определяется выраженностью миелотоксичности. Проводят курсы до достижения фазы плато. Мелфалан может также вводиться внутривенно по 16 мг/м^2 каждые 2 нед, всего 4-6 раз. Эффективность данной программы составляет 50-60%, полная ремиссия – 0-3%, общая выживаемость в среднем 29 месяцев. Вместо мелфалана может применяться циклофосфамид в качестве монотерапии, либо в комбинации с преднизолоном в следующем режиме (схема СР): циклофосфамид по 200 мг ежедневно (1-7 дни) или по 400 мг через день или по 300 мг/м^2 1 раз в неделю до курсовой дозы 6-10 г. Циклофосфамид менее миелотоксичен и может назначаться при лейкопении и тромбоцитопении. Преднизолон в данной схеме используется в дозе $40-60 \text{ мг/м}^2$ внутрь ежедневно 1-7 дни. Лечение возобновляется через 3-4 недели после восстановления показателей крови.

В последнее время предлагается лечение для пожилых и для пациентов, которые не являются кандидатами на аутоТГСК, с помощью режима МР с добавлением талидомида (МРТ). Курс МРТ позволяет увеличить частоту ЧР до

76% (при применении режима МР – 48%), ПР – 28% (МР – 7,2%), 2-летняя БРВ 54% и 27%, 3-летняя ОВ – 80% и 64% соответственно. Однако комбинация талидомида с химиотерапией увеличивает риск развития венозных тромбозов, особенно в первые 4-6 мес. терапии. В связи с этим, рекомендуется антитромботическая профилактика: низкомолекулярный гепарин, варфарин или аспирин ежедневно. Альтернативой талидомиду могут быть также леналидомид (ревлимид, схема МРР) или ингибитор протеасом – бортезомиб (велкейд). Последний все чаще в настоящее время используется в схемах лечения пожилых больных ММ (схема VMP). Согласно результатам крупного исследования VISTA есть основания рекомендовать схемы на основе бортезомиба в качестве современной стандартной химиотерапии первой линии больных ММ, которым не планируется проведение ВХТ с аутоТГСК. Бортезомиб может вызывать преходящую тромбоцитопению и периферическую нейропатию, а также увеличивает частоту инфекций (особенно реактивацию herpes zoster), поэтому необходимо профилактическое противовирусное лечение. Ежедневное введение бортезомиба при использовании программы VMP вместо введения препарата дважды в неделю не снижает эффективности лечения, но позволяет значительно уменьшить токсичность, в том числе и частоту развития периферической полинейропатии. Программу VMP с введением бортезомиба 1 раз в неделю также целесообразно использовать у пожилых пациентов с ММ.

В лечении пациентов с ММ, имеющих неблагоприятные прогностические факторы, отдается предпочтение полихимиотерапии. Использование полихимиотерапии или больших доз дексаметазона увеличивает частоту достижения полных ремиссий и ответов на терапию у больных ММ, но существенно не влияет на показатели общей выживаемости. Из схем ПХТ чаще используются М2, VMCP/VBAP и др. (приложение 6). При агрессивной протекающей миеломе, а также при почечной недостаточности рекомендуют проведение программы VAD. У больных с почечной недостаточностью также может быть рекомендована схема VD (бортезомиб с дексаметазоном). При этом

в связи с высокой токсичностью дексаметазона в высокой дозе у пожилых больных возможно снижение дозы препарата или его замена на преднизолон (табл. 7).

При лечении больных ММ с полинейропатией следует отдавать предпочтение программе RD, в то время как больным с тромбозами в анамнезе, а также почечной недостаточностью больше подходят программы на основе бортезомиба.

Продолжительность химиотерапии до достижения фазы плато составляет 6-12 курсов и еще 4-6 курсов после.

У пожилых пациентов рекомендуется модификация схем лечения с редукцией доз препаратов в соответствии с возрастом. Коррекция доз химиопрепаратов в зависимости от возраста пациентов и развившихся осложнений показана в *таблицах 7, 8 и 9.*

Таблица 7. Снижение интенсивности терапии у пожилых пациентов

Препарат	Возраст больных, годы		
	< 65	65—75	> 75
Бортезомиб	1,3 мг/м ² в 1, 4, 8 и 11-й дни	1,3 мг/м ² : 1 цикл — в 1, 4, 8 и 11-й дни, далее — в 1, 8, 15 и 22-й дни	1,0—1,3 мг/м ² в 1, 8, 15 и 22-й дни
Дексаметазон	40 мг в 1-4-й дни	40 мг 1 раз в неделю	20 мг 1 раз в неделю
Мелфалан	0,25 мг/кг	0,25 мг/кг	0,18 мг/кг (далее —0,13 мг/кг)

Таблица 8. Изменение дозы бортезомиба в зависимости от степени тяжести нейропатии

Тяжесть симптомов и признаков	Изменение дозы и режима
-------------------------------	-------------------------

периферической нейропатии	введения
1-я степень (парестезии и потеря рефлексов) без боли или нарушения функции	Без изменений
1-я степень + боль или 2-я степень (есть некоторое нарушение функции, не ограничивающее повседневную активность)	Снижение дозы до 1 мг/м ²
2-я степень + боль или 3-я степень (нарушения функции, затрудняющие повседневную активность)	Приостановка лечения до уменьшения проявлений токсичности, после чего препарат можно вводить в дозе 0,7 мг/м ² один раз в неделю в течение 2 нед.
4-я степень (длительная утрата чувствительности, сопровождающаяся нарушением функции)	Отмена бортезомиба

Таблица 9. Коррекция дозы леналидомида в зависимости от клиренса креатинина

Клиренс креатинина (КК)	Доза леналидомида
≥ 50 мл/мин	25 мг 1 раз в день
30 мл/мин ≤ КК < 50мл/мин	10 мг 1 раз в день
< 30 мл/мин	15 мг через день
< 30 мл/мин (требуется гемодиализ)	5 мг через день

7.3 Высокодозная химиотерапия с аутологичной ТГСК

Включение высокодозной химиотерапии с аутоТГСК в план лечения больных ММ позволяет достигнуть полную ремиссию у 25-75% пациентов и частичную ремиссию – у 75-90%. Использование двойной (тандемной) аутоТГСК позволяет достигнуть 5-летней безрецидивной выживаемости

примерно у 35% пациентов, что вдвое превышает показатели выживаемости при одной аутоТГСК. Более чем у 90% пациентов с ММ после выполнения одной аутоТГСК в течение 2-5 лет отмечается прогрессия заболевания. Вместе с тем, общая выживаемость в группе с аутоТГСК увеличивается на 1-2 года по сравнению со стандартной химиотерапией и составляет в среднем 4-5 лет.

Показания к применению ВХТ:

- подтвержденный диагноз ММ;
- возраст до 65 лет;
- удовлетворительный соматический статус, включая нормальные значения билирубина и креатинина, менее двух норм АЛТ и АСТ, фракцию сердечного выброса более 50%, нормальные показатели внешнего дыхания;
- исходно высокий уровень β 2-микроглобулина;
- достаточная мотивация пациента.

Противопоказания к применению ВХТ:

- физическая несостоятельность пациента, требующая постоянного ухода, кахексия;
- застойная сердечная недостаточность, тяжелые нарушения ритма и проводимости, нестабильная стенокардия, острый инфаркт миокарда;
- тяжелые психические нарушения;
- декомпенсированный сахарный диабет;
- печеночная недостаточность, острый гепатит (уровень сывороточного билирубина более 1,5 норм, АЛТ и АСТ более 2 норм);
- тяжелые инфекционные осложнения (пневмония, сепсис);
- угрожающие жизни кровотечения (желудочно-кишечный тракт, ЦНС);
- сопутствующие онкологические заболевания;
- моноклональная гаммапатия неопределенного значения;
- моторная или сенсорная периферическая нейропатия 3-4 степени.

Этапы высокодозной химиотерапии с аутоТГСК:

1. Индукция ремиссии 4-мя курсами химиотерапии. Третий курс является мобилизационным. После его проведения на фоне применения гранулоцитарного колониестимулирующего фактора (Г-КСФ) производят забор гемопоэтических стволовых клеток периферической крови;
2. Высокодозная химиотерапия с аутоТГСК (2 курса мелфаланом с интервалом 3-6 месяцев);
3. Консолидация ремиссии 4-мя курсами полихимиотерапии;
4. Поддерживающая терапия препаратами α -интерферона.

В качестве индукции ремиссии перед аутоТГСК проводится терапия с использованием режимов, уменьшающих опухолевую массу. Ранее стандартом начальной терапии перед аутоТГСК у молодых пациентов являлись высокие дозы мелфалана (200 мг/м^2), также использовались курсы VAD (CVAD или HyperCVAD). В последнее время при выборе индукционной терапии рекомендуется избегать схем, содержащих мелфалан (ввиду его высокой миелотоксичности). С учетом планируемой аутоТГСК представляется целесообразным начинать индукционную терапию с таких схем, как PAD, VCD. Также возможно применение других трехкомпонентных схем, содержащих препараты нового поколения (талидомид, леналидомид, бортезомиб) (приложение б).

Пациенты, достигшие ПР или ОХЧР после индукционной терапии, должны рассматриваться в качестве обязательных кандидатов на выполнение аутологичной трансплантации. Именно в этом случае возможно достижение максимального эффекта от консолидации полихимиотерапией и значительного увеличения выживаемости больных без признаков прогрессирования заболевания. Целью консолидирующей терапии является повышение качества противоопухолевого ответа, достигнутого на предыдущих этапах лечения.

В качестве одного из методов лечения больных ММ может рассматриваться также аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток

(аллоТГСК). Данный метод лечения может быть показан больным ММ моложе 55 лет из группы высокого риска, имеющим HLA-совместимого донора-родственника. Частота рецидива ММ после аллоТГСК составляет в среднем 7% в год и показатель 5-летней безрецидивной выживаемости составляет в среднем 20-35%. Однако данный метод лечения сопровождается высокой ранней смертностью, связанной с трансплантацией – 30-41%, что ограничивает его применение. Вместе с тем у 50% пациентов после аллоТГСК достигается молекулярно-генетическая ремиссия заболевания. Обнадешивающие результаты последние годы получены при использовании немиелоаблативных (не вызывающих необратимую аплазию костного мозга) методов кондиционирования к аллоТГСК. Это позволяет снизить показатель ранней смертности до 10-12%, но при этом увеличивается частота ранних рецидивов.

На всех этапах лечения ММ оценку противоопухолевого эффекта производят по динамике маркеров миеломных плазматических клеток - минимальной остаточной болезни (МОБ).

7.4 Поддерживающая терапия

Высокодозная химиотерапия при ММ все же не предотвращает развитие рецидивов. Поддерживающая терапия направлена на подавление пролиферации остаточного клона опухолевых клеток и выполняется с целью предупреждения рецидива заболевания. С целью контроля МОБ для поддержания ремиссии после высокодозной химиотерапии назначается интерферон α -2b в дозе 3 млн МЕ п/к 3 раза в неделю до получения признаков прогрессирования множественной миеломы (но не менее 5 лет), что позволяет удлинить медиану безрецидивной выживаемости до 42 мес.

По данным SWOG применение в качестве поддерживающей терапии преднизолона в дозе 50 мг/сутки через день увеличивает продолжительность полной ремиссии с 5 до 14 месяцев, а общую выживаемость больных с 26 до 37 месяцев. Также описано использование в качестве поддерживающей терапии некоторых современных химиопрепаратов (леналидомид, бортезомиб). Хотя

при этом отмечено большое количество побочных эффектов данной терапии и пока отсутствуют четкие сведения об увеличении общей выживаемости.

7.5 Лечение рецидивов и рефрактерной миеломы

Около 30% пациентов с ММ оказываются резистентными к терапии алкилирующими препаратами. С целью преодоления лекарственной резистентности предложен ряд схем полихимиотерапии, включающих высокие дозы кортикостероидов (приложение 6): *VD* (Бортезомиб 1,3 мг/м² внутривенно в 1,4,8,11 дни; Дексаметазон 40 мг внутрь или внутривенно в 1-4 и 8-11 дни (1-й цикл), далее 1-4 дни). Перерыв между курсами 10 дней (очередной курс начинают на 22-й день от начала предыдущего). При наличии противоопухолевого эффекта после 4 курсов такой химиотерапии (ПК в костном мозге менее 5%) терапию продолжают до 8 курсов. *DCEP* (Дексаметазон – 40 мг 1-4-й день; Циклофосфан – 400 мг/м² внутривенно (сут.инфуз.) 1-4 день; Цисплатин – 15 мг/м² внутривенно (сут.инфуз.) 1-4 день; Этопозид 40 мг/м² (сут.инфуз.) 1-4 день; Г-КСФ с 5-го дня до восстановления уровня нейтрофилов).

В качестве альтернативы в лечении резистентных форм используются также высокие дозы кортикостероидов в монорежиме, особенно у больных с миелосупрессией. В последние годы хорошую эффективность терапии в рецидиве или при первичной химиорезистентности показали курсы, включающие леналидомид (или талидомид) и бортезомиб: *VRD*, *VCD* или *VD-RACE* (приложение 6). Данные курсы позволяют достичь частичной ремиссии у 50-93% пациентов, при этом 22-месячная безрецидивная выживаемость достигает 50%. Эффективность повторного лечения бортезомибом зависит от длительности интервала без лечения после первоначальной терапии этим препаратом. У пациентов с интервалом более 6 месяцев общая эффективность составила около 77%, у пациентов с интервалом 6 или менее месяцев - 38%.

Традиционная полихимиотерапия (*VMCP/VBAP*, *M2*) также может быть эффективна при рецидивах. У больных с полинейропатией при использовании этих программ следует исключить винкристин. При рецидивах, протекающих с

7.6 Профилактика и лечение осложнений

Результат лечения ММ зависит не только от выбора адекватной химиотерапии, но и от эффективности борьбы с многочисленными и опасными осложнениями.

7.6-1. Профилактика и лечение почечной недостаточности

Профилактика почечной недостаточности при ММ включает гидратацию, как минимум 3 л/сут, лечение гиперкальциемии, назначение аллопуринола на первых этапах химиотерапии, лечение мочевой инфекции, а также отказ от применения нефротоксичных антибиотиков (аминогликозиды и др.).

Основными методами лечения данного осложнения при ММ являются адекватная химиотерапия и достаточная инфузионная терапия более 3-4 л в сутки (Medical Research Council Working Party on leukaemia in adults, 1984; Ganevaletal., 1992; MacLennanetal., 1989). В качестве химиотерапии в данной ситуации рекомендуется курс VAD. При ожидании в решении вопроса о последующей химиотерапии можно назначить монотерапию дексаметазоном (или в сочетании с бортезомибом). При противопоказаниях к VAD или высоким дозам глюкокортикоидов рекомендуется мелфалан (алкеран), дозу которого во время первого курса лечения снижают на 25% при СКФ ниже 30 мл/мин, а при последующих курсах дозу корректируют с учетом числа лейкоцитов и тромбоцитов.

При тяжелой уремии проводится гемодиализ, повторные процедуры плазмафереза с удалением 1-1,5 литра плазмы 2-3 раза в неделю.

Почечная недостаточность при адекватной терапии может быть обратимой, при этом молодым больным в дальнейшем можно проводить высокодозную химиотерапию.

7.6-2. Купирование боли

Купирование боли является обязательным компонентом комплексного лечения пациентов с множественной миеломой, при этом целью является обеспечение длительного обезболивания при минимальных побочных эффектах. При лечении боли у пациентов с ММ следует придерживаться

следующих правил: не рекомендуется использование НПВС; анальгетики должны применяться регулярно; прием внутрь предпочтительнее парентерального введения; побочные эффекты требуют активного лечения; в отдельных случаях назначают препараты, не относящиеся к анальгетикам; обязательно используют альтернативные методы обезболивания (приложение 4).

При болях в костях и поражении мягких тканей помогает локальное облучение. Суммарные очаговые дозы должны быть невысокие (однократное облучение в дозе 8 Гр), чтобы уменьшить риск осложнений и при возобновлении боли повторить курс лечения. Переломы длинных трубчатых костей требуют иммобилизации с последующим однократным сеансом лучевой терапии.

В случае компрессионных переломов позвонков необходим осмотр пациента ортопедом и нейрохирургом. Для лечения боли в данной ситуации применяют новейшие методы — чрескожную вертебропластику и чрескожную баллонную кифопластику. Чрескожная вертебропластика — это чрескожное введение в тело позвонка полиметакрилата или аналогичного биоматериала, вмешательство проводят под местной анестезией после небольших доз транквилизаторов, для контроля используют рентгеноскопию или КТ. Одновременно можно провести пластику нескольких позвонков. В результате вмешательства уменьшается боль, и укрепляются тела позвонков, но высота позвонков не восстанавливается. Чрескожная баллонная кифопластика — это чрескожное введение в тело позвонка баллончика, который при расширении восстанавливает высоту тела позвонка. После этого баллончик удаляют и образовавшуюся полость заполняют биоматериалом — «костным цементом». Метод позволяет восстановить высоту тел позвонков, что впоследствии может привести к уменьшению боли и восстановлению функции позвоночника.

7.6-3. Лечение гиперкальциемии.

Комплексное применение цитостатиков и ГКС в высоких дозах, как правило, приводит к ликвидации гиперкальциемии через 2-3 недели. Значимую

роль в лечении данного осложнения играют проведение гидратации и назначение бисфосфонатов. Выбор лечебной тактики зависит от степени тяжести гиперкальциемии. При гиперкальциемии легкой степени (уровень кальция от 2,6 до 3,5 ммоль/л) пациент должен выпивать за сутки до 3 литров жидкости. При токсической форме (кальций в сыворотке крови более 3,5 ммоль/л) вводится изотонический раствор натрия хлорида внутривенно (до 3-4 л) с сопутствующим внутривенным введением фуросемида по 20-40 мг 2-3 раза в сутки. При этом необходим контроль за уровнем калия в сыворотке крови и его своевременная коррекция.

Всем пациентам с множественной миеломой, которым необходима химиотерапия независимо от того, есть ли у них поражение костей, рекомендуется назначение бисфосфонатов. Главное фармакологическое действие бисфосфонатов — ингибирование резорбции костной ткани, механизм которого заключается в предохранении растворения кристаллов оксиапатита и непосредственном снижении активности и числа остеокластов. При гиперкальциемии бисфосфонаты снижают уровень сывороточного кальция. У больных с нормальным содержанием кальция в крови действие, ингибирующее резорбцию кости, проявляется в виде сокращения выделения с мочой кальция и гидроксипролина. Препарат следует вводить в первый день каждого курса. Их применение уменьшает интенсивность оссалгии и снижает риск переломов костей.

Используются такие бисфосфонаты, как *памидронат натрия (аредиа)* в дозе, соответствующей степени гиперкальциемии (15-30 мг при уровне кальция до 3 ммоль/л, 30 - 60 мг при 3-3,5 ммоль/л, 60-90 мг при 3,5-4 ммоль/л и 90 мг при уровне кальция выше 4 ммоль/л), внутривенно в течение 1,5-2 часов, ежемесячно; *золедроновая кислота (зомета)* 4 мг (8 мг—для лечения стойкой гиперкальциемии или ее рецидива) внутривенно в течении 5 мин, ежемесячно, но в связи с риском развития остеонекроза челюсти продолжительность применения рекомендуется ограничивать 2-мя годами; *клодронат динатрия (бонефос)* может применяться в виде однократной инфузии по 900—1500

мг/сут, а также в виде пяти ежедневных инфузий по 300 мг/сут или трех последовательных инфузий в дозе 600, 600 и 300 мг/сут., вводится в/в медленно (в течение не менее чем 2-3 ч), при использовании препарата для приема внутрь суточную дозу (1600 мг) рекомендуется принимать утром натощак. Выбор препарата определяется предпочтениями врача и желанием больного. Лечение продолжают как минимум 2 года.

По данным исследования группы MRC, опубликованного Lancet Oncology, золедроновая кислота эффективнее памидроната, и поэтому может быть первым рекомендуемым препаратом у всех больных бессимптомной ММ, вне зависимости от наличия поражения костей.

Во время лечения бисфосфонатами необходимо следить за функцией почек. Так при клиренсе креатинина 10-30 мл/мин дозу клодроната натрия снижают вдвое, при клиренсе менее 10 мл/мин препарат противопоказан, а скорость введения памидроната натрия при поражении почек снижают до 20 мг/ч. Использование золедроновой кислоты при сывороточной концентрации креатинина более 265 мкмоль/л не рекомендуется.

Следует отметить, что дополнительной важной рекомендацией является сохранение активного образа жизни больных, так как длительная иммобилизация обычно усиливает гиперкальциемию.

7.6-4. Лечение анемии. Трансфузия эритроцитарной массы является основным методом лечения анемии при ММ, однако на фоне выраженной парапротеинемии требует осторожности из-за риска гипервязкости крови. Заместительная терапия донорской эритроцитарной массой проводится больным с уровнем гемоглобина менее 80 г/л. Учитывая то, что больные ММ преимущественно пожилые люди, имеющие сопутствующие заболевания сердечно-сосудистой системы, в ряде случаев по особым показаниям заместительная терапия эритроцитарной массой проводится больным с уровнем гемоглобина более 80 г/л, но менее 110 г/л. Перед началом лечения анемического синдрома исключаются такие причины анемии, как дефицит железа, витамина В₁₂, фолиевой кислоты. Проведение успешной химиотерапии

сопровождается, как правило, уменьшением и купированием анемии. Только высокодозная химиотерапия может вызывать или усугублять анемию.

При анемии на фоне химиотерапии ММ может быть использован рекомбинантный человеческий эритропоэтин. Если концентрация эритропоэтина крови выше 200 МЕ/мл, больной нуждается в частых переливаниях эритроцитарной массы или страдает тромбоцитопенией, то препараты эритропоэтина будут малоэффективными. Не пролонгированные формы эритропоэтина (Recormon, Erogen и др.) используются в стандартной или в эскалационной дозировке. Эскалационные дозы предусматривают назначение эритропоэтина в дозе 40000 МЕ 1 раз в неделю. В случае отсутствия эффекта в течение 4 недель доза эритропоэтина увеличивается до 60000 МЕ 1 раз в неделю. При увеличении уровня гемоглобина до 120 г/л доза эритропоэтина снижается. Лечение прекращают при достижении уровня гемоглобина 140 г/л. Если через 6-8 нед уровень гемоглобина не увеличился на 10-20 г/л, то успех маловероятен и лечение следует прекратить. Вторая схема применения эритропоэтина – 10000 МЕ 3 раза в неделю. Препараты эритропоэтина показаны также больным с клинически выраженной анемией, не получающим химиотерапию. Во время лечения эритропоэтином необходимо следить за содержанием железа в организме.

7.6-5. Лечение инфекционных осложнений. Больным с лихорадкой немедленно назначают антибиотики широкого спектра действия, активные в отношении *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* и *Escherichia coli*—основных возбудителей инфекций при ММ. При тяжелой системной инфекции обычно требуется внутривенное введение антибиотиков. Аминогликозиды применяют осторожно, даже в отсутствие признаков нарушения функции почек. Профилактическое назначение внутривенного иммуноглобулина (Интраглобин, Октагам, Венимун и др.) в дозе 0,2-0,4 г/кг ежемесячно заметно снижает риск инфекций при множественной миеломе в фазе стабилизации. Учитывая высокую стоимость такой профилактики, ее

следует проводить только при рецидивирующих инфекциях и при снижении уровня IgG менее 6,0 г/л.

В случае проведения курсов химиотерапии, включающих глюкокортикоидные препараты (VAD, CVAD или HyperCVAD и т.п.), проводится профилактическая антибактериальная терапия (ципрофлоксацин по 500 мг 2 раза в сутки и/или триметоприм/сульфаметоксазол (бисептол) по 480 мг 2 раза в сутки). Наиболее актуальна профилактическая антибактериальная терапия первые 3 месяца лечения ММ. В случае применения глюкокортикоидных препаратов больным ММ в обязательном порядке должна проводиться профилактика грибковой инфекции (флуконазол по 150 мг 2 раза в сутки или итраконазол по 200 мг 2 раза в сутки). Больным ММ, имеющим в анамнезе герпетическую инфекцию, длительные (более 2-х недель) периоды постцитостатической нейтропении, принимающим преднизолон, дексаметазон, или бортезомиб, при условии отсутствия выраженного нарушения функции почек назначается ацикловир (или валацикловир) в профилактической дозе 400-600 мг/сутки. В случае развития активной инфекции терапия проводится с учетом инфекционного агента и чувствительности микрофлоры к соответствующим препаратам.

7.6-6. Лечение и профилактика синдрома распада опухоли. В случае высокого риска синдрома распада опухоли, обусловленного большой массой опухоли, необходимо проведение гидратации во время химиотерапии (особенно при 1—2-ом курсах), назначение аллопуринола в первые 5-7 дней каждого курса в дозе 300-600 мг/сут. При наличии признаков синдрома распада опухоли необходимо контролировать показатели сердечного ритма и водно-электролитного баланса.

7.6-7. Профилактика тромботических осложнений. Ее следует начинать одновременно с началом индукционной химиотерапии (особенно при использовании леналидомида и дексаметазона). На протяжении всей индукционной фазы лечения назначают аспирин (в кишечнорастворимой оболочке) внутрь один раз в сутки в стандартной профилактической дозе (75—

100 мг). При высоком риске тромбоза (наличие центрального венозного катетера, большая опухолевая масса, использование доксорубицина, эритропоэтина, высоких доз дексаметазона, иммобилизация, тромбофилия, коагулопатии и венозные тромбозы в анамнезе) возможно назначение низкомолекулярного гепарина (фрагмин, фраксипарин) или непрямым антикоагулянтам (варфарин). В случае непереносимости аспирина возможно применение других антиагрегантных средств (клопидогрел).

7.6-8. Синдром гипервязкости. При синдроме повышенной вязкости крови, особенно в случае парапротеинемической комы, проводят плазмаферез. Показаниями к плазмаферезу служат:

- парапротеинемическая кома;
- клинические признаки синдрома повышенной вязкости крови (кровоточивость, повышение АД, нарушение зрения, неврологические расстройства);
- повышение уровня общего белка выше 120 г/л.

Плазмаферез проводится ежедневно или через день.

7.6-9. Профилактика вирусных инфекций рекомендуется на протяжении всего лечения по схемам, содержащим бортезомиб (валацикловир, 500 мг/сут внутрь, или аналогичное противовирусное средство). При использовании других программ химиотерапии и при отсутствии в анамнезе опоясывающего лишая назначение противовирусных препаратов в профилактических целях не требуется.

ПРИЛОЖЕНИЕ 1

Диагностические критерии миеломы и моноклональной гаммапатии неопределенного значения (ВОЗ)

<i>Заболевание</i>	<i>Диагностические критерии</i>
Моноклональная гаммапатия неопределенного значения (МГНЗ)	Уровень М-протеина в сыворотке < 30 г/л; Количество клональных плазматических клеток в костном мозге < 10% и низкий уровень инфильтрации плазматическими клетками при гистологическом исследовании биоптата костного мозга; Отсутствие признаков других В- клеточных пролиферативных заболеваний; Отсутствие повреждения органов или тканей (включая остеолиз), связанного с миеломой.
Тлеющая (бессимптомная) миелома	Уровень М-протеина в сыворотке ≥ 30 г/л и/или присутствие М-протеина в моче; Количество клональных плазма- тических клеток в костном мозге ≥ 10%; Отсутствие поражения органов и тканей (включая остеолиз) и симптомов, связанных с миеломой.
Симптоматическая миелома	М-протеин в сыворотке и/или моче; Клональные плазматические клетки ¹

	<p>в костном мозге или плазмоцитоме; Поражение органов или тканей, связанное с миеломой (поражение органов, включая остеолит).</p>
Несекретирующая миелома	<p>Отсутствие М-протеина в сыворотке и/или моче при иммунофиксации; Количество клональных плазматических клеток в костном мозге $\geq 10\%$ или плазмоцитоме; Признаки поражения органов или тканей, которые могут быть связаны с плазмноклеточным пролиферативным процессом.</p>
Солидарная костная плазмоцитоме	<p>Отсутствие М-протеина в сыворотке и/или моче²; Единичный участок костной деструкции, обусловленный пролиферацией клональных плазматических клеток и подтвержденный при гистологическом исследовании; Отсутствие поражения костного мозга; Нормальная рентгенологическая картина костей (и нормальное состояние позвоночника и таза при МРТ, если исследование было выполнено) за пределами костной плазмоцитомы; Отсутствие признаков поражения органов или тканей, которые могут</p>

	<p>быть связаны с плазмноклеточным пролиферативным процессом, кроме солитарного костного очага.</p>
<p>Экстрamedулярная плазмоцитома</p>	<p>Отсутствие М-протеина в сыворотке и/или моче²;</p> <p>Экстрamedулярная опухоль из клональных плазматических клеток;</p> <p>Отсутствие поражения костного мозга;</p> <p>Нормальная рентгенологическая картина костей;</p> <p>Отсутствие признаков поражения органов или тканей, которые могут быть связаны с плазмноклеточным пролиферативным процессом, включая отсутствие очагов поражения в костях.</p>
<p>Множественные солитарные плазмоцитомы (\pm рецидив)</p>	<p>Отсутствие М-протеина в сыворотке и/или моче²;</p> <p>Костные или экстрамедулярные опухоли, локализующиеся более чем в одной области, состоящие из клональных плазматических клеток и способные рецидивировать;</p> <p>Отсутствие поражения костного мозга;</p> <p>Нормальная рентгенологическая картина костей (и нормальное состояние позвоночника и таза при МРТ, если исследование было</p>

	выполнено); Отсутствие признаков поражения органов или тканей, которые могут быть связаны с плазмоклеточным пролиферативным процессом, отличным от очагового поражения кости.
--	--

¹ Если выполнена цитометрия, большинство плазматических клеток (> 90%) должны иметь опухолевый иммунофенотип.

² Периодически может определяться небольшой М-компонент.

ПРИЛОЖЕНИЕ 2

Система стадирования множественной миеломы по **Durie/Salmon PLUS**

<i>Классификация</i>	<i>Плюс (PLUS)</i>	<i>MPT и/или ПЭТ с 18-фтордеоксиглюкозой</i>
Моноклональные гаммапатии неопределенного значения	–	Отсутствуют очаги поражения
Стадия IA (тлеющая миелома)	–	Плазмоцитома и/или ограниченный очаг
Множественная миелома Стадии IB, IIA/B, IIIA/B.		
Стадия IB	–	<5 локальных очагов, диффузная форма легкой степени тяжести
Стадия IIA/B	–	5-20 локальных очагов, диффузная форма средней степени тяжести
Стадия IIIA/B	–	>20 локальных очагов, диффузная форма тяжелой степени тяжести
	A – креатинин сыворотки < 2 мг/дл, отсутствие внекостномозговых очагов;	

	В - креатинин сыворотки > 2 мг/дл, наличие вне- костномозговых очагов.	
--	---	--

ПРИЛОЖЕНИЕ 3

Критерии эффективности лечения больных множественной миеломой

<i>Ответ</i>	<i>Критерии ответа</i>
Полная ремиссия (ПР) или полный ответ (ПО)	<ul style="list-style-type: none">- Менее 5% ПК при нормальной морфологии в пунктате КМ, полученного не ранее чем через месяц после завершения курса химиотерапии, что подтверждено в 2-х исследованиях с интервалом не менее 6 недель.- Полное отсутствие М-белка в сыворотке крови и/или моче, выявленное в двух и более анализах с интервалом не менее 6 недель.- Отсутствие увеличения размера или количества очагов литического поражения костей. Наличие компрессионных переломов не исключает возможность установить ПР.- Исчезновение мягкотканых плазмцитом при сроке наблюдения не менее 6 недель.
Очень хороший частичный ответ (ОХЧО)	<ul style="list-style-type: none">- М-белок в сыворотке или моче определим с помощью иммунофиксации, но не электрофорезом.- На 90% или более снижается содержание М-белка в сыворотке, уровень М-белка в моче менее 100 мг/сут.
Частичная ремиссия (ЧР) или частичный ответ (ЧО)	<ul style="list-style-type: none">- Уменьшение значения сывороточного М-белка более чем на 50% в двух исследованиях, выполненных с интервалом не менее 6 недель.- В случае протеинурии Бенс-Джонса: уменьшение суточной экскреции легких цепей более чем на 90% или менее 200 мг/сутки в двух исследованиях с

	<p>интервалом не менее 6 недель.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Уменьшение размеров мягкотканых плазмоцитом (физикальное или рентгенографическое исследование) более чем на 50% при сроке наблюдения не менее 6 недель. - Стабилизация остеодеструктивного процесса (если доступно рентгенографическое исследование костей скелета). Наличие компрессионных переломов не исключает возможность установления ЧР.
<p>Минимальный ответ (МО)</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Уменьшение значения сывороточного М-белка более чем на 25-49% в двух исследованиях, выполненных с интервалом не менее 6 недель. - В случае протеинурии Бенс-Джонса: уменьшение суточной экскреции легких цепей на 50-89% что превышает 200 мг/сутки в двух исследованиях с интервалом не менее 6 недель. - Отсутствие увеличения размеров и числа очагов остеолита (если доступно рентгенографическое исследование костей скелета). Наличие компрессионных переломов не исключает возможность установления МО.
<p>Стабилизация процесса (фаза плато)</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Несоответствие критериям МО и прогрессии болезни. - Стабилизация параметров болезни (включая число и размеры костных деструкций), отсутствие увеличения М-белка в сыворотке крови и белка Бенс-Джонса в моче на фоне не менее 3-х циклов химиотерапии.

<p>Прогрессия болезни (для пациентов, у которых не получена ПР)</p>	<p>Наличие одного или более признаков:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Увеличение значения сывороточного М-белка более чем на 25% (обязательно более чем на 5 г/л в абсолютных значениях) в двух исследованиях, выполненных с интервалом не менее 6 недель. - В случае протеинурии Бенс-Джонса: увеличение суточной экскреции легких цепей более чем на 25% (обязательно более чем на 200 мг/сутки в абсолютных значениях) в двух исследованиях с интервалом не менее 6 недель. - Увеличение плазмноклеточной инфильтрации КМ по данным исследования пунктата или биоптата костного мозга более чем на 25% (обязательно более чем на 10% в абсолютных значениях). - Доказанное увеличение размеров существующих очагов остеолиза или мягкотканых плазмоцитом. - Появление новых очагов остеолиза или новых мягкотканых плазмоцитом (компрессионные переломы не учитываются). - Появление гиперкальциемии (коррегированный кальций сыворотки более 2,75 ммоль/л), не связанной с другой причиной.
<p>Рецидив после достигнутой ПР</p>	<p>Наличие хотя бы одного признака:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Выявление вновь появившегося М-белка в сыворотке крови или в моче методом иммунофиксации или электрофореза, подтвержденного хотя бы в одном из исследований, при исключении олигоклональной секреции при реконституции иммунной системы.

	<ul style="list-style-type: none">- Более 5% плазматических клеток по данным исследования пунктата или трепанобиоптата КМ.- Появление новых очагов остеолита или мягкотканых плазмоцитом или доказанное увеличение размеров имеющихся очагов остеолита (компрессионные переломы не учитываются).- Появление гиперкальциемии (коррегированный кальций сыворотки более 2,75 ммоль/л), не связанной с другой причиной.
--	---

ПРИЛОЖЕНИЕ 4

Лечение боли при множественной миеломе

Группа препаратов	Примеры	Комментарии
Ненаркотические анальгетики	<i>Парацетамол</i> , 1 г 4—6 раз в сутки. Применяется при легкой и умеренной боли.	Внутрь в виде таблеток или в жидкой форме; выпускается и в виде ректальных свечей
НПВС		Лучше не назначать; если использовать, то с большой осторожностью.
Слабые наркотические анальгетики	Эффективны при умеренной боли. <i>Парацетамол/кодеин</i> : 8 мг кодеина и 500 мг парацетамола; обычная доза — 2 таблетки каждые 6 ч. <i>Кодеин</i> , 30—60 мг, или <i>дигидрокодеин</i> , 30—60 мг, до 6 раз в сутки.	В начале лечения возможны оглушенность, сонливость. Наркотические анальгетики вызывают запор, обычно требующий назначения слабительных. При поражении почек назначают с осторожностью.
Сильные наркотические анальгетики (природные)	Эффективны при умеренной и сильной боли. <i>Морфин</i> — препарат выбора при сильной боли; назначают в	То же, что и для слабых наркотических анальгетиков.

опиоиды)	инъекциях либо в таблетках, начиная с 5—10 мг каждые 4 ч. После определения суточной потребности в анальгетиках можно перевести больного на таблетки длительного действия; при обострении боли, если необходимо, дополнительно назначают морфин короткого действия по 5—10 мг.	
----------	--	--

ПРИЛОЖЕНИЕ 5

Основные методы лечения периферической нейропатии

Препарат	Схема применения
Мильгамма композитум	<p>1 таблетка (100 мг) 3 раза в сутки в течение 6—12 нед.</p> <p>При острых болях — 1 инъекция (2 мл) в сутки глубоко в/м.</p> <p>После стихания боли — 1 инъекция 2—3 раза в неделю. В дальнейшем для продолжения лечения — по 1 таблетке (100 мг) ежедневно.</p>
Альфа-липоевая кислота	<p>600 мг 1 раз в сутки или 300 мг 2 раза в сутки. При тяжелой полинейропатии — в/в введение в дозе 600 мг в течение 5—10 дней с последующим переходом на пероральный прием той же дозы (курс лечения — от 3 до 12 нед).</p>
Габапентин	<p>Начальная доза — 300 мг на ночь. Дозу наращивают в течение недели до 1800—2400 мг/сут, при необходимости до 3600 мг/сут, которую делят на 3 приема и продолжают принимать в течение 8—16 нед.</p>
Прегабалин	<p>Начальная доза — 150 мг/сут. В зависимости от эффекта и переносимости дозу увеличивают до</p>

	<p>300 мг/сут через 3—7 дней, а при необходимости — до максимальной дозы (600 мг/сут) еще через 7 дней. Курс лечения 8—12 нед, при отмене препарата дозу необходимо снижать в течение недели.</p>
--	---

ПРИЛОЖЕНИЕ 6

Основные схемы химиотерапии больных множественной миеломой

Схема лечения	Препараты	Дозы и режимы введения	Возобновление лечения (следующий курс), количество курсов
MP	Мелфалан (алкеран)	0,25 мг/кг (9 мг/м^2) внутри ежедневно 1-4 дни;	Через 4-6 недель (на 43-й день). До достижен ия фазы плато.
	Преднизолон	1-2 мг/кг (100 мг) внутри ежедневно 1-4 дни.	
	или		
	Мелфалан	8-10 мг внутри ежедневно 1-7 дни;	
	Преднизолон	60 мг внутри ежедневно 1-7 дни.	
CP	Циклофосфан	400 мг внутри (в/в) 1-4 дни;	Через 4-6 недель
	Преднизолон	1-2 мг/кг (100 мг) внутри 1-4 дни.	
MCP	Мелфалан	8-10 мг внутри ежедневно 1-7 дни;	Через 4-6 недель
	Циклофосфан	800-1200 мг в/в 1-й день;	
	Преднизолон	1 мг/кг внутри ежедневно 1-7 дни со снижением дозы до 21- го дня, с отменой на	

		22-й день.	
VAD	Винкристин	0,4 мг/м ² в/в (сут.инфуз.) 1-4 дни;	Через 4-6 недель (на 28-й день)
	Адриабластин (Доксорубицин)	9 мг/м ² в/в (сут.инфуз.) 1-4 дни;	
	Дексаметазон	40 мг/сутки внутрь или в/в кап. 1-4, 9-12, 17-20 дни.	
PAD	Бортезомиб	1,3 мг/м ² в/в 1, 4, 8, 11 дни;	На 22-й день
	Адриабластин (Доксорубицин)	9 мг/м ² в/в (сут.инфуз.) или ежедневно болюсно 1-4 дни;	
	Дексаметазон	40 мг/сутки внутрь или в/в кап. 1-4 и 8-11 дни (1-й цикл), далее 1-4 дни.	
VAMP	Винкристин	0,4 мг/м ² в/в (сут.инфуз.) 2-5 дни;	Через 4-6 недель
	Адриабластин (Доксорубицин)	9 мг/м ² в/в (сут.инфуз.) 2-5 дни;	
	Метилпреднизолон	1 г/м ² в/в (сут.инфуз.) 1-5 дни.	
VMCP ↓	Винкристин	1 мг/м ² в/в 1-й день;	На 22-29- й день
	Мелфалан	6 мг/м ² внутрь 1-4 дни;	
	Циклофосфамид	125 мг/м ² в/в 1-4 дни;	
	Преднизолон	60 мг/м ² внутрь 1-4 дни	
VBAR	Винкристин	1 мг/м ² в/в 1-й день;	То же

	BCNU (кармустин) <i>или</i> CCNU <i>или</i> ломустин	30 мг/м ² в/в 1-й день, 80 мг внутрь в 1-й день;	
	Адриабластин (Доксорубицин)	30 мг/м ² в/в 1-й день;	
	Преднизолон	60 мг/м ² внутрь 1-4 дни	
CD	Циклофосфан	600 мг/м ² в/в 1-4 дни;	На 29-й день
	Дексаметазон	40 мг внутрь 1-4 дни.	
M2 (VBMCP)	Винкрестин	1,2 мг/м ² (не более 2 мг) в/в 1-й день;	Через 3-4 недели после отмены преднизолона (36–43-й день)
	Кармустин (BCNU) <i>или</i> Белюстин (CCNU) <i>или</i> Ломустин	30 мг/м ² (1 мг/кг) в/в 1-й день; 80-120 мг внутрь 1-й день; 80 мг внутрь в 1-й день;	
	Мелфалан	8 мг/м ² внутрь 1-4 дни (или 10 мг 1-7 дни);	
	Циклофосфамид	400 мг/м ² в/в 1-й день;	
	Преднизолон	40 мг/м ² (1 мг/кг) внутрь 1-7 дни, с дальнейшим равномерным снижением дозы до 21-го дня, с отменой на 22-й.	

M2+адриа бластин	+ Адриабластин (Доксорубицин)	30-50 мг/м ² в/в 1-й день;	То же
VMР	Бортезомиб (Велкейд)	1,3 мг/м ² в/в 1,4,8,11,22,25,29,32-й дни (1-4 курсы), возможно провести такой курс только 1-й; Далее в 1,8,22,29-й дни (5-9 курсы). <i>или</i> 1,8,15,22-й дни (1-9 курсы).	На 43-й день На 36-й день
	Мелфалан	9 мг/м ² внутрь 1-4 дни;	
	Преднизолон	60 мг/м ² внутрь 1-4 дни.	
VCP (>75 лет)	Бортезомиб	1,3 мг/м ² п/к 1,8,15,22 дни;	На 29-й день, 8-9 курсов
	Преднизолон	50 мг внутрь 1-4 дни;	
	Циклофосфамид	50 мг внутрь 1-21 дни.	
VP (пожилые ослабленн ые)	Бортезомиб	1,3 мг/м ² п/к 1,8,15,22 дни;	То же
	Преднизолон	50 мг внутрь через день.	
VCD	Бортезомиб	1,3 мг/м ² в/в 1,4,8,11-й дни;	На 22-й день

	Циклофосфамид	400 мг в/в 1–8-й дни, <i>или</i> 200 мг в/в 1,4,8,11- й дни, <i>или</i> 50 мг внутрь 1-14-й дни;	
	Дексаметазон	40 мг внутрь (в/в) 1-4 и 8-11 дни (1-й курс), далее – в 1-4 дни, <i>или</i> 20 мг внутрь в 1,2,4,5,8,9,11,12-й дни.	
VDC	Бортезомиб	1,3 мг/м ² в/в 1,4,8,11-й дни;	То же
	Дексаметазон	40 мг внутрь (в/в) 1,8,15-й дни;	
	Циклофосфамид	500 мг/м ² в/в 1,8-й дни, <i>или</i> 1,8,15-й дни.	
CVD	Бортезомиб	1,3 мг/м ² в/в 1,4,8,11-й дни;	То же
	Циклофосфамид	500 мг внутрь (в/в) 1,8,15-й дни;	
	Дексаметазон	20 мг внутрь 1,2,4,5,8,9,11,12-й дни;	
VD	Бортезомиб	1,3 мг/м ² 1,4,8,11 дни;	На 22-й день, 8-9 курсов
	Дексаметазон	40 мг внутрь (в/в) 1-4 и 8-11 дни (1-й курс), далее – в 1-4 дни, <i>или</i> 20 мг внутрь в 1,2,4,5,8,9,11,12-й дни.	

VD- РАСЕ	Бортезомиб	1,3 мг/м ² в/в 1,4,8,11 дни;	На 29–36-й день
	Дексаметазон	40 мг внутрь (в/в) 4-7 дни;	
	Платинол (цисплатина)	10 мг/м ² в/в (сут.инфуз.) 4-7 дни;	
	Адриамицин (Доксорубицин)	10 мг/м ² в/в (сут.инфуз.) 4-7 дни;	
	Циклофосфамид	400 мг/м ² в/в (сут.инфуз.) 4-7 дни;	
	Этопозид	40 мг/м ² в/в (сут.инфуз.) 4-7 дни;	
	Г-КСФ	300 мкг/день п/к при снижении числа лейкоцитов < 1*10 ⁹ /л до восстановления уровня нейтрофилов.	
ДСЕР	Дексаметазон	40 мг внутрь (в/в) 1-4 дни;	На 29-й день
	Циклофосфамид	400 мг/м ² в/в (сут.инфуз.) 1-4 дни;	
	Этопозид	40 мг/ м ² в/в (сут.инфуз.) 1-4 дни;	
	Платинол (цисплатина)	15 мг/м ² в/в (сут.инфуз.) 1-4 дни;	
	Г-КСФ	300 мкг/день п/к с 5-го дня до восстановления уровня нейтрофилов.	

D (монотерапия)	Дексаметазон	40 мг внутрь 1-4, 9-12, 17-20-й дни;	На 29–35-й день
V (монотерапия)	Бортезомиб	1,3 мг/м ² в/в 1,4,8,11 дни (1-8 курсы), далее 1,8,15,22-й дни (9-11 курсы).	На 36-й день
DT	Дексаметазон	40 мг внутрь 1-4, 9-12, 17-20 дни;	Через 2-3 недели
	Галидомид	200 мг внутрь 1-28 дни.	
RD	Леналидомид (Ревлемид)	25 мг внутрь 1-21 день;	На 29-й день
	Дексаметазон	40 мг внутрь 1-4, 9-12, 17-20 дни (1-4 курсы), далее – только в 1-4 дни; <i>или</i> 40 мг внутрь 1-4, 15-18 дни (1-4 курсы), далее – только в 1, 8, 15, 22-й дни.	

Список литературы

1. Андреева, Н.Е. Диагностика и лечение множественной миеломы: метод. пособие. – М.: Ньюдиамед, 2001. – 30 с.
2. Бессмельцев, С.С. Множественная миелома / С.С. Бессмельцев, К.М. Абдулкадыров. – СПб.: Диалект, 2004. – 448 с.
3. Бессмельцев, С.С. Современные подходы к химиотерапии множественной миеломы / С.С. Бессмельцев // Медико-фармацевтический форум (29 окт. - 2 нояб.): тез. докл. – М., 2002. – С. 36–37.
4. Бессмельцев, С.С. Частота, характеристика и методы лечения периферической нейропатии у больных множественной миеломой, получавших бортезомиб (Велкейд) / Бессмельцев С.С., Карягина Е.В., Стельмашенко Л.В. и соавт. // Онкогематология. – М., 2008. – №3. – С. 52–62.
5. Диагностика и лечение множественной миеломы: учеб.-метод. пособие/ С.А. Ходулева, И.А. Исков, И.И. Мистюкевич. – Гомель: УО «ГомГМУ», 2010. – 40 с.
6. Клиническая онкогематология: Руководство для врачей / Под ред. М.А.Волковой. — М.: Медицина, 2001. – С. 423–448.
7. Моисеев, С.И. Современные принципы диагностики и лечения множественной миеломы: пособие / С.И. Моисеев, Г.Н. Салогуб, Н.В. Степанова. – СПб.: Издательство СПбГМУ, 2006. – 39 с.
8. Национальные клинические рекомендации по диагностике и лечению множественной миеломы // Гематология и трансфузиология, – №1, – 2014. – 24 с.
9. Протокол диагностики и лечения множественной миеломы. М.П. Менделеева, О.С. Покровская // ФГБУ ГНЦ МЗ РФ, – 2011. – 35 с.

10. Рекомендации Британского форума по множественной миеломе и Скандинавской исследовательской группы по множественной миеломе. Диагностика и лечение множественной миеломы // Онкология. – 2005.
11. Стельмашенко, Л.В. Оценка эффективности препаратов иммуномодулирующего действия в монорежиме и в комбинации с другими противоопухолевыми средствами / Л.В. Стельмашенко, К.М. Абдулкадыров // Вестник гематологии, – том 6, №2. – 2010. – С. 23–26.
12. Complete remission induction with combined VBMCP chemotherapy and interferon (rIFN alpha 2b) in patients with multiple myeloma / M.M. Oken [et al.] // Leuk. Lymphoma. – 1996. – Vol. 20, № 5-6. – P. 447–452.
13. Comparison of melphalan and prednisone with vincristine, carmustine, melphalan, cyclophosphamide, and prednisone in the treatment of multiple myeloma: results of Eastern Cooperative Oncology Group Study E2479 / M.M. Oken [et al.] // Cancer. – 1997. – Vol. 79, № 8. – P. 1561–1567.
14. Comparison of 200 mg/m² melphalan and 8 Gy total body irradiation plus 140 mg/m (2) melphalan as conditioning regimens for peripheral blood stem cell transplantation in patients with newly diagnosed multiple myeloma: final analysis of the intergroupe Francophone du Myelome 9502 randomized trial / P. Moreau [et al.] // Blood. – 2002. – Vol. 99, № 3. – P. 731–735.
15. Combination chemotherapy vs melphalan plus prednisone as treatment for multiple myeloma: an overview of 6633 patients from 27 randomized trials. Myeloma Trialists' Collaborative Group. // J. Clin. Oncol. – 1998. – Vol. 16, № 12. – P. 3832–3842.
16. Delayed stem cell transplantation for the management of relapsed or refractory multiple myeloma / M.A. Gertz [et al.] // Bone Marrow Transplant. – 2000. – Vol. 26, № 1. – P. 45–50.
17. Deep-vein thrombosis in patients with multiple myeloma receiving first-line thalidomide-dexamethasone therapy / M. Cavo [et al.] // Blood. – 2002. – Vol. 100, № 6. – P. 2272–2273.

18. Greipp, PR. International Staging System for Multiple Myeloma / Greipp PR, San Miguel JF, Durie BG, et al. // J. Clin. Oncol. - 2005; 23(15): 3412-3420.
19. High-dose therapy and autologous peripheral blood stem cell transplantation in multiple myeloma: up-front or rescue treatment? Results of a multicenter sequential randomized clinical trial / J.P. Fermand [et al.] // Blood. – 1998. – Vol. 92, № 9. – P. 3131–3136.
20. High-dose melphalan for multiple myeloma: long-term follow-up data D. Cunningham [et al.] // J. Clin. Oncol. – 1994. – Vol. 12, № 4. – P. 764–768.
21. High-dose chemotherapy with hematopoietic stem-cell rescue for multiple myeloma / J.A. Child [et al.] // N. Engl. J. Med. – 2003. – Vol. 348, № 19. – P. 1875–1883.
22. Poor prognosis in multiple myeloma is associated only with partial or complete deletions of chromosome 13 or abnormalities involving 11q and not with other karyotype abnormalities / G. Tricot [et al.] // Blood. – 1995. – Vol. 86, № 11. – P. 4250–4256.
23. High-dose therapy intensification compared with continued standard chemotherapy in multiple myeloma patients responding to the initial chemotherapy: long-term results from a prospective randomized trial from the Spanish cooperative group PETHEMA / J. Blade [et al.] // Blood. – 2005. – Vol. 106. – P. 3755–3759.
24. High-dose melphalan (200 mg/m²) supported by autologous stem cell transplantation is safe and effective in elderly (>or=65 years) myeloma patients: comparison with younger patients treated on the same protocol / E. Jantunen [et al.] // Bone Marrow Transplant. – 2006. – Vol. 37, № 10. – P. 917–922.
25. Impact on survival of high-dose therapy with autologous stem cell support in patients younger than 60 years with newly diagnosed multiple myeloma: a population-based study / S. Lenhoff [et al.] // Blood. – 2000. – Vol. 95. – P. 7–11.

26. Singhal, S. Treatment of multiple myeloma / S. Singhal // *BMJ*. – 2003. – Vol. 327, № 7415. – P. 575–576.
27. International Myeloma Working Group. Criteria for the classification of monoclonal gammopathies, multiple myeloma and related disorders: a report of International Myeloma Working Group // *Br. J. Haematol.* – 2003; 121(5): 749-757.
28. Jemal, A. Cancer Statistics / Jemal A, Siegel R, Xu J, et al. // *J. Clin. Oncol.* – 2010. – 60: 277-300.
29. Kyle, RA. Criteria for diagnosis, staging, risk stratification and response assessment of multiple myeloma / Kyle RA, Rajkumar SV // *Leukemia*. – 2009; 23(1): 3–9.
30. Ludwig, H. European perspective on multiple myeloma treatment strategies: update following recent congresses / Ludwig H, Avet-Loiseau H, Blade J, et al. // *The Oncologist*. – 2012; 17: 592–606.
31. Mateos, MV. Bortezomib, melphalan, and prednisone versus bortezomib, thalidomide, and prednisone as induction therapy followed by maintenance treatment with bortezomib and thalidomide versus bortezomib and prednisone in elderly patients with untreated multiple myeloma: a randomised trial / Mateos MV, Oriol A, Gutierrez N, et al. // *Lancet Oncol.* – 2010; 11(10): 934–41.
32. Mehta, J. One or two autografts for myeloma? / J. Mehta // *Blood*. – 2008. – Vol 111. P. 3899–3900.
33. Palumbo, A. Continuous lenalidomide treatment for newly diagnosis myltiple myeloma / Palumbo A, Hajek R, Delforge M, et al. // *N. Engl. J. Med.* – 2012; 336: 1759–1769.
34. Singhal, S. High-dose therapy and autologous transplantation / S. Singhal // *Myeloma* / eds. J.Mehta, S. Singhal. – London, 2002. – P. 327–347.
35. Standard chemotherapy compared with high dose chemoradiotherapy for multiple myeloma: final results of phase III US Intergroup Trial S9321 / B. Barlogie [et al.] // *J. Clin. Oncol.* – 2006. – Vol. 24, № 6. – P. 929–936.

Содержание

Список сокращений.....	3
Введение.....	5
1. Историческая справка.....	7
2. Этиопатогенез.....	9
3. Классификация.....	13
4. Клинические проявления.....	15
5. Диагностика.....	21
6. Системы стадирования и факторы прогноза.....	33
7. Лечение.....	38
7.1 Общие принципы.....	38
7.2 Стандартная химиотерапия.....	41
7.3 Высокодозная химиотерапия с аутоТГСК.....	44
7.4 Поддерживающая терапия.....	47
7.5 Лечение рецидивов и рефрактерной миеломы.....	48
7.6 Профилактика и лечение осложнений.....	50
Приложение 1.....	57
Приложение 2.....	61
Приложение 3.....	63
Приложение 4.....	67
Приложение 5.....	69
Приложение 6.....	71
Список литературы.....	78

Практическое пособие для врачей

Кравченко Дмитрий Васильевич
Ходулева Светлана Александровна
Новик Дмитрий Константинович

МНОЖЕСТВЕННАЯ МИЕЛОМА

Подписано в печать 3.03.2016 г.
Формат 60×84 1/16.
Бумага офсетная. Гарнитура Таймс.
Ризография. Усл. печ. л. 4,8.
Тираж 30 экз. Заказ № 6.
Отпечатано в ГУ «Республиканский научно-
практический центр радиационной медицины
и экологии человека»
Лиц. № 02330/619 от 03.11.2011 г.
246042, Гомель, ул. Ильича, 290