

**Федеральное государственное бюджетное учреждение  
«Российский научно-исследовательский институт  
гематологии и трансфузиологии  
Федерального медико-биологического агентства»**

# **ВЕСТНИК ГЕМАТОЛОГИИ**

**THE BULLETIN OF HEMATOLOGY**

**Том X № 3 2014**

Ежеквартальный научно-практический журнал  
Основан в сентябре 2004 года

## **Главный редактор**

заслуженный деятель науки Российской Федерации  
профессор

*К. М. Абдулкадыров*

## **Заместитель главного редактора**

профессор

*С. С. Бессмельцев*

Санкт-Петербург  
2014

**Редакционная коллегия:**

*К. М. Абдулкадыров* (главный редактор); *С. С. Бессмельцев* (заместитель главного редактора);  
*М. Н. Блинов*; *А. Н. Богданов*; *Л. Н. Бубнова*; *Т. В. Глазанова* (ответственный секретарь);  
*С. А. Гусева*; *А. Ю. Зарицкий*; *Н. М. Калинина*; *Л. П. Папаян*; *В. Г. Радченко*;  
*В. И. Ругаль*; *О. А. Рукавицын*; *В. Н. Чеботкевич*.

**Редакционный совет:**

*Б. В. Афанасьев* (Санкт-Петербург); *В. В. Базарный* (Екатеринбург);  
*М. Л. Гершанович* (Санкт-Петербург); *К. Г. Дуткевич* (Санкт-Петербург); *Г. А. Зайцева* (Киров);  
*Ю. М. Захаров* (Челябинск); *Л. Г. Ковалева* (Москва); *А. В. Литвинов* (Смоленск);  
*В. И. Мазуров* (Санкт-Петербург); *И. В. Поддубная* (Москва); *Т. Н. Поспелова* (Новосибирск);  
*А. Г. Румянцев* (Москва); *В. Г. Савченко* (Москва); *Н. Н. Третьяк* (Киев); *Н. П. Шабалов* (Санкт-Петербург).

Зав. редакцией — *Е. Р. Шилова*, тел.: (812) 717-58-57

Ответственный секретарь — *Т. В. Глазанова*, тел.: (812) 717-08-90, факс: (812) 717-20-87

**Адрес редакции:**

191024, Санкт-Петербург, ул. 2-я Советская, д. 16

E-mail: [bloodscience@mail.ru](mailto:bloodscience@mail.ru)

Сайт: [www.bloodscience.ru](http://www.bloodscience.ru)

За содержание рекламных объявлений редакция ответственности не несет.

При перепечатке материалов ссылка на журнал «Вестник гематологии» обязательна.

Мнение членов редакционной коллегии не всегда совпадает с мнением авторов статей.

Редактор *П. Ф. Костевят*  
 Обложка и художественное оформление *О. С. Дмитриева*  
 Компьютерная верстка *О. С. Дмитриева*

Журнал зарегистрирован Северо-Западным окружным межрегиональным территориальным управлением по Санкт-Петербургу и Ленинградской области Министерства Российской Федерации по делам печати, телерадиовещания и средствам массовых коммуникаций.

Свидетельство о регистрации ПИ № 2-7271 от 28 мая 2004 г.

Подписано в печать 25.10.2014 г. Формат бумаги 60 × 90 1/8.

Бумага офсетная. Печать офсетная. Тираж 500 экз. Заказ 320.

Издательство РосНИИГТ, 193024, Санкт-Петербург, ул. 2-я Советская, д. 16.

Отпечатано в ООО «Типография «Победа»», Санкт-Петербург, наб. Обводного канала, д. 23.

18+

**СОДЕРЖАНИЕ**

**ИНФОРМАЦИОННОЕ ПИСЬМО** ..... 4

**ЛЕКЦИИ:**

**Бессмельцев С. С.**  
**МНОЖЕСТВЕННАЯ МИЕЛОМА**..... 6

**Салогуб Г. Н.**  
**ОСЛОЖНЕНИЯ МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМЫ И МЕТОДЫ ИХ КОРРЕКЦИИ**..... 39

**Шмидт А. В.**  
**СОЛИТАРНАЯ ПЛАЗМОЦИТОМА**..... 51

**Пташников Д. А., Микайлов И. М., Засульский Ф. Ю.**  
**ТРАВМАТОЛОГО-ОРТОПЕДИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ**  
**В КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ БОЛЬНЫХ МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМОЙ**..... 60

## ИНФОРМАЦИОННОЕ ПИСЬМО

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Российский научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии Федерального медико-биологического агентства» сообщает, что **10 октября 2014 года** в Санкт-Петербурге состоится Школа гематологов «Множественная миелома».

### МЕСТО ПРОВЕДЕНИЯ КОНФЕРЕНЦИИ:

- Санкт-Петербург, ул. 2-я Советская, дом 16;
- ФГБУ «Российский научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии ФМБА России» (проезд до ст. метро «Площадь Восстания» или «Московский вокзал»), Актовый зал;
- Начало школы **10 октября 2014 года** в 10 часов.

### ОРГАНИЗАТОРЫ ШКОЛЫ:

- Министерство здравоохранения Российской Федерации;
- Федеральное медико-биологическое агентство России;
- Федеральное государственное бюджетное учреждение «Российский научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии Федерального медико-биологического агентства»;
- Санкт-Петербургское городское общество гематологов и трансфузиологов.

### ТЕМАТИКА ШКОЛЫ:

- Диагностика и дифференциальная диагностика множественной миеломы;
- Лечение молодых пациентов с впервые выявленной множественной миеломой;
- Лечение пожилых пациентов с впервые выявленной множественной миеломой;
- Лечение рефрактерных/рецидивирующих форм множественной миеломы;
- Аутологичная и аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток;
- Солитарные плазмцитомы;
- Осложнения, наблюдаемые при множественной миеломе, в том числе на фоне использования новых препаратов. Методы их профилактики и лечения;
- Перспективы в лечении множественной миеломы.

### ПРОГРАММА ШКОЛЫ:

**10.00–10.10** Открытие школы

#### Президиум:

**Александр Викторович Четкин**, д.м.н., профессор, директор ФГБУ РосНИИ ГТ ФМБА России;

**Станислав Семенович Бессмельцев**, д.м.н., профессор, заместитель директора ФГБУ РосНИИ ГТ ФМБА России по научной работе;

**Кудрат Мугутдинович Абдулкадыров**, д.м.н., профессор, руководитель клинического отделения гемобластозов, депрессий кроветворения и трансплантации костного мозга.

### ШКОЛА:

**С. С. Бессмельцев** (Санкт-Петербург)  
 ДИАГНОСТИКА И ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМЫ — **10.10–10.40**

**И. С. Мартынкевич** (Санкт-Петербург)  
 ХРОМОСОМНЫЕ АБЕРРАЦИИ В ДИАГНОСТИКЕ И ОПРЕДЕЛЕНИИ ПРОГНОСТИЧЕСКИХ ОСОБЕННОСТЕЙ ТЕЧЕНИЯ МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМЫ — **10.40–11.10**

**О. С. Покровская** (Москва)  
 ЛЕЧЕНИЕ МОЛОДЫХ ПАЦИЕНТОВ С ВПЕРВЫЕ ВЫЯВЛЕННОЙ МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМОЙ: НОВЫЕ ПРЕПАРАТЫ, АУТОЛОГИЧНАЯ ТРАНСПЛАНТАЦИЯ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК — **11.10–11.40**

**Е. И. Дарская** (Санкт-Петербург)  
 АЛЛОГЕННАЯ ТРАНСПЛАНТАЦИЯ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК ПРИ МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМЕ — **11.40–12.10**

**С. С. Бессмельцев** (Санкт-Петербург)  
 ЛЕЧЕНИЕ ПОЖИЛЫХ ПАЦИЕНТОВ С ВПЕРВЫЕ ВЫЯВЛЕННОЙ МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМОЙ — **12.10–12.40**

### ПЕРЕРЫВ 12.40–13.40

#### Председатель:

**С. С. Бессмельцев, К. М. Абдулкадыров**

РОЛЬ ПОДДЕРЖИВАЮЩЕЙ ТЕРАПИИ ПРИ МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМЕ:

<b>ЗА</b>	<b>ПРОТИВ</b>
<i>Л. В. Стельмашенко</i> (Санкт-Петербург) —	<i>Д. В. Моторин</i> (Санкт-Петербург) —
<b>13.40–13.55</b>	<b>13.55–14.10</b>

**О. М. Вотякова** (Москва)  
 ЛЕЧЕНИЕ РЕФРАКТЕРНЫХ/РЕЦИДИВИРУЮЩИХ ФОРМ МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМЫ — **14.10–14.40**

**Г. Н. Салогуб** (Санкт-Петербург)  
 ОСЛОЖНЕНИЯ, НАБЛЮДАЕМЫЕ В ХОДЕ ТЕЧЕНИЯ И ЛЕЧЕНИЯ МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМЫ: МЕТОДЫ ИХ ПРОФИЛАКТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ — **14.40–15.10**

**А. В. Шмидт** (Санкт-Петербург)  
 СОЛИТАРНЫЕ ПЛАЗМОЦИТОМЫ — **15.10–15.40**

**Д. А. Пташников** (Санкт-Петербург)  
 ТРАВМАТОЛОГО-ОРТОПЕДИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ В КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ БОЛЬНЫХ МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМОЙ — **15.40–16.10**

**С. В. Волошин** (Санкт-Петербург)  
 ПЕРСПЕКТИВЫ ЛЕЧЕНИЯ МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМЫ — **16.10–16.40**

Дискуссия. Вопросы и ответы — **16.40–17.10**

Подведение итогов Школы — **17.10–17.20**

Бессмельцев С. С.

ФГБУ «Российский НИИ гематологии и трансфузиологии ФМБА России»

**МНОЖЕСТВЕННАЯ МИЕЛОМА**  
(Лекция)

Множественная миелома (ММ) — опухольное заболевание, характеризующееся неконтролируемой пролиферацией клональных клеток, обусловленной хромосомными нарушениями и патологией стромального микроокружения и присутствием моноклонального протеина в крови и/или моче. ММ составляет 1% среди всех онкологических заболеваний, но 10–13% — среди гематологических опухолей. Заболевание встречается во всех странах мира у людей всех рас. В западных странах и США заболеваемость составляет 5–10, в России — 1,7 случаев на

100 000 населения. Медиана возраста больных ~ 70 лет.

Симптоматика ММ определяется инфильтрацией костного мозга клональными плазматическими клетками и органными повреждениями. В 10–20% случаев болезнь протекает бессимптомно и выявляется случайно при плановых обследованиях, когда обнаруживается высокая СОЭ или белок в моче. Разработаны методические рекомендации, содержащие лабораторные тесты, необходимые при подозрении на ММ (табл. 2).

Таблица 2.

**Лабораторные тесты, рекомендуемые при обследовании больных с подозрением на множественную миелому**

Анамнез и осмотр больного
Клинический анализ крови
Биохимический анализ, включая натрий, калий, кальций, креатинин, мочевую кислоту
Общий белок, фракции, электрофорез, иммунофиксация
Количественное определение сывороточных иммуноглобулинов
Общий анализ мочи, суточный сбор мочи для электрофореза и иммунофиксации
Клиренс креатинина
Пункция костного мозга и/или трепанобиопсия
Цитогенетика (кариотип + FISH)
Рентгенография костей скелета, включая позвоночник, таз, череп, плечевые кости и бедра; магнитно-резонансная томография по показаниям
Сывороточный $\beta_2$ -микроглобулин и лактатдегидрогеназа
Определение свободных легких цепей в сыворотке крови

Типичными клиническими признаками ММ являются анемия, скелетные повреждения, нарушение функции почек и гиперкальциемия. Бо-

лее подробная клиническая симптоматика ММ представлена в таблице 3.

Таблица 3.

**Клинические признаки множественной миеломы**

<b>Костная болезнь</b>
Боли в костях, переломы костей скелета, компрессия спинного мозга, радикулярные боли
<b>Гиперкальциемия</b>
Полиурия, полидипсия, тошнота, рвота
<b>Почечная недостаточность</b>
Тошнота, рвота, недомогание, слабость
<b>Амилоидоз</b>
Периферическая нейропатия, отеки, органомегалия
<b>Инфильтрация миеломными клетками костного мозга</b>
Анемия, геморрагический синдром
<b>Снижение уровня нормальных иммуноглобулинов</b>
Частые инфекции, пневмонии
<b>Криоглобулинемия</b>
Синдром Рейно, акроцианоз
<b>Синдром гипервязкости</b>
Одышка, транзиторные ишемические атаки, тромбоз глубоких вен, кровоизлияния в сетчатку глаза, тромбоз центральной вены сетчатки или ее ветвей, носовые кровотечения

Деструктивные процессы развиваются в первую очередь в плоских костях (череп, ребра, грудина, кости таза, позвоночник). У трети больных обнаруживаются явления компрессии спинного мозга («коллапса позвоночника») или поражение конского хвоста, нарушение функции тазовых органов. Реже в патологический процесс вовлекаются трубчатые кости, причем чаще очаги деструкции обнаруживаются в проксимальных отделах (плечевые, бедренные кости), иногда с истончением кортикального слоя и возникновением патологических переломов. Костный лизис приводит к мобилизации кальция из костей, нарушается фосфорно-кальциевый обмен, в крови и моче обнаруживается высокая концентрация кальция и фосфора.

Наиболее распространенный метод диагностики костных повреждений — рентгенография. Обычно проводят рентгенографию черепа (один снимок сбоку), полную рентгенографию позвоночника (спереди и сбоку), рентгенографию грудной клетки с верхней частью плечевой кости, рентгенографию таза с верхней частью бедренной кости. Для оценки степени тяжести остеопороза производят определения минеральной плотности костной ткани, для чего используют сцинтиграфию. В последнее десятилетие для диагностики ММ используют магнитно-резонансную (МРТ) и позитронно-эмиссионную томографию — компьютерную томографию (ПЭТ-КТ). МРТ обеспечивает подробную информацию о поражении костей скелета (фокальные, диффузные или смешанные очаги), позволяет оценить характер и степень вовлечения в опухолевый процесс мягких тканей, выявляет бессимптомные повреждения. Позитронно-эмиссионная томография — методика, сочетающая томографию и изотопный метод. Этот метод позволяет обнаружить миелому высокого риска, полезен для мониторинга несекретирующей миеломы, для выявления внекостномозговых мягкотканых опухолевых масс.

Иногда у больных ММ выявляются признаки нейропатии (нарушение чувствительности, жжение и покалывание в пальцах рук и ног, боли). Полинейропатия может проявиться синдромом запястного канала. Встречается периферическая сенсомоторная нейропатия типа «чулки-перчатки». Инфильтрация опухолевыми клетками костей черепа может осложниться параличом черепно-мозговых нервов. Локализация миеломного очага в костях орбиты вызывает поражение глазодвигательного нерва и последующую офтальмоплегию.

Стернальная пункция при ММ является одним из ведущих диагностических методов. Характерно выявление в костномозговом пунктате больных двух- и трехядерных опухолевых клеток, обилие «пламенеющих» плазматических клеток. Диагноз ММ достоверен при количестве плазматических клеток  $\geq 10\%$ . Нередко наблюдается скопление клеток, субтотальная и тотальная инфильтрация костного мозга опухолевыми клетками — морфологически атипичными плазматитами, разной степени зрелости. Наряду со зрелыми плазматитами могут выявляться плазмобласты, проплазматиты. Трепанобиопсия также является необходимой процедурой. Гистологическое изучение трепанобиоптата обеспечивает, во-первых, более надежную оценку плазматической инфильтрации костного мозга, а во-вторых, устраняет потребность в повторной аспирации костного мозга, в случае его неинформативности. При морфологическом исследовании выявляется нормо- или гипоклеточный костный мозг. Опухолевые плазматиты в основном имеют строение зрелых клеток. В цитоплазме и ядрах клеток могут быть обнаружены одиночные или множественные PAS-позитивные шаровидные включения, состоящие из иммуноглобулинов. Иммунофенотипически миеломные клетки экспрессируют моноклональные цитоплазматические иммуноглобулины, чаще IgG и одну из легких цепей иммуноглобулинов ( $\kappa$  или  $\lambda$ ). Выявляется экспрессия CD38+, CD79 $\alpha$  и CD138+.

У 60–70% больных ММ при первичном обращении обнаруживается снижение уровня гемоглобина (Hb < 100 г/л). При исследовании мазка периферической крови могут быть специфические находки — слипание эритроцитов в виде «монетных столбиков» и циркулирующие плазматические клетки. Появление анемии сопровождается жалобами больных на слабость и быструю утомляемость, бледностью кожных покровов, падением артериального давления, тахикардией. Нейтропения и тромбоцитопения выявляются обычно на поздних стадиях заболевания. Наблюдается увеличение СОЭ.

Биохимический скрининг включает определение показателей, характеризующих функцию печени и почек, электролиты, кальций и альбумин. Поражение почек является наиболее частой висцеральной патологией (50–90%) и одной из основных причин сокращения продолжительности жизни больных ММ. Значимым считается уровень креатинина в сыворотке крови > 2 мг/дл (или > 173 мкмоль/л).

Приобретенная иммунная недостаточность, снижение противоинфекционной защиты организма и уровня нормальных иммуноглобулинов у больных ММ открывает ворота рецидивирующим инфекциям. Наиболее распространены инфекции дыхательной системы и мочевыводящих путей. Патогенами выступают как грамположительные (*Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*), так и грамотрицательные (*Klebsiella sp.*, *E. Coli*) микроорганизмы. Помимо бактериальных нередко встречаются грибковые и вирусные инфекции.

Гиперпродукция моноклональных иммуноглобулинов часто приводит к отложению белковых молекул в виде амилоида или лёгких цепей в органах и тканях, что вызывает нарушение их функций. Амилоид при ММ может откладываться в любых органах и тканях, располагаясь только периваскулярно и/или диффузно, но, в первую очередь поражаются органы богатые коллагеном (кожа, сухожилия, суставы, мышцы, адвентиций сосудов). Слабость, утомляемость, потеря веса, достигающая 20 кг, различные кожные изменения, синдром запястного туннеля, изменение голоса, макроглоссия, гепатомегалия, одышка, отёки стоп, стеаторея — это наиболее частые клинические проявления амилоидоза легких цепей.

Характерным для ММ является увеличение содержания общего белка в сыворотке крови. При электрофорезе белков сыворотки крови М-градиент определяется у 80% больных ММ в виде характерного пика, а при иммунофик-

сации — у 93%. Частота различных классов и типов патологических иммуноглобулинов коррелирует с соотношением нормальных иммуноглобулинов у здоровых людей. IgG выявляется у 60–64% больных, IgA — 12,4–15%, IgD — 2%, IgE — < 1%, только легкие цепи (протеинурия Бенс-Джонса) — 16–18%. Физические особенности парапротеинов лежат в основе синдрома гипервязкости, вероятность которого возрастает с увеличением содержания парапротеинов в плазме крови больного. Характерно нарушение периферического кровотока, что может приводить к развитию трофических язв и гангрены конечностей. Парапротеинемия вызывает развитие кровоточивости, в основе которой лежит дисфункция тромбоцитов из-за большого количества патологических антител, фиксирующихся на цитоплазматической мембране этих клеток, и изменения плазменных компонентов гемостаза под влиянием парапротеинов. Синдром гипервязкости может сопровождаться синдромом Рейно.

В 1975 г В.Г.М. Durie и S.E. Salmon была предложена классификация ММ, основанная на представлении об опухолевой прогрессии и корреляции между массой опухоли и клиническими проявлениями (табл. 4). На сегодняшний день наиболее признанной и широко используемой в клинической практике является Международная система стадирования ММ (International Staging System, ISS), в основе которой лежит определение двух тестов — уровня  $\beta_2$ -микроглобулина ( $\beta_2$ -м) и альбумина.

Таблица 4.

Стадирование множественной миеломы

Стадии	Критерии В.Г.М. Durie, S. E. Salmon	ISS — критерии
I	Гемоглобин >100 г/л или Уровень кальция в сыворотке $\leq$ 2,88 ммоль/л (нормальный) или Рентгенологически нормальная структура кости (0) или только 1 солитарный очаг деструкции или Низкая степень продукции моноклонального протеина: Ig G при G-миеломе < 50 г/л Ig A при A-миеломе < 30 г/л Протеинурия Бенс-Джонса < 4 г/24 час	$\beta_2$ -м < 3,5 мкг/мл, альбумин $\geq$ 3,5 г/дл
II	Показатели, не укладывающиеся ни в I, ни в III стадию	$\beta_2$ -м < 3,5 мкг/мл, альбумин < 3,5 г/дл или $\beta_2$ -м $\geq$ 3,5 мкг/мл, но < 5,5 мкг/мл
III	Гемоглобин < 85 г/л или Уровень кальция в сыворотке > 2,88 ммоль/л или Множественные очаги деструкции в костях скелета (3) или Высокая степень продукции моноклонального протеина: Ig G при G-миеломе > 70 г/л Ig A при A-миеломе > 50 г/л Протеинурия Бенс-Джонса >12 г/24 час	$\beta_2$ -м $\geq$ 5,5 мкг/мл

Продолжение таблицы

Стадии	Критерии В.Г.М. Durie, S. E. Salmon	ISS — критерии
Подстадии	Критерии В.Г.М. Durie, S. E. Salmon	
A	Нормальная функция почек (уровень креатинина в сыворотке < 2 мг/дл или 177 мкмоль/л)	
B	Функция почек нарушена (уровень креатинина в сыворотке > 2 мг/дл или 177 мкмоль/л)	

**Примечание.** Костные повреждения оцениваются по шкале В.Г.М. Durie и S. E. Salmon (1975): 0 — без изменений, 1 — остеопороз, 2 — умеренные литические повреждения, 3 — выраженные костные деструкции.

Исследования последних лет показали, что анализ хромосомных нарушений позволяет еще более надежно стратифицировать больных на

группы риска. Генетические аберрации, оказывающие отчетливое влияние на прогноз ММ, представлены в таблице 5.

Таблица 5.

Частота генетически значимых нарушений у больных с впервые выявленной ММ

ГЕНЕТИЧЕСКИЕ АБЕРРАЦИИ	ЧАСТОТА (%)
del (13)	48
t (11;14) (q13; q32)	21
t (4;14) (p16; q32)	14
Гипердиплоидия	39
MYC транслокация	13
del (17p)	11

С помощью традиционного цитогенетического и FISH исследования пациентов распределя-

ют на группы стандартного, промежуточного и высокого риска (табл. 6).

Таблица 6.

Стратификация больных с впервые выявленной ММ на группы риска

ВЫСОКИЙ РИСК (25%)	ПРОМЕЖУТОЧНЫЙ РИСК	СТАНДАРТНЫЙ РИСК (75%)
FISH Del 17p t (14;16) t (14;20) Экспрессия генов профилирования — GEP (GEP FGFR3/MMSET, GEP MAF/MAF-B, GEP PROLIFERATION)	t (4;14) * Цитогенетика del13 Гиподиплоидия ИМПК $\geq$ 3%	Все другие включая: Гипердиплоидия t (11;14) t (6;14)

**Примечание.** \* — пациенты с t (4;14),  $\beta_2$ -м < 4 мг/л и уровнем гемоглобина  $\geq$  100 г/л относятся к группе промежуточного риска, прогноз хуже, если t (4;14) сочетается с высоким уровнем  $\beta_2$ -м. ИМПК — индекс метки плазматических клеток.

### ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА

Клинические проявления ММ чрезвычайно разнообразны, но в значительной мере определяются нарушением продукции кроветворных клеток, высоким уровнем циркулирующего М-протеина, склонностью к инфекционным осложнениям, наличием и выраженностью литических изменений костей скелета (главным образом плоских костей) и нарушением функции почек. Следует в первую очередь обратить внимание на наличие трех основных критериев, которые являются ведущими при диагностике ММ (табл. 7). Продуцируемые злокачественными клетками моноклональные иммуногло-

булины идентифицируются при электрофорезе сывороточных белков как острый пик в g- или реже b-области. При IgA-миеломе величина М-протеина 20–25 г/л эквивалентна М-протеину 30 г/л IgG-миеломе. Для практических целей используется одно значение, а именно 30 г/л, который обычно наблюдается при ММ. Для определения сывороточных иммуноглобулинов применяется также качественный нефелометрический метод, который не пригоден при низком содержании моноклонального протеина. В таких ситуациях «золотым стандартом» считается метод иммунофиксации. Метод имму-



нофиксации основан на электрофоретическом разделении белков в агарозном геле, с последующей обработкой геля специфическими антисыворотками. Этот метод позволяет подтвердить моноклональную природу М-градиента, обнаруженного в ходе электрофореза белковых фракций, и типировать его (определить, какие типы тяжелых и легких цепей входят в его состав). Иммунофиксация рекомендуется при гипогаммаглобулинемии и отсутствии М-протеина при электрофорезе сывороточных белков у пациентов с подозрением на ММ. В последнее время для определения свободных легких цепей иммуноглобулинов в сыворотке крови предлагается метод Фрилайт (Freelite), который более чувствителен по сравнению со стандартными методами (электрофорез, иммунофиксация). Метод основан на применении моноклональных антител, высокоспецифичных к свободным лёгким цепям, что достигается взаимодействием антител с эпитопами легких цепей, непосредственно взаимодействующих с тяжёлыми цепями при построении интактного иммуноглобулина. Измерение свободных легких цепей важно у пациентов с низким уровнем моноклонального протеина в сыворотке крови и/или моче, показано пациентам с солитарной плазмочитомой и тлеющей миеломой. Референсный интервал для κ-цепей составляет 3,3–19,4 мг/л, а для λ — 5,7–26,3 г/л. Соотношение κ/λ позволяет констатировать клональность. В норме κ/λ = 0,26–1,65. Нередко у больных ММ при электрофорезе мочи выявляется повышенная экскреция легких κ- или λ-цепей иммуноглобулинов; эти случаи относят к миеломе Бенс-Джонса. Для скрининга мочевого протеина (необходим сбор мочи в течение 24 часов) также используют электрофорез и иммунофиксацию. Иммунофиксацию необхо-

димо выполнить, если даже при исследовании мочи белок не выявляется, а при электрофорезе мочи нет характерного пика.

Для несекретирующей миеломы характерно выявление в пунктате костного мозга ≥ 10% плазматических клеток и признаки CRAB-синдрома. Моноклонального протеина нет ни в сыворотке крови, ни в моче, что подтверждают результаты иммунофиксации. Почечная недостаточность наблюдается редко. Необходимо определение свободных легких цепей Ig в сыворотке крови (метод Freelite), что позволяет выявить их увеличение у 2/3 больных несекретирующей миеломой.

Наибольшие трудности могут возникнуть при проведении дифференциальной диагностики между ММ и моноклональными гаммапатиями неясного генеза/неопределенного значения (MGUS). Главный диагностический критерий доброкачественной парапротеинемии — не прогрессирование, сохранение устойчивого уровня моноклонального протеина в течение длительного времени, без развития дополнительных симптомов. Диагностические критерии MGUS представлены в *таблице 7*. Всем пациентам с MGUS рекомендуется измерение сывороточных свободных легких цепей. В качестве дополнительного исследования используется метод мечения плазматических клеток тимидином (при MGUS индекс метки менее 1%), метод проточной цитометрии, позволяющий провести иммунофенотипирование плазматических клеток костного мозга.

Если у пациента обнаруживается уровень М-протеина ≥ 30 г/л и/или содержание плазматических клеток в костном мозге ≥ 10%, то следует помнить и о асимптоматической (тлеющей) ММ.

Таблица 7.

**Диагностические критерии плазмоклеточных расстройств**

РАССТРОЙСТВА	КРИТЕРИИ
Моноклональные гаммапатии неопределенного значения (MGUS) (должны быть три критерия)	<ol style="list-style-type: none"> <li>Сывороточный моноклональный протеин &lt; 3 г/дл (30 г/л)</li> <li>Опухолевых плазматических клеток в костном мозге &lt; 10%</li> <li>Отсутствие органных повреждений (CRAB-синдром: гиперкальциемия, дисфункция почек, анемия, костные деструкции или), в случае IgM MGUS — нет анемии, конституциональных симптомов, гипервязкости, лимфаденопатии или гепатоспленомегалии)</li> </ol>
Тлеющая (асимптоматическая) миелома (должны быть 2 критерия)	<ol style="list-style-type: none"> <li>Моноклональный протеин (IgG или IgA) ≥ 30 г/л и/или опухолевых плазматических клеток в костном мозге ≥ 10%</li> <li>Отсутствие органных повреждений (CRAB)</li> </ol>

Продолжение таблицы

РАССТРОЙСТВА	КРИТЕРИИ
Симптоматическая множественная миелома (должны быть три критерия)	<ol style="list-style-type: none"> <li>Опухолевых плазматических клеток в костном мозге ≥ 10%</li> <li>Присутствие в сыворотке и/или моче моноклонального протеина (за исключением больных с несекретирующей миеломой)</li> <li>Органные повреждения (CRAB) <ul style="list-style-type: none"> <li>Гиперкальциемия: уровень кальция в сыворотке крови ≥ 11.5 мг/дл (&gt; 2,75 ммоль/л)</li> <li>Дисфункция почек: уровень креатинина в сыворотке крови &gt; 2 мг/дл (&gt; 173 ммоль/л)</li> <li>Анемия: нормохромная, нормоцитарная с величиной гемоглобина &lt; 2 г/дл (20 мг/л) меньше нижней границы нормы или величина гемоглобина &lt; 10 г/дл (100 г/л)</li> <li>Повреждения костей: очаги лизиса, тяжелая остеопения, компрессионные переломы (уточняется МРТ или КТ)</li> </ul> </li> </ol> <p>Другие симптомы: гипервязкость, амилоидоз, частые бактериальные инфекции (&gt; 2 эпизодов в течение 12 мес.)</p>
Макроглобулинемия Вальденстрема (МВ) (три критерия)	<ol style="list-style-type: none"> <li>Моноклональный протеин IgM (независимо от размера М протеина)</li> <li>&gt; 10% лимфоплазмочитоидной инфильтрации костного мозга мелкими лимфоцитами, которые имеют плазмочитоидную или плазмклеточную дифференцировку и типичный иммунофенотип (Cγlg+ (IgM), CD38+, CD138+, CD19+, CD20+, CD79α+, CD5+/-, CD10-, CD23-)</li> <li>Органные повреждения (анемия, тромбоцитопения, конституциональные симптомы, гипервязкость, лимфаденопатия или гепатоспленомегалия)</li> </ol>
Тлеющая МВ (два критерия)	<ol style="list-style-type: none"> <li>Сывороточный IgM моноклональный протеин ≥ 30 г/л и/или лимфоплазмочитоидных клеток в костном мозге ≥ 10%</li> <li>Отсутствие органных повреждений</li> </ol>
Солитарная плазмочитома	<ol style="list-style-type: none"> <li>Биопсия солитарного очага в кости или мягкой ткани с выявлением опухолевых плазматических клеток</li> <li>Нормальная картина костного мозга без клональных плазматических клеток</li> <li>Нет М-протеина в сыворотке крови и/или моче, подтвержденное иммунофиксацией (небольшой М-компонент может иногда присутствовать)</li> <li>Отсутствие изменений в костях скелета при рентгенологическом исследовании и магнитно-резонансной томографии (за исключением одиночного очага при солитарной плазмочитоме кости). При экстрамедуллярной плазмочитоме нет изменений в костях скелета, но есть мягкотканая опухоль из клональных плазматических клеток</li> <li>Отсутствие органных повреждений (CRAB)</li> </ol>
POEMS синдром (4 критерия)	<ol style="list-style-type: none"> <li>Выявление моноклональных плазмклеточных расстройств (обычно λ-тип)</li> <li>Периферическая нейропатия</li> <li>Один из 3 больших признаков: склеротические изменения костей, болезнь Кастлемана, высокий уровень сосудистого эндотелиального фактора роста</li> <li>Один из 6 малых признаков: органомегалия, отеки, эндокринопатия (исключая сахарный диабет и гипотиреозидизм), типичные изменения кожи, отек зрительного нерва, тромбоцитоз, полицитемия</li> </ol>

У больных с тлеющей миеломой не выявляются признаки CRAB-синдрома (*табл. 7*). Солитарные плазмочитомы кости являются редкими опухолями (3–5% всех случаев плазмклеточных неоплазий). Диагноз костной (оссальной) плазмочитомы устанавливаются в тех случаях, когда плазмочитома исходит из кости без признаков заболевания, характерных для ММ. Солитарные очаги локализуются в основном в позвонках и длинных трубчатых костях. Наблюдаются боли в местах скелетного повреждения. Диагноз солитарной плазмочитомы должен быть доказан морфологически (биопсия пораженной кости) (*см. табл. 7*). Больному необхо-

димо проведение всего комплекса исследований с целью выявления возможной генерализации процесса (рентгенография костей скелета, МРТ, ПЭТ-КТ). Внекостная (экстрамедуллярная) плазмочитома — солитарная плазмочитома, которая исходит из мягких тканей. В большинстве случаев плазмочитома мягких тканей, протекающая с поражением верхних дыхательных путей и полости рта, считается локализованной плазмклеточной пролиферацией с низким риском трансформации в ММ. Могут поражаться желудочно-кишечный тракт, центральная нервная система, щитовидная железа, молочные железы, яички. Диагноз основывается на выявлении

моноклональных плазматических клеток в экстрамедуллярных очагах и отсутствии данных за ММ (см. табл. 7). Плазмоцитома может быть локальной или метастазировать в региональные лимфатические узлы.

Плазмноклеточная лейкемия (плазмноклеточный лейкоз) составляет 2–5% среди всех плазмноклеточных неоплазий. Различают две формы плазмноклеточного лейкоза: первичный и вторичный, когда лейкокемия наступает при прогрессировании ММ. Диагноз плазмноклеточной лейкемии не вызывает сомнений в том случае, если содержание циркулирующих плазматических клеток в крови более 20%, а абсолютное их количество превышает 2000 в 1 мм<sup>3</sup> с высокой экспрессией CD56. Наблюдается гиперлейкоцитоз, анемия, нейтро- и тромбоцитопения. Первичная плазмноклеточная лейкемия встречается в более молодом возрасте, чаще у женщин, характеризуется болями в костях, психическими нарушениями, кровотечениями, увеличением селезенки, печени, иногда обнаруживается лимфаденопатия и небольшой уровень М-протеина в сыворотке крови. У 56% больных выявляется почечная недостаточность. Часто наблюдается гиперкальциемия, различные числовые хромосомные aberrации.

Трудности могут возникнуть при дифференциальной диагностике ММ и макроглобулинемии Вальденстрема (МВ). МВ характеризуется, с одной стороны, лейкокемической пролиферацией специфических лимфоидных элементов в костном мозге, селезенке, печени, лимфатических узлах, с другой — присутствием моноклонального IgM в сыворотке крови (см. табл. 7). В цитологических препаратах костного мозга преобладают крупные лимфоциты с плазматизированной цитоплазмой, в вакуолях которой можно выявить ШИК-позитивные белковые включения моноклонального IgM. Иммунофенотип характеризуется экспрессией пан-В-клеточных антигенов. Клиническая картина складывается из конституциональных признаков, включающих слабость или усталость от анемии, лихорадку, ночную потливость или потерю массы тела.

РОEMS — англоязычная аббревиатура, предложенная в 1980 г. P.A. Wardwick et al. для обозначения редкого паранеопластического синдрома, характеризующегося полинейропатией, органомегалией, эндокринопатией, выявлением М-градиента в протеинограмме и кожными изменениями. Первые жалобы больных — слабость, парестезии, зябкость конечностей. Часто отмечается увеличение печени, селезенки, лимфатических узлов. Эндокринопатия наиболее

часто проявляется в виде гипогонадизма, могут отмечаться и другие эндокринные расстройства — сахарный диабет и гипотиреозидизм. Кожные симптомы представлены генерализованной пигментацией без специфических изменений на биопсии. Типично выявление легких цепей I, уровень моноклонального парапротеина обычно низкий (либо IgG, либо IgA). Основные критерии для постановки РОEMS-синдрома представлены в таблице 7.

Поскольку большинство больных — это лица пожилого возраста, то жалобы на боли в спине часто трактуются врачами как проявления пояснично-крестцового радикулита, остеохондроза с корешковыми синдромом, спондилостеза. Поражение костей скелета наблюдается при целом ряде заболеваний. Гиперпаратиреоз — заболевание, связанное с патологической продукцией паратиреоидного гормона гиперплазированными или опухолево-измененными околощитовидными железами. Поражение костной системы — один из постоянных симптомов гиперпаратиреоза. На поздних стадиях заболевания доминируют деформация скелета, частые патологические переломы. Рентгенологически выявляется распространенный остеопороз, характеризующийся равномерной зернистостью, мелкокоздреватым «милиарным» рисунком. Патогномоничны эпюлиды верхней и нижней челюстей. Почки в патологический процесс вовлекаются более, чем у 60% больных ГПТ, однако чаще это поражение протекает в виде мочекаменной болезни. В отличие от ММ при ГПТ нередко наблюдаются язвы желудка или двенадцатиперстной кишки. Информативным методом диагностики является определение в крови уровня паратгормона, который при ГПТ всегда повышен.

Обнаружение увеличенной СОЭ наводит врача на мысль об опухоли неуточненной локализации, а выявление в анализе мочи белка — на патологию почек (хроническом гломерулонефрите, пиелонефрите), ведя к необоснованным диагностическим процедурам. В том случае, если пожилой пациент предъявляет жалобы на боли за грудиной, то необходимо выяснение характера болевого синдрома, анамнеза заболевания, тщательный осмотр, включающий аускультацию сердца, определение пульса и артериального давления, электрокардиографию. В практике работы врачей-гастроэнтерологов боли за грудиной приходится дифференцировать от болей, связанных с различными заболеваниями пищевода, особенно гастроэзофагеальной рефлюксной болезни.

Множественные поражения костей, сопровождающиеся плазмноклеточной инфильтрацией костного мозга и парапротеинемией, встречаются при некоторых формах рака в случае метастазирования в кости и костный мозг. Для ММ характерно выявление литических очагов. Между тем, например, при раке молочной железы наблюдаются смешанные (mix) остеобластические и остеолитические метастазы в костях скелета, а при раке предстательной железы — остеобластические. Различные заболевания печени, в том числе, гепатоцеллюлярная карцинома с метастазами в кости, а также хронический гепатит и цирроз печени, сопровождаются диспротеинемией.

Плазмоцитоз костного мозга обнаруживается у 90% больных с хроническими заболеваниями печени, а количество плазматических клеток колеблется от 2 до 9,6%.

Таким образом, при верификации диагноза ММ, в первую очередь, следует ориентироваться на результаты пункции грудины и/или остеолитических дефектов, костных и мягкотканых опухолей, данные электрофореза сыворотки крови и/или мочи с регистрацией моноклонального иммуноглобулина, и признаки СРАВ-синдрома, что позволяет исключить ряд сходных по клинической картине и лабораторным признакам заболеваний.

### ЛЕЧЕНИЕ БОЛЬНЫХ С ВПЕРВЫЕ ВЫЯВЛЕННОЙ МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМОЙ

В течение многих десятилетий в лечении ММ использовались различные цитостатические препараты. Между тем, в XXI веке основное значение приобрели новые препараты направленного действия (талидомид, бортезомиб, карфилзомиб, леналидомид, помалидомид и другие). У большинства больных ММ установление диагноза служит показанием к началу лечения. Лишь у больных с тлеющей миеломой тактика должна быть выжидательной. Показаниями для лечения этой формы ММ являются: содержание опухолевых плазматических клеток в пунктате грудины  $\geq 60\%$ , соотношение свободных легких цепей (метод Фрилайт)  $\geq 100$ , выявление в костях скелета с помощью МРТ  $\geq 1$  очага.

Этапы лечения больных включают: 1) индукцию ремиссии, 2) период консолидации, 3) поддерживающее лечение, 4) лечение рецидива и резистентных форм заболевания. Этапность лечения должна строго соблюдаться, что увеличивает шансы на успех.

Принципы проведения терапии.

1. Дифференцированный выбор программы терапии с учетом стадии заболевания и факто-

ров прогноза, сопутствующей соматической патологии.

2. Структура индукционного периода носит цикловой характер с соблюдением доз препаратов, входящих в программу терапии, и повторением курсов лечения через строго определенные интервалы времени. При высоком риске лечение молодых пациентов начинают с комбинаций, включающих новые препараты, в последующем проводится одиночная или тандемная аутологичная трансплантация стволовых клеток (АТПСК). Для пожилых пациентов ( $\geq 65$  лет), которые не являются кандидатами для проведения АТПСК, стандартом лечения являются программы, содержащие мелфалан в сочетании с ингибиторами протеосомы и иммуномодуляторами (IMiDs).

После 3 циклов терапии необходимо оценить предварительные, а 6–8 — окончательные результаты лечения применяемой терапии, для чего используют единые критерии, разработанные EBMT/IBMTR/ABMTR, дополненные экспертами Международной рабочей группы (табл. 8).

Таблица 8.

#### Критерии оценки ответа на лечение у больных множественной миеломой

ОТВЕТ	КРИТЕРИИ ОЦЕНКИ ОТВЕТА
Полный ответ/ремиссия (CR)	$\leq 5\%$ ПК нормальной морфологии в КМ и отсутствие моноклонального иммуноглобулина в сыворотке крови и/или моче, в течение 6 недель. Нет увеличения или появления новых очагов лизиса в костях, нет плазмоцитомы.
Близкая к полной ремиссия (пCR)	Все критерии, характерные для CR, но М-протеин в сыворотке крови или моче выявляется с помощью метода иммунофиксации.
Строгая полная ремиссия (sCR)	CR + нормальное соотношение свободных легких цепей (FLC: 0,26–1,65) и отсутствие ПК в КМ, подтвержденное с помощью иммуногистохимии или 2–4 цветной проточной цитометрией.



ОТВЕТ	КРИТЕРИИ ОЦЕНКИ ОТВЕТА
Очень хорошая частичная ремиссия (VGPR)	Более чем 90% снижение парапротеина в сыворотке крови + в суточной моче < 100 мг
Частичная ремиссия (PR)	≥ 50% уменьшение сывороточного иммуноглобулина и ≥ 90% в суточной моче или < 200 мг/сут. Если эти показатели невозможно измерить, то ≥ 50% снижение соотношения FLC, если это невозможно, то — ≥ 50% снижение ПК в КМ, тогда как исходно их было более 30%. Дополнительно — ≥ 50% редукция размера мягкотканых плазмочитом.
Минимальный ответ (MR) (EBMT критерии)	25–49% редукция парапротеина в сыворотке крови и 50–89% редукция М-протеина в суточной моче, но его количество все еще более 200 мг в сутки. В дополнении к этому, 25–49% редукция мягкотканой плазмочитомы (если она выявлялась исходно). Нет увеличения размеров и числа литических повреждений в костях (появление компрессионных переломов не исключает ответ).
Стабилизация процесса (SD)	Нет выше представленных критериев и нет прогрессии.
Прогрессирование болезни (PD)	> 25% увеличение уровня моноклонального иммуноглобулина (в сыворотке > 5 г/л), в моче (> 200 мг/сут), > 25% — ПК, усугубление гиперкальциемии (> 11,5 мг/дл или 2,8 ммоль/л) или 6,3 мг/дл или 1,5 ммоль/л в ионизированной форме (необъяснимое какими либо иными причинами). У больных без возможности измерить М-протеин в сыворотке крови и моче: абсолютное увеличение свободных легких цепей > 10 мг/дл; У больных без возможности измерить М-протеин в сыворотке крови и моче и свободные легкие цепи: абсолютное количество плазматических клеток > 10%

**Примечание.** ПК — плазматические клетки, КМ — костный мозг, FLC — соотношение свободных легких цепей (κ/λ), в норме κ/λ = 0,26–1,65, EBMT — Европейская группа трансплантации крови и костного мозга (European Group for Blood and Marrow Transplantation).

Наряду с этим появились дополнительные критерии оценки (табл. 2) — иммунофенотипическая и молекулярная ремиссия, при установлении которых применяется мультипараметрическая проточная цитометрия и ASO-PCR

(аллель-специфическая олигонуклеотидная полимеразная цепная реакция), что позволяет обнаружить одну клональную клетку среди 10<sup>4</sup> и 10<sup>5</sup> нормальных клеток.

Таблица 9.

**Дополнительные критерии оценки ответа на лечение у больных множественной миеломой**

ОТВЕТ	КРИТЕРИИ ОЦЕНКИ ОТВЕТА
Иммунофенотипическая полная ремиссия	sCR + отсутствие клональных ПК в КМ (анализ с помощью мультипараметрической проточной цитометрии, ≥ 4 цветов)
Молекулярная полная ремиссия	CR + отрицательная ASO-PCR, чувствительность 10 <sup>-5</sup>

3. При достижении ответа больным проводят не менее 2-х циклов консолидации, обычно той же программой, на фоне которой достигнут качественный ответ. Затем назначается поддерживающее лечение.

Для подтверждения ответа на лечение показано повторное обследование: клинический анализ крови с подсчетом количества тромбоцитов, измерение моноклонального белка в сыворотке крови электрофоретическим методом и количественное определение иммуноглобулинов. Больным с миеломой легких цепей рекомендуется 24-часовой сбор мочи с определением общего белка, электрофорез мочи и определение количества белка Бенс-Джонса. При низкосекретирующих вариантах и несекретирующей миеломе следует исследовать содержание свободных легких цепей. Нет необходимости производить повторные пункции грудины и трепанобиопсию, если нет отрицательной динамики моноклональ-

ного белка в сыворотке крови и моче. Эти исследования показаны для подтверждения полной ремиссии. Пункция грудины и/или трепанобиопсия показаны при подозрении на прогрессию при низкосекретирующих вариантах миеломы или появлении признаков миелодиспластического синдрома (цитопения). Не следует планово производить цитогенетические и FISH исследования, а также повторять проточную цитометрию. Рентгенография костей скелета показана только при появлении симптоматики костной болезни.

Цель лечения молодых пациентов (< 65 без тяжелой сопутствующей патологии) — эрадикация или, по крайней мере, максимальная редукция опухолевого клона. Наиболее широко для лечения ММ применяются 5 активных классов лечебных препаратов: алкилирующие (мелфалан и циклофосфамид), кортикостероиды (преднизолон и дексаметазон), ингибиторы протеосомы (бортезомиб и карфилзомиб), иммуномодули-

рующие препараты (талидомид, леналидомид, помалидомид) и антрациклины (доксорубицин и липосомальный доксорубицин). Результаты основных рандомизированных исследований по оценке эффективности препаратов в индукционной терапии молодых пациентов с ММ представлены в таблице 10.

Первым препаратом, который стал успешно использоваться в лечении ММ, является талидомид — производное глутаминовой кислоты. Стандартная доза талидомида 100–200 мг/день внутрь ежедневно с постепенным увеличением дозы (на 50–100 мг/день каждые 1–2 недели) до 800 мг. У больных с большими опухолевыми массами и высоким риском, начальная доза

≥ 200 мг/день, а у пожилых пациентов или выявлении тяжелой сопутствующей патологии используются более низкие дозы. Положительный ответ на талидомид отмечается уже через 1 месяц, однако максимальная эффективность регистрируется через 2–5 мес. Использование талидомида с дексаметазоном (Thal-Dex) оказалось более предпочтительным, чем высокодозовый дексаметазон (Dex) (см. табл. 10). Обнаружены явные преимущества комбинации Thal-Dex перед схемой VAD. В двух рандомизированных трайлах комбинация Thal-Dex была дополнена адриамицином (TAD) или талидомид использовался в сочетании с VAD (T-VAD) (см. табл. 10).

Таблица 10.

**Результаты использования новых препаратов в индукционной терапии ММ: ответ до и после аутологичной трансплантации стволовых клеток**

Схемы лечения	Б-ные	Результаты индукционной терапии		Посттрансплантационные результаты		Источник
		≥PR (%)	CR + nCR (%)	≥PR (%)	CR + nCR (%)	
Thal-Dex vs Dex	207	63 vs 41	—	—	—	Rajkumar V. et al. J Clin Oncol. 2006; 24:431–436
Thal-Dex vs Dex	470	63 vs 46	7,7 vs 2,6	—	—	Rajkumar V. et al. J Clin Oncol. 2008; 26:2171–2177
Thal-Dex vs VAD	200	76 vs 52	10 vs 8	—	—	Cavo M. et al. Blood. 2005; 106:35–39
Thal-Dex vs VAD	204	65 vs 47	36 vs 13*	—	44 vs 42*	Macro M. et al. Blood. 2006; 108:57a
TAD vs VAD	400	72 vs 54	4 vs 2	87 vs 79	30 vs 21	Lokhorst H.M. et al. Haematologica. 2008; 93:124–127
T+VAD vs VAD	230	81 vs 66	38 vs 19*	—	—	Zervas K. et al. Ann. Oncol. 2007; 18:1369–1375
CTD vs CVAD	254	87 vs 75	19 vs 9	88 vs 76	51 vs 40	Morgan G. et al. Blood. 2007; 110:3593a
Len-Dex vs Len-Dex	445	81 vs 70	17 vs 14	—**	—**	Rajkumar V. et al. J Clin Oncol. 2008; 26:8504a
Len-Dex vs Dex	198	85 vs 51	22 vs 4	—	—	Zonder J. et al. Blood. 2007; 110:77a
Len-Dex-Clarithromycin (BiRD)	72	90	46	—^	—^	Niesvizky R. et al. Blood. 2008; 111:1101–1109
Len-Cy-Dex	53	83	2	—	—	Kumar S. et al. Blood. 2008; 112:91a
Bz-Dex	48	66	21	90	33	Harousseau J.L. et al. Haematologica. 2006; 91:1498–1505
Bz-Dex	40	60	13	88	30	Rosinol L. et al. J Clin Oncol. 2007; 25:4452–4458
Bz-Doxil	63	79	28	—	—	Orlowski R. et al. Blood. 2006; 108:797a
Bz-Doxil-Dex	36	89	32	96	54	Jakubowiak A.L. et al. Blood. 2006; 11:3093a
Bz-Adriamycin	21	95	24	95	57	Oakervee H.E. et al. Br J Haematol. 2005; 129:755–762
Bz-Cy-Dex	100	79	11	—	—	Knopp S. et al. Blood. 2008; 112:2776a
Bz-Cy-Dex	33	100	64	—	—	Reeder C.B. et al. J Clin Oncol. 2008; 26:8517a
Bz-Dex vs VAD	482	82 vs 65	15 vs 7	91 vs 91	40 vs 22	Harousseau J.L. et al. J Clin Oncol. 2008; 26:8505a



Продолжение таблицы

Схемы лечения	Б-ные	Результаты индукционной терапии		Посттрансплантационные результаты		Источник
		≥PR (%)	CR + nCR (%)	≥PR (%)	CR + nCR (%)	
Bz-адриамицин-Dex vs VAD	300	83 vs 59	5 vs 1	93 vs 80	23 vs 9	Sonneveld P. et al. Blood. 2008; 112:653a
Bz-Thal-Dex	38	87	16	—	—	Wang M. et al. Hematology. 2007; 235–239
Bz-DTPACE	12	83	17	92	58	Bardos A. et al. Clin Lymph Myeloma. 2006; 7:210–216
Bz-Thal-Dex vs Thal-Dex	460	94 vs 79	32 vs 12	—	55 vs 32	Cavo M. et al. Blood. 2008; 112:158a
VBCMP/VBAD-Bz vs Thal-Dex vs Bz-Thal-Dex	183	72 vs 66 vs 80	28 vs 12 vs 41	97 vs 97 vs 97	54 vs 53 vs 64	Rosinol L. et al. Blood. 2008; 112:654a
Bz-Len-Dex	68	100	44	—	—	Richardson P. et al. Blood. 2008; 112:92a
Bz-Len-Cy-Dex	25	100	36	-	-	Kumar S. et al. Blood. 2008;112:93a

**Примечание.** \* — включая VGPR; \*\* — 4-летняя OS после 4 циклов терапии 92% в обеих группах; ^ — Me EFS для больных, получавших трансплантацию после Len-Dex-Clarithromycin (klarитромицин) — 37 мес.; Thal — талидомид; Dex — дексаметазон; Len — леналидомид; Bz — бортезомиб; DTPACE — цис-платина, циклофосфамид, дексаметазон, доксорубицин, этопозид, талидомид; VAD — винкристин, адриамицин, дексаметазон; CTD — циклофосфамид, талидомид, дексаметазон; CVAD — циклофосфамид, винкристин, адриамицин, дексаметазон; VBCMP — викристин, блеомицин, хлорамбуцил, мелфалан, преднизолон; VBAD — викристин, блеомицин, адриамицин, дексаметазон.

Леналидомид (ревлимид) — структурный аналог талидомида со сходной, но более высокой биологической активностью. Стандартная доза леналидомида 25 мг в день, назначается он с 1 по 21 день каждые 28 дней. Наиболее эффективно использование леналидомида в сочетании с другими противоопухолевыми препаратами, в частности с дексаметазоном (см. табл. 10). Юго-Западной Онкологической группой были инициированы исследования по сравнительной эффективности леналидомида и дексаметазона (см. табл. 10). Важными являются результаты использования разных доз дексаметазона — стандартные (D — 40 мг/день 1–4, 9–12 и 17–20

день каждого цикла) и пониженные (d — 40 мг 1, 8, 15 и 22 день 28-дневного цикла). Как видно из таблицы 11, в группе больных, получавших высокие дозы дексаметазона, ответ действительно выше. Однако 1-летняя общая выживаемость (OS) в группе Rd лучше, чем RD. Одновременно выявлена выраженная токсичность RD (тромбоз глубоких вен, инфекции) и более высокие показатели ранней смерти (см. табл. 11), обусловленной, главным образом, тромбоземболическими осложнениями (9% и 2% соответственно в группе с RD и Rd). Эти данные обосновывают необходимость использования леналидомида в сочетании малыми дозами дексаметазона.

Таблица 11.

**Фаза III: ECOG E4A03 результаты**

Ответ	RD, n=223	Rd, n=222	P
≥ PR после 4 циклов	79%	68%	= 0,008
≥ VGPR после 4 циклов	42%	24%	< 0,008
Токсичность			
Негематологическая токсичность (≥ 3 ст.)	52%	35%	< 0,001
Ранняя смерть (до 4 мес)	5%	0,5%	= 0,003
Венозный тромбоземболизм, 3 ст. — после добавления аспирина	26% 16%	12% 8%	= 0,003
Инфекции (≥ 3 ст.)	16%	9%	= 0,04
Слабость	15%	8%	= 0,08
Гипергликемия	9,7%	6,6%	< 0,05

**Примечание.** RD — ревлимид (леналидомид) + высокие дозы дексаметазона, Rd — ревлимид + пониженные дозы дексаметазона.

Как видно из таблицы 10, неплохие результаты достигнуты в группе больных ММ, получавших 3-компонентную терапию, содержащую леналидомид (25 мг/день 1–21 дни), дексаметазон (40 мг еженедельно) и циклофосфамид (300 мг/м<sup>2</sup> внутрь 1, 8, 15 дни каждого 28-дневного цикла). В исследовании фазы II комбинация леналидомида с дексаметазоном была дополнена кларитромицином (леналидомид (25 мг 1–21 дни 28-дневного цикла, дексаметазон 40 мг 1 раз в неделю и кларитромицин 500 мг 2 раза в день. Показатели CR и VGPR составили 37 и 33% соответственно.

Бортезомиб (велкейд) — противоопухолевый препарат, подавляющий активность 26S протеосомы. Рекомендуемая доза бортезомиба 1,3 мг/м<sup>2</sup>, который вводится внутривенно/подкожно 1-й, 4-й, 8-й и 11-й дни, затем 10-дневный перерыв (с 12 по 21 дни). Этот 3-недельный период рассматривают как полный цикл лечения. Наиболее применяемой является комбинация бортезомиба с дексаметазоном (VD: велкейд 1,3 мг/м<sup>2</sup> 1, 4, 8, 11-й дни + дексаметазон 20 мг внутрь 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11, 12-й дни каждого 21-дневного цикла; 6–8 циклов). Общий ответ (ОО), независимо от возраста, стадии болезни и функции почек, составляет 54%. Чем качественнее ответ, тем длительнее OS больных. В многоцентровых рандомизированных трайлах выявлено преимущество бортезомибсодержащих режимов перед программами ХТ. Так, в исследовании IFM оценивалась эффективность VD и VAD. После 4 циклов лечения ОО в группе VD оказался существенно выше, чем в группе VAD (82% vs 65%, включая CR/nCR — 15% vs 7%, с увеличением до 40% и 22% после АТПСК соответственно).

Лучших результатов можно добиться при использовании 3-компонентной терапии. S. Jagannath et al. в 2004 г. опубликовали данные I–II фазы исследования эффективности режима PAD (бортезомиба + доксорубицин + дексаметазон) — 94%. Эти данные были подтверждены и другими исследователями, выявившими высокую эффективность PAD при ММ (см. табл. 10).

Нами (С.С. Бессмельцев и соавт., 2009, 2010) сопоставлена эффективность 2 схем — VD и PAD (бортезомиб 1,3 мг/м<sup>2</sup> 1, 4, 8 и 11 дни, дексаметазон 40 мг 1–4, 8–11 и 15–18 дни 1 цикла и 1–4 дни 2–4 цикла; в течение 1–4 дней больные дополнительно получали 0, 45 или 9 мг/м<sup>2</sup> доксорубицина) у больных ММ молодого возраста (< 65 лет). ОО (CR + PR) в группе VD, независимо от возраста, стадии болезни, функции почек и группы риска, составил 56,8%, а суммарный показатель CR+nCR — 31,8%. ОО в группе PAD был получен у 73,3%. При этом количество CR+nCR составило 33,3%, но еще у 13,3% больных зарегистрирована очень хорошая частичная ремиссия (CR+VGPR — 46,6%). Me OS по Kaplan-Meier в обеих группах больных не достигнута, но Me времени до прогрессии (TTP) в группе больных, получавших VD, составила 14,5 мес, а PAD — 22,7 мес (p=0,04).

Как видно из таблицы 10, в нескольких исследованиях бортезомиб комбинировали с талидомидом (100–200 мг каждый вечер) и дексаметазоном (20 мг/м<sup>2</sup> 1–4, 9–12, 17–20 дни). Ответ выявлен у 76%, Me времени до достижения оптимального ответа составила 0,6 мес. По результатам еще одного клинического исследования эффективность такой комбинации составила 87%, включая 16% полных ремиссий (см. табл. 10).

Весьма эффективной оказалась комбинация бортезомиба с леналидомидом и дексаметазоном (VRD), что было установлено в исследовании, включившем 68 больных ММ (см. табл. 10). Причем ответили все больные (Me циклов 10). Ответ не зависел от цитогенетических нарушений, а токсичность VRD была вполне управляемой. В рандомизированном исследовании EVOLUTION произведена оценка эффективности 4 режимов терапии (VDCR, VDR и VDC, VDC-мод.; табл. 12). Первые результаты лечения оценены после 4 циклов терапии. ОО (≥ PR) составил 80%, 73%, 63% и 82% в группах VDCR, VDR, VDC и VDC-мод. После завершения терапии результаты оказались еще выше. 42% больным произведена АТПСК (количество больных из разных групп было примерно одинаковым).

Таблица 12.

Программы терапии и дозы препаратов в исследовании EVOLUTION

8 трехнедельных циклов	Бортезомиб, 1,3 мг/м <sup>2</sup> , дни 1, 4, 8, 11	Дексаметазон, 40 мг, дни 1, 8, 15	Циклофосфамид, 500 мг/м <sup>2</sup> , дни 1, 8	Леналидомид, дни 1–14
VDCR	✓	✓	✓	✓ (15 мг)
VDR	✓	✓		✓ (25 мг)
VDC	✓	✓	✓	
VDC-мод.	✓	✓	✓ (+ день 15)	
Поддерживающая терапия (четыре 6-недельных цикла)	Бортезомиб, 1,3 мг/м <sup>2</sup> (дни 1, 8, 15, 22)			

**Примечание.** V — бортезомиб (велкейд), D — дексаметазон, C — циклофосфамид, R — леналидомид (ревлимид), VDC-мод. — VDC-модифицированная.

Гематологическая токсичность чаще выявлялась в режимах терапии, содержащих циклофосфамид. Показатели выживаемости у пациентов в возрасте до 65 лет были сходными. Результаты проведенного исследования свидетельствуют о высокой, но равнозначной эффективности всех 4 режимов комбинированной терапии. При применении VDR и VDC-мод. режимов терапии выявлена высокая эффективность и относительно низкая токсичность, что позволяет рекомендовать их в клинической практике.

**Карфилзомиб** — представитель второго поколения ингибиторов протеасом. В 2012 г. на конгрессе Американской гематологической ассоциации доложены результаты исследования эффективности карфилзомиба (CFZ) у больных с впервые выявленной ММ. Больным проведено восемь 28-дневных циклов CRd: CFZ в/в или внутрь (20 или 36 мг/м<sup>2</sup> соответственно) 1, 2, 8, 9, 15, 16 дни; LEN внутрь 25 мг в день 1–21 дни цикла и дексаметазон в/в или внутрь (20 или 10 мг 1, 2, 8, 9, 15, 16, 22, 23 дни). Оптимальный ответ наблюдался после 4 циклов. Среди эпизо-

дов негематологической токсичности (≥ 3 ст.) отмечены гипофосфатемия (20%), рост активности АЛТ (13%), слабость (6%), нервозность (6%), обмороки (6%), кожная сыпь (6%). Гематологическая токсичность (≥ 3 ст.) включала лимфопению (66%) и тромбоцитопению (6%).

Аутологичная трансплантация периферических стволовых клеток в настоящее время является стандартным методом лечения молодых пациентов с ММ. В 2 проспективных рандомизированных трайлах французской (IFM) и английской (MRC) групп, как видно из таблицы 13, была доказана возможность увеличения выживаемости больных ММ при использовании АТПСК. J.P. Fermand et al. опубликовали результаты крупного исследования, в котором производилось сопоставление эффективности АТПСК (1 группа) со стандартной ХТ (2 группа) у первичных больных ММ II и III ст. в возрасте 55–65 лет. При сроках наблюдения 120 мес. Me PFS составила 25 мес для 1 группы и 19 мес для 2 группы, а Me OS — 47,8 мес и 47,6 мес соответственно.

Таблица 13.

Результаты рандомизированных исследований по сравнению эффективности стандартной химиотерапии и аутологичной трансплантации стволовых клеток

ИССЛЕДОВАНИЕ	EFS/PFS	OS	P
IFM SDT HDT	18 мес (5-летняя — 10%) 27 мес (5-летняя — 28%)	37 мес (5-летняя — 12%) 5-летняя — 52%	S
MRC SDT HDT	19 мес 31 мес	42 мес 54 мес	S
SWOG SDT HDT	7-летняя — 14% 7-летняя — 17%	7-летняя — 39% 7-летняя — 38%	NS
PETHEMA SDT HDT	33 мес 42 мес	66 мес 61 мес	NS
MAG SDT HDT	19 мес 25 мес	47 мес 47 мес	NS

**Примечание.** EFS/PFS — бессобытийная/беспрогрессивная выживаемость, OS — общая выживаемость, SDT — стандартная терапия, HDT — высокодозовая терапия, S — существенное различие, NS — несущественное различие.

Лекции «МНОЖЕСТВЕННАЯ МИЕЛОМА»

Большинство экспертов рекомендуют проведение АТПСК в ранние сроки от момента постановки диагноза. Оптимальные результаты наблюдаются у пациентов, положительно ответивших на терапию I линии, не получивших ранее алкилирующие агенты. Анализ результатов лечения 4990 больных ММ, получивших АТПСК, показал, что у больных, достигших CR после трансплантации гораздо длительнее OS (Me — 88,6 мес) по сравнению с больными, достигшими PR (Me — 68 мес.; P < 0,001). Наряду с одиночной предлагается использовать двойную АТПСК. В ряде исследований пока-

зано, что двойная АТПСК по сравнению с одиночной существенно улучшает PFS у больных ММ. Однако результативность двойной трансплантации пока вызывает сомнение. В таблице 14 представлены результаты нескольких рандомизированных трайлов, сравнивающих эффективность тандемной и одиночной трансплантации. Дизайн исследований не однотипен, поэтому сопоставлять результаты достаточно трудно. В одном исследовании (MAG 95) не выявлено различий в бессобытийной выживаемости, а в двух других — общей выживаемости.

Таблица 14.

Сопоставление эффективности одиночной и тандемной трансплантации по результатам нескольких рандомизированных исследований

ИССЛЕДОВАНИЕ	ЭФФЕКТИВНОСТЬ
HOVON	4-летняя EFS и TTP выше при использовании тандемной трансплантации, но влияния на общую выживаемость не отмечено (Sonneveld et al. Hematol J. 2003;4 (1): S59–60.)
MAG 95	Не получено дополнительной эффективности при проведении тандемной трансплантации у больных в возрасте до 56 лет при средних сроках наблюдения 53 мес (Fermand et al. Hematol J. 2003; 4 (1): S59.)
Bologna 96	Существенное улучшение EFS и TTP при использовании двойной трансплантации при наблюдении в течение 3 лет, но влияния на общую выживаемость не отмечено (Cavo et al. Hematol J. 2003; 4 (1): S60–61.)

Появились работы, в которых показано, что двойная АТПСК рекомендуется больным ММ, у которых после первой трансплантации не удалось получить, по крайней мере, VGPR. Например, в исследовании P. Sonneveld et al. использование тандемной АТПСК отчетливо улучшило OS по сравнению с пациентами, получившими одиночную АТПСК (5-летняя OS — 70% vs 55%; P = 0,03).

Наряду с АТПСК, предлагается аллогенная трансплантация периферических стволовых клеток (АллоТПСК). Однако проведение АллоТПСК сопровождается высокой смертностью (30–50%) и развитием тяжелых осложнений (главным образом острая и хроническая реакция «трансплантат против хозяина»). В последние

годы предлагают использовать АТПСК, а в последующем АллоТПСК со сниженной интенсивностью химиотерапии (Allo-RIC). В таблице 15 суммированы результаты лечения больных ММ с применения АТПСК и АллоТПСК. В итальянском исследовании (GIMEMA), как видно из таблицы, обнаружено существенное увеличение EFS и OS среди пациентов, получивших АТПСК, а в последующем — АллоТПСК по сравнению с таковыми тандемной АТПСК. В исследовании HOVON не найдено преимуществ АТПСК с последующей АллоТПСК перед тандемной АТПСК, однако по данным EBMT-исследования показатели PFS и OS в группе больных, получивших АТПСК/АллоТПСК, были лучше (36% и 65%), чем тандемную АТПСК (15% и 50%).

Таблица 15

Сравнение результатов лечения больных ММ с использованием тандемной АТПСК и АТПСК с последующей АллоТПСК

Кооперативные группы	Больные	CR, %	EFS, мес.	OS, мес.	P
IFM*	166 vs 46	37 vs 55	25 vs 21	57 vs 41	NS
GIMEMA	82 vs 80	26 vs 50	33 vs 37	64 vs NR	S
PETHEMA**	82 vs 25	11 vs 40	20 vs 26	58 vs 60	NS
HOVON <sup>£</sup>	101 vs 115	42 vs 45	34 vs 39	63 vs 56	NS
EBMT	250 vs 110	41 vs 52	15 vs 36	50 vs 65	S

**Примечание.** \* — в исследование включены только пациенты с высоким риском (высокий уровень  $\beta_2$  и/или del (13q); худший прогноз у больных с del (13q).

\*\* — в исследование включены только больные с < CR/n-CR после первой АТПСК.

£ — больные после первой АТПСК были рандомизированы на 2 группы: 1 — получающие поддерживающую терапию и 2 — Allo-RIC.

S — различие существенно, NS — различие не существенно, NR — не достигнуто.



Таким образом, в 3 из 5 рандомизированных исследований выявлены сравнимые результаты лечения. Результаты применения аллогенной трансплантации, изложенные выше, служат основанием не рекомендовать этот метод лечения для больных с впервые выявленной ММ.

### ЛЕЧЕНИЕ БОЛЬНЫХ ПОЖИЛОГО ВОЗРАСТА

Главной целью лечения больных пожилого возраста также является максимальная редукция опухолевого клона. Однако при лечении пожилых пациентов следует помнить о токсичности и сопутствующей патологии со стороны сердца, легких, печени, почек. Поэтому другая цель лечения пожилых пациентов — сохранение хорошего качества жизни и увеличение выживаемости. Внедрение в клиническую практику препаратов нового поколения дало возможность более оптимистично взглянуть на лечение пожилых пациентов. Было проведено рандомизированное исследование, целью которого было сопоставить эффективность стандартного протокола МР с ТД (талидомид 200 мг + дексаметазон 40 мг 1–4 и 15–18 дни 28-дневного цикла) у пожилых пациентов. Обнаружено преимущество ТД, что характеризо-

валось более высоким количеством CR+VGPR (26% vs. 13%, P=0,0066) и ОО (68% vs. 50%, P=0,0023) по сравнению с МР. Однако ТТР (21,2 vs 29,1 мес., P=0,1) и PFS (16,7 vs 20,7 мес., P=0,2) не зависели от программы лечения, а OS оказалась короче у больных, получавших ТД. Более обнадеживающие результаты лечения получены при использовании леналидомид. S. Rajkumar et al. провели исследование по оценке эффективности 2 комбинаций — леналидомид+высокие дозы дексаметазона (RD) и леналидомид+низкие дозы дексаметазона (Rd). Оказалось, что в группе больных, получавших Rd, наблюдалось явное увеличение 2-летней OS, по сравнению с пациентами из группы RD (87% vs 75%, P<0,001) и отчетливое снижение частоты нежелательных явлений. Полученные результаты позволили рекомендовать Rd для лечения больных > 65 лет.

Как видно из таблицы 16, более результативны 3-компонентные программы лечения. Проведено 5 рандомизированных исследований, в которых сравнивалась эффективность МР+талидомид (МРТ) с МР. Во всех исследованиях в группах больных, получавших МРТ, результаты были лучше, чем в группах с МР (PR — 42% — 76% vs 28% — 48%, VGPR или nCR — 15% — 47% vs 6% — 8%, PFS — 14–27,5 vs 10–19 мес. соответственно).

Таблица 16.

#### Эффективность новых препаратов в 1 линии терапии пожилых больных ММ

Режимы терапии	N	CR, %	≥ PR, %	PFS/EFS/ТТР, %	OS, %	Исследование
MPT: Mel 4 мг/м <sup>2</sup> , дни 1–7; Pdn 40 мг/м <sup>2</sup> , дни 1–7, 64-недельных циклов; Thal 100 мг/день до прогрессии	129	16	76	22-мес. — 50	45-мес. — 50	Palumbo A. et al., 2006, 2008
MPT: Mel 0,25 мг/кг, дни 1–4; Pdn 2 мг/кг, дни 1–4; Thal 400 мг/день; 12 6-недельных циклов	125	13	76	28-мес. — 50	52-мес. — 50	Facon T. et al., 2007
MPT: Mel 0,25 мг/кг, дни 1–4; Pdn 2 мг/кг, дни 1–4, 64-недельных циклов; Thal 100 мг/день; 12 6-недельных циклов	113	7	62	24-мес. — 50	45-мес. — 50	Gulbrandsen N. et al., 2008
MPT: Mel 0,25 мг/кг, дни 1–4; Pdn 100 мг в день; Thal 200–400 мг/день; 6-недельные циклы до фазы плато; Thal 200 мг/день до прогрессии	182	6	42	20-мес. — 50	29-мес. — 50	Hulin C. et al., 2007
MPT: Mel 0,25 мг/кг; Pdn 1 мг/кг, дни 1–5; Thal 200 мг/день; 84-недельных циклов, в последующем Thal 50 мг/день до прогрессии	165	2	66	10-мес. — 50	37-мес. — 50	Wijermans P. et al., 2008
VMP: Mel 9 мг/м <sup>2</sup> , дни 1–4; Pdn 60 мг/м <sup>2</sup> , дни 1–4; Bor 1,3 мг/м <sup>2</sup> , дни 1,4,8,11,22,25,29,32 в течение первых 4 6-недельных цикла; дни 1,8,15,22 — последующие 5 6-недельных циклов	344	30	71	24-мес. — 50	36-мес. — 72	San Miguel J. F. et al., 2008
VMP: Mel 9 мг/м <sup>2</sup> , дни 1–4; Pdn 60 мг/м <sup>2</sup> , дни 1–4; Bor 1,3 мг/м <sup>2</sup> , дни 1,4,8,11,22,25,29,32–16-недельный цикл; в последующем 1 раз в неделю (дни 1,8,15, 22), 55-недельных циклов	130	22	81	24-мес. — 72	24-мес. — 88	Mateos M.V., et al., 2008
CTD: Ctx 500 мг в день, 1,8,15; Thal 100–200 мг/день; Dex 40 мг в день, дни 1–4, 12–15 3-недельного цикла	450	23	82	ND	ND	Morgan G.J. et al., 2007
VMPT: Mel 9 мг/м <sup>2</sup> , дни 1–4; Pdn 60 мг/м <sup>2</sup> , дни 1–4; Bor 1,3 мг/м <sup>2</sup> , дни 1,8,15, 22; Thal 50 мг/день, дни 1–42; 95-недельных циклов, в последующем Bor 1,3 мг/м <sup>2</sup> каждые 15 дней и Thal 50 мг/день в качестве поддержки	152	39	87	36-мес. — 74	36-мес. — 88	Palumbo A. et al., 2008

Продолжение таблицы

Режимы терапии	N	CR, %	≥ PR, %	PFS/EFS/ТТР, %	OS, %	Исследование
MPR: Mel 018–025 мг/кг, дни 1–4; Pdn 2 мг/кг, дни 1–4; 94-недельных циклов; Len 5–10 мг/день, дни 1–21 до рецидива или прогрессии	54	24	81	24-мес. — 80	24-мес. — 91	Palumbo A. et al., 2007
Rd: Len 25 мг/день, дни 1–21; Dex 40 мг/день, дни 1,8,15,22; 4-х недельные циклы	220	ND	70	ND	24-мес. — 87	Rajkumar S.V. et al., 2008

**Примечание.** Mel — мелфалан, Pdn — преднизон, Thal — талидомид, Bor — бортезомиб, Len — леналидомид, Ctx — циклофосфамид, ND — не определялась.

Явное преимущество перед МР является основанием рекомендовать МРТ в качестве стандартного метода лечения пожилых пациентов с ММ.

Многоцентровое рандомизированное исследование III фазы VISTA, включившее 682 пожилых пациента с впервые выявленной ММ, было посвящено сравнению эффективности бортезомиб+МР (VMP) и МР. Превосходство VMP перед МР продемонстрировано по всем анализируемым показателям: ТТР, PFS, OS, времени до начала следующей терапии, частоте CR (см. табл. 16). По нашим данным (С. С. Бессмельцев и соавт., 2008, 2010) при использовании программы VMP отчетливый положительный ответ, независимо от стадии болезни и функции почек, получен у 62,4% (CR+nCR 33,2%). В течение первого года наблюдения в живых оставались 91,7%, а 2-го — 87,5% больных, включенных в протокол. Me OS не достигнута. В течение 2 лет наблюдения за больными среди пациентов в возрасте до 75 лет оставалось в живых 92,3%, а старше 75 лет — 81,8%. При использовании VMP и МР чаще всего наблюдался астенический синдром, тяжесть которого не превышала 1–2 ст.

Хорошо зарекомендовала себя схема VD. Выяснилось, что большинство больных ММ, независимо от возраста, отвечают на эту терапию. Как показали наши исследования, объективный ответ при использовании схемы VD в целом равен 72,7%, а показатель полных ремиссий — 33,7%. Результаты сопоставления VD и VMP обнаружили их высокую, но равноценную эффективность. ОО (CR+PR) при использовании VD составил 57,6%, а VMP — 69,9%, показатель CR+nCR — 34,6% и 33,3% соответственно. Сходными были Me OS, EFS и ТТР. Частым осложнением в обеих группах больных была ПН, которая наблюдалась у 40% больных, получавших VMP, и у 42,3% — VD.

В итальянском рандомизированном проспективном исследовании сопоставлена эффективность 4-компонентной схемы, содержащей МР + бортезомиб и талидомид (VMPT) и VMP.

Показатели VGPR составили 55% и 45% (P<0,001), CR — 39% и 21% (P<0,001) соответственно. В последующем, в связи с развитием нежелательных явлений, исследователи изменили режим введения бортезомиба — с 2 раз в неделю до 1 раза в неделю (1,3 мг/м<sup>2</sup> 1, 8, 15, 22 дни), что привело к существенному снижению эпизодов ПН 3–4 ст. Внимания заслуживает использование схемы MPR (мелфалан-преднизолон-леналидомид/ревлид), которая в настоящее время принимает статус стандартного протокола лечения пожилых пациентов. Как показано в таблице 16, ОО при применении MPR составил 81%, при этом у 47,6% больных удалось достичь VGPR, а у 24% — CR. 2-летняя OS составила 90,5%. Опубликованы результаты еще одного крупного исследования. В исследование были включены больные ММ в возрасте ≥ 65 лет, которые получили по девять 28-дневных циклов по одной из программ — Rd, MPR, CPR (Rd: леналидомид 25 мг/день, 1–21 дни; дексаметазон 40 мг, 1, 8, 15 и 22 дни, у пациентов > 75 лет — 20 мг; MPR: леналидомид 10 мг/день 1–21 дни; мелфалан 0,18 мг/кг 1–4 дни или 0,13 мг/кг у пациентов > 75 лет; преднизолон 1,5 мг/кг 1–4 дни; CPR: леналидомид 25 мг/день, 1–21 дни; циклофосфамид 500 мг/день 1–21 дни или 50 мг каждый второй день у пациентов > 75 лет; преднизолон 25 мг каждый второй день). После завершения индукции больные были разделены на 2 группы: 1 группа с поддерживающей терапией леналидомидом (10 мг/день 1–21 дни каждого 28-дневного цикла), 2-я — леналидомид+преднизолон (25 мг каждый второй день) до прогрессии. Количество частичных ремиссий в группах Rd, MPR и CPR было сходным: 74%, 74% и 75% соответственно, включая VGPR (35%, 29%, 26%). Авторы заключают, что Rd, MPR и CPR являются эффективными программами терапии и могут успешно использоваться при лечении пожилых пациентов.

Sara Bringhen с соавт. опубликованы результаты многоцентрового исследования по использованию в лечении пожилых пациентов карфил-



зомиба (1, 2, 8, 9, 15 и 16 дни; 20 мг/м<sup>2</sup> в/в 1 и 2 дни 1 цикла и 36 мг/м<sup>2</sup> в последующем) в сочетании с циклофосфамидом (300 мг/м<sup>2</sup> внутрь 1, 8 и 15 дни) и дексаметазоном (40 мг внутрь 1, 8, 15 и 22 дни) (ССуд: 928-дневных циклов с назначением в последующем поддерживающей терапии карфилзомибом до прогрессии). Согласно полученным данным, 95% больных достигли, по крайней мере, частичной ремиссии, при этом в 71% случаев выявлен не менее, чем очень хороший частичный ответ, в 49% — близкая к полной ремиссия и в 20% строгая полная ремиссия. 2-летняя выживаемость без прогрессии составила 76%, а общая 87%. Авторы считают, что эта комбинация может быть в будущем рекомендована для лечения пожилых пациентов.

Бендамустин — препарат, обладающий свойствами алкилирующих агентов и аналогов пурина. Рекомендуются начинать лечение с дозы 60 мг/м<sup>2</sup>, повышать в зависимости от переносимости до 80–100 мг/м<sup>2</sup>. Назначается в виде внутривенных инфузий в 1 и 8 дни или в 1 и 2 дни 28-дневного цикла в течение 6 курсов. При достижении ответа проводят еще 2 курса консолидации. В III фазу рандомизированного исследования сравнивали эффективность комбинации бендамустина с преднизолоном (BP) и мелфалана с преднизолоном (MP) у первичных больных с ММ. Больные получали преднизолон (1–4-й дни) и бендамустин (150 мг/м<sup>2</sup> в 1-й и 2-й дни) или мелфалан (15 мг/м<sup>2</sup> в 1-й день) 28-дневным циклом. Общий ответ достигнут у 75 и 70% пациентов группы BP и MP соответственно. Однако у больных, получавших терапию с бендамустином, чаще удавалось получить полную ремиссию (32% против 13%;  $p < 0,01$ ) с более коротким временем достижения максимального ответа (6,8 против 8,6 курса;  $p < 0,02$ ). Продолжительность ремиссии была больше в группе BP (14 мес против 10 мес;  $p < 0,02$ ), хотя OS не различалась (32 мес против 33 мес). Исходя из этих результатов, комбинацию BP можно рассматривать в качестве терапии 1 линии у пациентов с ММ, не являющихся кандидатами для трансплантации. Недавно опубликованы предварительные данные, полученные в клиническом исследовании по изучению комбинации бендамустина, бортезомиба и дексаметазона в качестве 1 линии у пациентов с ММ, которые не являлись кандидатами для трансплантации. Первая схема лечения (схема А) состояла из бендамустина 80 мг/м<sup>2</sup> 1-й и 4-й дни, бортезомиба 1,3 мг/м<sup>2</sup> 1, 4, 8 и 11-й дни и дексаметазона 40 мг 1, 2, 3 и 4-й дни 28-дневного цикла. В результате высокой токсичности данная комбинация у части больных была заменена (схема В): бендамустин 80 мг/м<sup>2</sup> 1-й и 2-й дни, бортезомиб 1,3 мг/м<sup>2</sup> 1, 8 и 15-й дни и дексаметазон 20 мг 1, 2, 8, 9, 15 и 16-й дни каждые 28 дней. В обеих схемах больные получали поддерживающую терапию бортезомибом. Частота общего ответа на лечение была схожей: 78% против 90%, а токсичность ниже в группе больных, лечившихся по схеме В.

Несмотря на эффективность новых препаратов, у большинства больных выявляется минимальная остаточная болезнь, а рецидив неизбежен, что обосновывает необходимость консолидирующей/поддерживающей терапии. В нескольких исследованиях обнаружено существенное улучшение качества ответа, увеличение PFS больных, получавших талидомид в качестве консолидации или поддерживающей терапии после АТПСК. Талидомид назначался в дозе 400 мг в сутки до прогрессии. При этом 3-летняя EFS составила 52%, а у больных без поддержки талидомидом — 36%; 4-летняя OS — 87% и 77% соответственно. Токсичность талидомида и частое развитие ПН 3–4 ст. (7–19%) служит причиной прерывания терапии у 52,2% больных. Талидомид рекомендуется использовать в качестве поддерживающей терапии не более 1 года и только у больных, не достигших качественного ответа ( $\geq$  VGPR).

Данные по применению бортезомиба в поддерживающей терапии хорошо представлены в исследовании NOVON65 MM/GMMG-HD4. Пациенты были рандомизированы на группы, которые получали PAD или VAD в качестве индукции, затем им проведена АТПСК и назначена поддерживающая терапия талидомидом (50 мг ежедневно) или бортезомибом (1,3 мг/м<sup>2</sup> каждую вторую неделю) до 2 лет. Количество полных ремиссий было гораздо больше в группе больных, получавших индукцию PAD (15% vs 31%;  $P < 0,001$ ). Проведение поддерживающей терапии бортезомибом увеличило показатель CR/pCR до 49%. При Me наблюдения за больными равной 41 мес, PFS была выше в группе PAD + бортезомиб, чем VAD + талидомид (Me 35 мес и 28 мес;  $P = 0,002$ ). В Норвежском исследовании (фаза III) через 3 мес после АТПСК в качестве консолидации больным ММ проводилось 6 циклов бортезомиба. Период наблюдения за больными составил 38 мес. По результатам исследования, Me PFS в группе больных с консолидацией бортезомибом была больше, чем без консолидации (27 мес vs 20 мес,  $P = 0,05$ ). Не обнаружено различий в PFS среди пациентов  $< 60$  лет и  $\geq 60$  лет.

Поддерживающая терапия снизила риск прогрессии заболевания на 50% ( $P < 0,001$ ), существенно улучшила PFS (41 vs 23 мес.  $p < 0,001$ ).

М. Savo et al. опубликовали результаты использования после АТПСК двух консолидирующих программ — VTD или TD (табл. 17). Установлено, что 3-компонентная схема — эффективная консолидация, в том числе у пациентов, не достигших после АТПСК nCR. Показатель 3-летней PFS в группе VTD был выше, по сравнению с TD (60% и 48% соответственно).

Таблица 17.

Результаты лечения больных ММ с использованием консолидации VTD после АТПСК

ОТВЕТ	VTD
После индукционной терапии CR CR-nCR	22,5% 33,1%
После 1 АТПСК CR CR-nCR	43,8% 56,9%
После 2 АТПСК CR CR-nCR	48,7% 63,1%
После консолидации CR CR-nCR	60,6% 73,1%

При лечении пожилых пациентов поддерживающая терапия также приобретает все большее значение. Причем по мнению некоторых исследователей, идеальным препаратом является леналидомид, который, лучше переносится, не вызывает развития ПН и назначается в малых дозах (10 мг в сутки). В плацебо-контролируемом исследовании MM-015 было проведено сопоставление эффективности MPR (мелфалан, преднизолон, леналидомид), MPR-R (MPR с последующим назначением леналидомида в поддерживающей терапии) с MPR или MP без поддерживающей терапии у пожилых пациентов ( $\geq 65$  лет) с впервые выявленной ММ. Курс лечения по схеме MPR-R состоял из девяти 28-дневных циклов MPR: мелфалан 0,18 мг/кг 1–4 дни, преднизо-

лон 2 мг/кг 1–4 дни и леналидомид 10 мг 1–21 дни); в последующем леналидомид (R) назначался в качестве поддерживающей терапии по 10 мг в день с 1 по 21 день каждого 28-дневного цикла до прогрессии или возникновении тяжелых побочных эффектов. Согласно полученным результатам, PFS в группе MPR-R была существенно длительнее (Me — 31 мес), чем в группе с MPR (Me — 14 мес;  $P < 0,001$ ) и MP (Me — 13 мес;  $P < 0,001$ ); в группах MPR и MP различий не выявлено.

В качестве поддерживающей терапии у пожилых пациентов, хорошо зарекомендовал себя бортезомиб. Испанской группой опубликованы результаты рандомизированного исследования (GEM05MAS65), в которое вошли больные  $\geq 65$  лет с впервые выявленной ММ (табл. 18).

Таблица 18.

**Эффективность двух режимов комбинированной терапии с использованием поддерживающей терапии**

ИНДУКЦИЯ	VMP	VTP
Один 6-недельный цикл	Бортезомиб 1,3 мг/м <sup>2</sup> (дни 1, 4, 8, 11; 22, 25, 29, 32) Мелфалан 9 мг/м <sup>2</sup> (дни 1-4) Преднизолон 60 мг/м <sup>2</sup> (дни 1-4)	Бортезомиб 1,3 мг/м <sup>2</sup> (дни 1, 4, 8, 11; 22, 25, 29, 32) Талидомид 100 мг ежедневно Преднизолон 60 мг/м <sup>2</sup> (дни 1-4)
	↓	↓
Пять 5-недельных циклов	Бортезомиб 1,3 мг/м <sup>2</sup> (дни 1, 8, 15, 22) Мелфалан 9 мг/м <sup>2</sup> (дни 1-4) Преднизолон 60 мг/м <sup>2</sup> (дни 1-4)	Бортезомиб 1,3 мг/м <sup>2</sup> (дни 1, 8, 15, 22) Талидомид 100 мг ежедневно Преднизолон 60 мг/м <sup>2</sup> (дни 1-4)
	↓ ↓	
Поддерживающая терапия (до 3 лет)	VP	VT
	Бортезомиб 1,3 мг/м <sup>2</sup> (дни 1, 4, 8, 11) каждые 3 мес. Преднизолон 50 мг каждые 48 час.	Бортезомиб 1,3 мг/м <sup>2</sup> (дни 1, 4, 8, 11) каждые 3 мес. Талидомид 50 мг ежедневно

Различий при использовании указанных режимов поддерживающей терапии не выявлено. Не обнаружено существенных различий по количеству CR в группах больных, получавших в качестве поддержки VT (46%) или VP (39%). Me PFS была умеренно выше при использовании VT-режима (39 мес), чем VP (32 мес). OS при поддерживающей терапии VT также не значимо выше, чем в группе больных, получавших VP (5-летняя OS — 69% и 50% соответственно). Бортезомиб-содержащие режимы терапии могут

рассматриваться в качестве оптимальных режимов поддерживающей терапии пожилых пациентов.

Следует помнить, что индукционная терапия должна базироваться на разделении больных на группы риска. Стратификация больных MM основана, в первую очередь, на использовании традиционного цитогенетического и FISH исследований, а также установления стадии заболевания и функциональной способности почек, возраста больных и их соматического статуса (табл. 19).

Таблица 19.

**Стратификация больных с впервые выявленной MM на группы риска**

ВЫСОКИЙ РИСК	СТАНДАРТНЫЙ РИСК
ECOG — 3-4 Функция почек нарушена ( $\geq 2$ мг/дл) Стадия Durie, Salmon — I-II Пожилый возраст Del 17p t (14;16) t (14;20) t (4;14) * Экспрессия генов профилирования — GEP del13 Гиподиплоидия ИМПК $\geq 3\%$ Высокая активность ЛДГ	ECOG — 0-2 Нормальная функция почек Стадия Durie, Salmon — III t (11;14) t (6;14) Гипердиплоидия

**Примечание.** \* — пациенты с t (4;14),  $\beta 2$ -т < 4 мг/л и уровнем гемоглобина  $\geq 100$  г/л относятся к группе промежуточного риска, прогноз хуже, если t (4;14) сочетается с высоким уровнем  $\beta 2$ -т.

При стандартном риске могут быть использованы леналидомид- или бортезомиб-содержащие режимы терапии. При высоком риске больным MM рекомендуются 3-компонентные бортезомиб-содержащие режимы, в частности, бортезомиб+дексаметазон в сочетании с циклофосфамидом, талидомидом, доксорубицином или леналидомидом. При промежуточном риске эффективны бортезомиб-содержащие режимы. При определении тактики ведения пожилых пациентов, также как и молодых, следует обращать внимание на факторы прогноза — ISS, использование цитогенетических и молекулярно-биологических методов (FISH) исследования. К факторам неблагоприятного прогноза относятся возраст, стадия заболевания по Durie, Salmon, уровень  $\beta 2$ -т и функция почек (табл. 19). Значение стадий по Durie, Salmon имеет ограниченное значение. Нами, с учетом результатов основных рандомизированных трайлов и собственных исследований, предлагается модифицированный вариант лечения пациентов с впервые выявленной MM. Молодым пациентам (< 65 лет) с высоким риском проводится 4 цикла индукции по одной из программ — PAD, VRD или VTD, далее — АТПСК, через 2 мес. — консолидация, а затем поддерживающая терапия

бортезомибом до 2 лет. При промежуточном риске индукционная терапия включает 4 цикла PAD или VCD, затем осуществляется АТПСК. У больных, не достигших CR или VGPR, проводится вторая трансплантация, а после этого назначается поддержка бортезомибом в течение 2 лет. При стандартном риске в качестве индукционной терапии назначается VD, Rd или VCD (4 цикла) с последующей АТПСК. Леналидомид назначается в поддерживающей терапии в том случае, если после АТПСК нет ни CR, ни VGPR. При лечении пожилых пациентов также учитываются факторы риска. При высоком риске лечение может быть начато по программе VMP или VRD (при сохранном состоянии больного и после тщательного взвешивания «за» и «против»), после достижения ответа необходимо 2 цикла консолидации (если больной хорошо переносит лечение, нет нейропатии), а далее поддерживающая терапия. При промежуточном риске в качестве инициальной терапии могут быть использованы программы VD, VMP, MPT или VCD, а стандартном — VD, MPR-R или Rd. Этот последовательный подход представляется наиболее оптимальным для увеличения частоты и качества ответа, показателей выживаемости и продления жизни пациентов с множественной миеломой.

**ЛЕЧЕНИЕ БОЛЬНЫХ С РЕЦИДИВИРУЮЩИМИ/РЕФРАКТЕРНЫМИ ФОРМАМИ МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМЫ**

При отсутствии ответа на лечение больные считаются рефрактерными к проводимой терапии. Рефрактерная миелома — заболевание, не отвечающее ни на первичную терапию, ни на salvage therapy (терапию спасения), или прогрессирующее в течение 60 дней после завершения терапии. Заболевание, не отвечающее на лечение, верифицируется в том случае, если у больного MM не удалось достичь даже минимального ответа (MR) и в то же время, нет прогрессии опухолевого процесса. Выделяют 2 категории рефрактерной миеломы — рецидив/рефрактерность (заболевание, не отвечающее на salvage therapy или прогрессирующее в течение 60 дней после завершения терапии у больных, достигших MR или выше) и первичная рефрактерность (больные не достигли даже MR). Рецидив MM определяется у больных, ответивших на лечение, но с прогрессией и требующий проведения salvage therapy и не имеющий критериев рефрактерной миеломы или рецидив/рефрактерности. В связи с внедрением в клиническую практику новых препаратов, предлагается термин «рецидив/рефрактерность» к иммуномодуляторам или «рецидив/рефрактерность» к бортезомибу.

Для пациентов с MM, которые резистентны и/или не переносят и леналидомид и бортезомиб, и имеют факторы неблагоприятного прогноза, введен еще один термин — «двойная рефрактерность».

Существует симптоматический и парапротеинемический/биохимический рецидив. Симптоматический (клинический) рецидив имеет критерии, характерные для симптоматической миеломы, т.е. у пациента выявляются органические повреждения (CRAB-синдром). Для диагностики симптоматического рецидива необходимо выявить один или более из следующих признаков, указывающих на прогрессию болезни (M-протеин  $\geq 1,0$  г/дл, если исходно он был  $\geq 0,5$  г/дл) и/или признаки CRAB-синдрома. У больных с полной ремиссией (CR) рецидив характеризуется появлением моноклонального иммуноглобулина в сыворотке крови или в моче,  $\geq 5\%$  клональных плазматических клеток по результатам аспирационной биопсии костного мозга, появлением других признаков прогрессии (например, новые очаги деструкции в костях скелета, плазмоцитомы или гиперкальциемия).



Парапротеинемический рецидив устанавливается: в случае удвоения М-компонента в двух последовательных измерениях в течение < 2 мес; или увеличения абсолютного уровня сывороточного М-протеина  $\geq 1$  г/дл, или мочевого М-протеина  $\geq 500$  мг/24 час, или роста соотношения свободных легких цепей (FLC  $\geq 20$  мг/дл) в 2 последовательных измерениях < 2 мес. Таким больным лечение не показано. Однако рекомендуется оценить другие факторы прогноза (предшествующие рецидивы, их течение, высокий цитогенетический риск и др.), которые могут повлиять на тактику ведения пациента и послужить основанием для начала противорецидивной терапии.

При подозрении на рецидив, появлении признаков миелодиспластического синдрома (цитопения по результатам анализа периферической крови) показана стерильная пункция и/или трепанобиопсия. Если у больного при первичной диагностике ММ цитогенетические и FISH исследования показали нормальные результаты, то при развитии рецидива их следует обязательно повторить. Если у больного при первичном обследовании уже были выявлены признаки неблагоприятного прогноза (del17p-, t(4;14), t(14;16), del13), то повторять их необходимости нет. Увеличение активности сывороточной ЛДГ также является признаком неблагоприятного прогноза. Рентгенография костей скелета, МРТ и ПЭТ-КТ необходимы для диагностики костных повреждений и плазмоцитом. Следует учитывать такие признаки, как агрессивность рецидива (например, обширные повреждения костной ткани, экстрамедуллярные плазмоцитомы, плазмноклеточная лейкемия, снижение альбумина или цитогенетические аномалии), рефрактерность к предшествующей терапии и ее характер (трансплантация, иммуномодуляторы, ингибиторы протеасомы и др.), длительность полученного ответа, возможную перекрестную резистентность, возраст > 65 лет, коморбидность (почечная недостаточность, сахарный диабет и др.), резервы костного мозга и соматический статус пациента.

Если рецидив возник более чем через 12 мес после достижения ремиссии (поздний рецидив), то может быть назначена та же схема лечения, которая использовалась в индукционной терапии. Если инициальная схема терапии сопровождалась развитием тяжелых токсических осложнений, то следует решить вопрос о назначении иной схемы. В случае возникновения рецидива в более ранние сроки (< 6–12 мес — ранний рецидив), или, если прогрес-

сия регистрируется на фоне проводимой терапии, необходимо выбрать другую программу лечения. Для больных, которые получали в индукционной терапии талидомид- или леналидомид-содержащие режимы терапии, в случае резистентности или развития раннего рецидива, показано применение бортезомиб-содержащих программ лечения, и наоборот. У больных, которым ранее не производилась АТПСК, или у больных с длительной ремиссией после первой трансплантации (> 2 лет) рассматривается вопрос о ее проведении. Больным с агрессивным течением болезни, высоким цитогенетическим риском, длительностью ответа после первой АТПСК 12–18 мес следует назначить альтернативные, более действенные методы лечения (3-, 4-компонентные схемы, включающие новые препараты в комбинации с цитостатическими агентами и стероидами) и в последующем решать вопрос о проведении трансплантации гемопоэтических стволовых клеток. Проведение третьей АТПСК у больных с рецидивом не позволяет длительно контролировать течение болезни. Скорее всего, таким пациентам необходима аллогенная трансплантация.

Для оценки результатов лечения больных с рецидивом/рефрактерностью ММ используют критерии, применяемые для оценки лечения больных с впервые выявленной ММ. Использование такого критерия, как минимальный ответ (MR), является обязательным. При вычислении общего ответа (ОО) показатель MR суммируется с PR, CR, VGPR.

Способность иммуномодулирующих препаратов (IMiDs) талидомида, леналидомида и помалидомида, а также ингибиторов протеасомы бортезомиба и карфилзомиба преодолевать лекарственную устойчивость была продемонстрирована в доклинических моделях, а в последующем подтверждена результатами многоцентровых клинических исследований.

Талидомид стал первым новым препаратом, который был успешно применен при рецидивирующих/рефрактерных формах ММ. По результатам пилотных исследований, эффективность талидомида при рефрактерных формах ММ или рецидиве заболевания колебалась от 25% до 78% ( $\geq 25\%$  редукция М-протеина). Результаты других исследовательских групп были схожими. S. Kumar et al. приводят данные по эффективности талидомида при рецидиве ММ (у 16% рецидив возник после АТПСК). ОО составил 31% (PR, MR), Me ответа — 11,9 мес. Медиана общей выживаемости (OS) среди всех больных, вошедших в исследование, составила 28,5 мес. Медиана PFS в целом по группе больных равнялась 8,6 мес.

В одном из проспективных рандомизированных исследований, были использованы 2 дозы талидомида — 100 мг/день и 400 мг/день. Различий в показателях 1-летней OS найдено не было (73% vs 69% соответственно). ОО в 2 подгруппах больных, получавших дополнительно дексаметазон, был идентичным. Доза талидомида равная 100 мг/день переносилась гораздо лучше (реже наблюдались слабость, сонливость, запоры, ПН). Выразительны результаты применения талидомида с дексаметазоном (Thal-dex=TD): талидомид 200 мг/день внутрь, с постепенным увеличением к 14 дню дозы до 400 мг (в случае хорошей переносимости) и дексаметазон 20 мг/м<sup>2</sup> внутрь (1–4, 9–12, 17–20 дни цикла). Использование Thal-dex позволило у 55% больных получить PR. Медиана ТТР составила 10 мес, Me OS — 12,6 мес. Вслед за этим последовали ис-

следования по сопоставлению эффективности TD и стандартной ХТ. Выявлены очевидные преимущества TD: Me PFS — 17 мес vs 11 мес (P=0,02), 3-летняя OS — 60% vs 26% (P=0,001) соответственно. Согласно результатам плацебо-контролируемого исследования, опубликованного J.P. Fermand et al. в 2006 г, режим TD значимо эффективнее, чем высокие дозы дексаметазона (PR - 65% vs 28%, P=0,001; 1-летняя PFS — 47% vs 31%, P=0,009). Впечатляющие результаты лечения получены при использовании талидомида в сочетании с доксорубицином, циклофосфамидом, этопозодом и др. С. Kyriakou et al. доложили о применении циклофосфида (300 мг/м<sup>2</sup> внутрь 1 раз в неделю) в сочетании с пульсами дексаметазона (40 мг/день 4 дня каждый мес) и талидомидом (300 мг/день; CDT) (табл. 20).

Таблица 20

Эффективность талидомида в комбинированных схемах терапии при рецидивирующих/рефрактерных формах ММ

Авторы/год	Число больных	Схема лечения	ОО, %	Me PFS, мес	Me OS, мес
M.N. Kropff et al., 2003	60	гипер CDT	72	11,0	19,0
C. Kyriakou et al., 2005	52	CTD	79	2-летняя 34%	2-летняя 73%
M.A. Dimopoulos et al., 2004	53	Pulsed CTD	60	8-мес. 50%	18-мес. 50%
R. Garcia-Sanz et al., 2004	71	CTD	57	2-летняя 57%	2-летняя 66%
M. Offidani et al., 2006	50	T/PLD/D	76	17,0	Не достигнута
M.A. Hussein et al., 2006	49	DVd-T	75	16,0	50% на 40 мес.
A. Palumbo et al., 2006	24	MPT	42	9,0	14,0

**Примечание.** T — талидомид, C — циклофосфамид, D — дексаметазон, PLD и DVd — пегилированный липосомальный доксорубицин, M — мелфалан, P — преднизолон, CDT — циклофосфамид-дексаметазон-талидомид, Pulsed CTD — пульсами циклофосфамид-дексаметазон-талидомид, T/PLD/D — талидомид- пегилированный липосомальный доксорубицин-дексаметазон, DVd-T — пегилированный липосомальный доксорубицин-дексаметазон-талидомид.

ОО составил 79%, включая 62% PR и 17% CR. Аналогичные результаты, как видно из таблицы 20, обнаружены в исследовании M.A. Dimopoulos et al., в котором пациенты получали пульсами циклофосфамид (150 мг/м<sup>2</sup> дважды в день, 1–5 дни), талидомид (400 мг, дни 1–5 и 14–18) и дексаметазон (20 мг/м<sup>2</sup>, дни 1–5 и 14–18). R. Garcia-Sanz et al. опубликовали результаты лечения программой CTD, содержащую талидомид (от 200 до 800 мг/день), циклофосфамид 50 мг/день и дексаметазон (40 мг/день, по 4 дня каждые три недели) (см. табл. 20). Через 12 мес лечения у 12% больных зарегистрирована CR, у 41% — PR и у 21% — MR. В нескольких исследованиях талидомид был назначен в комбинации с пегилированным липосомальным доксорубицином (PLD) и дексаметазоном (см. табл. 20).

Наиболее перспективным при рецидивирующих/рефрактерных формах ММ оказалось использование талидомида в сочетании с другими новыми препаратами. В частности, прекрасно зарекомендовала себя 3-компонентная схема VTD (бортезомиб, талидомид, дексаметазон). Me PFS в группе больных, получавших эту комбинацию, составила 20 мес, что выше, чем среди пациентов, получавших 2-компонентную схему терапии TD (12 мес).

Леналидомид — иммуномодулятор 2 поколения. Оптимальная доза 25 мг/день, при назначении которой ОО достиг 71% (25% редукция парапротеина). В двух независимых рандомизированных трайлах III фазы (MM-009 и MM-010) продемонстрированы преимущества комбинации леналидомида с дексаметазоном (RD) над



дексаметазоном (D). В каждом исследовании выделено по 2 группы больных, в одной из которых леналидомид назначался по 25 мг с 1 по 21 день 28-дневного цикла + дексаметазон 40 мг 1–4, 9–12, 17–20 дни первые 4 цикла, в последующем 40 мг только 1–4 дни каждого цикла. Больные 2 группы получали высокие дозы D+плацебо. Частота ОО на RD в исследованиях составила 60% и 61% (CR/nCR 24% и 25%), а на D в монорежиме — 20% и 24% (CR/nCR 1,7% и 5%) соответственно. ОО среди пациентов в возрасте до 65 лет составил 62%, 65–75 лет — 58%, > 75 лет — 64%, а в группе с дексаметазоном — 22%, 21% и 22% соответственно.

Перед назначением леналидомида следует учитывать несколько характеристик, которые являются факторами неблагоприятного прогноза: тромбоцитопению (< 150 x 10<sup>9</sup>/л); сывороточный альбумин ≥ 3 мг/дл; кальций сыворотки ≥ 11 мг/дл; креатинин ≥ 2 мг/дл. У пациентов с тяжелой почечной недостаточностью (клиренс креатинина < 30 мл/мин), TTP и OS при использовании схемы RD имели тенденцию к укорочению по сравнению с больными с клиренсом креатинина > 30 мл/мин.

Доза леналидомида при выявлении почечной недостаточности должна быть снижена. Используя леналидомид, необходимо помнить о влиянии на результаты лечения больных цитогенетических нарушений. Леналидомид+дексаметазон преодолевают негативное влияние del (13q) и t (4;14). Однако эффективность терапии у больных с del (17p13) ниже.

Весьма примечательны результаты применения леналидомида в комбинации с антрациклинами и другими цитостатическими препаратами. Как показано в таблице 21, это привело к увеличению частоты и глубины ответа. Например, в I/II фазе клинического исследования была оценена эффективность 28-дневного цикла L/PLD/Vi/D: леналидомид (10 мг/день, дни 1–21), пегилированный липосомальный доксорубин (40 мг/м<sup>2</sup>), винкрестин (2 мг в 1-й день цикла) и дексаметазон (40 мг/день, дни 1–4). Большинство больных, вошедших в исследование, ранее лечились талидомид-содержащими режимами. ОО наблюдался у 75% больных (29% — CR/nCR), Me PFS составила 12 мес, Me 1-летней OS — 84%.

Таблица 21.

**Эффективность леналидомида в комбинированных схемах терапии при рецидивирующих/рефрактерных формах ММ**

Авторы/год	n	Схема лечения	ОО, %	CR/nCR, %	Me PFS, мес	Me OS, мес
S. Knop et al./2006	66	LDoD	73	15	8	88% (1-летняя)
G. Morgan et al./2007	21	RCD	65	5 (CR)	-	-
D.E. Reece et al./2009	15	LCD	74	45 (VGPR)	-	-
R. Baz et al./2006	62	L/PLD/Vi/D	75	29 (nCR)	61% (1-летняя)	84% (1-летняя)
K. Anderson et al./2009 [102]	62	LVD Ph II	69	26	12	29

**Примечание.** L (R) — леналидомид (ревлиимид); Do — доксорубин; D — дексаметазон; C — циклофосфамид; P — преднизолон; PLD — пегилированный липосомальный доксорубин; Vi — винкрестин; V — бортезомиб/велкейд; VGPR — очень хороший частичный ответ; Ph II — фаза II.

Высокий, но аналогичный ответ выявлен при назначении больным леналидомида (15 мг/день, дни 1–21) в сочетании с доксорубином (9 мг/м<sup>2</sup>, дни 1–4 в виде продолжительных инфузий) и дексаметазоном (40 мг/день, дни 1–4 и 17–20) (LDoD/RAD), а также леналидомида (25 мг/день, дни 1–21 28-дневного цикла) с циклофосфамидом (500 мг/день, дни 1, 8, 15 и 28) и дексаметазоном (40 мг/день, дни 1–4 и 12–15) (L/RCD). Обнадеживающие данные получены при использовании комбинации LVD (леналидомид+бортезомиб+/-дексаметазон) (см. табл. 21).

Нами оценена эффективность леналидомида в монорежиме и в сочетании с дексаметазоном

и бортезомибом при лечении химиорезистентных/рецидивирующих форм ММ (С.С. Бесмельцев и соавт., 2012). Сформированы 3 группы больных. Больным 1-й группы назначен леналидомид (ревлиимид — R) по 25 мг внутрь с 1 по 21 день 28-дневного цикла (8 циклов), 2-й — Rd: леналидомид 25 мг/день 1–21 день каждого 28-дневного цикла и дексаметазон 40 мг 1–4, 9–12 и 17–20 дни (первые 4 цикла, затем только 1–4 дни) (до 8 циклов), 3-й — VRd: бортезомиб 1,3 мг/м<sup>2</sup> в/в, дни 1, 4, 8, 11, леналидомид 25 мг/день, дни 1–14, дексаметазон 20 мг, дни 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11, 12 (6–7 трехнедельных циклов). Всем больным после достижения

ОО больным проводилось еще 2 одноименных цикла консолидации. В последующем выделена группа больных, которым назначена поддерживающая терапия леналидомидом (по 25 мг с 1 по 21 день 28-дневного цикла, число циклов — от 12 до 35). Независимо от возраста, стадии болезни, функции почек, уровня β<sub>2</sub>-м и характера предшествующей терапии, ОО составил 70,5%. В 1 группе больных положительный ответ соста-

вил 83%, при этом у 50% пациентов зарегистрирован VGPR. Во 2 группе ОО составил 70,5%, в том числе 47% больных достигли CR+VGPR. В 3 группе больных, у 18,5% больных верифицирован CR и у 45,5% — PR. Следует отметить, что у больных 3 группы перед началом терапии установлена III ст. заболевания и все они были более предпочтительными (5–6 линий предшествующей терапии).

Таблица 22.

**Эффективность леналидомида в группе больных ММ (рефрактерность/рецидив)**

Терапия	CR, %	VGPR, %	PR, %	MR, %	SD, %	Нет ответа, %
R, Rd, VRD	17,6	20,4	26,5	6	23,5	6
R	0	50	0	33	17	0
Rd	23,5	23,5	23,5	0	23,5	6
VRd	18,5	0	45,5	0	27	9

**Примечание.** R — ревлиимид, Rd — ревлиимид + дексаметазон, VRd — велкейд + ревлиимид + дексаметазон, CR — полный ответ, VGPR — очень хороший частичный ответ, PR — частичный ответ, MR — минимальный ответ, SD — стабилизация болезни.

У 83,3% больных, получавших ранее леналидомид или талидомид, зарегистрирован положительный ответ. В группе больных с предшествующей терапией бортезомибом, эффективность ниже (68,7%). В подгруппах больных с разным уровнем β<sub>2</sub>-м (> 2,5 мг/л или < 2,5 мг/л) существенных различий в эффективности не найдено (ОО — 66,6% vs 75%, CR — 16,8% vs 18,7% соответственно, p > 0,05). ОО среди молодых пациентов (< 65 лет) был равен 73,5%, а среди пожилых (> 65 лет) — 63,7%. При этом получены практически равнозначные значения полного ответа (17,4% и 18,2%). Me продолжительности ответа в группе больных с поддерживающей терапией была в 2 раза выше. Независимо от возраста, при 3-х летнем наблюдении за больными, Me OS составила 36 мес. Среди пожилых пациентов живыми оставались 72,8%, а среди молодых — 82,6%. Me OS в группе больных с поддерживающей терапией леналидомидом, в отличие от пациентов без поддерживающей терапии, не достигнута.

Таким образом, большинство больных ММ ответили на терапию леналидомидом. Важный вывод, который вытекает из исследования: предшествующее лечение не влияет на частоту ответа и его качество; леналидомид одинаково эффективен в возрастных группах больных ММ и у пациентов с различным уровнем β<sub>2</sub>-м. Заслуживает внимания необходимость длительной терапии леналидомидом.

Бортезомиб является первым представителем ингибиторов протеасомы с выраженной антимиеломной активностью. По результатам исследования I фазы максимально переносимая доза составила 1,04 мг/м<sup>2</sup>. У всех больных удалось добиться частичных ответов. Полученные данные послужили основанием для начала исследования II фазы SUMMIT, в которое было включено 202 больных с рецидивом/рефрактерностью. Бортезомиб назначался в/в в дозе 1,3 мг/м<sup>2</sup> 1-й, 4-й, 8-й и 11-й дни с последующим 10-дневным перерывом (12–21 дни), весь цикл — 21 день (до 8 циклов). Общий ответ составил 35% (табл. 23). Me OS составила 17 мес. Основными побочными реакциями бортезомиба были тошнота, диарея, утомляемость, тромбоцитопения и периферическая нейропатия (ПН). В исследовании II фазы CREST сопоставлена эффективность и токсичность двух дозовых уровней бортезомиба — 1,0 мг/м<sup>2</sup> и 1,3 мг/м<sup>2</sup>. Установлено, что доза бортезомиба 1,0 мг/м<sup>2</sup> является менее токсичной, гораздо реже наблюдалось развитие ПН и гастроинтестинальных осложнений. Однако число ответов, их продолжительность и выживаемость, как видно из таблицы 23, при использовании дозы 1,3 мг/м<sup>2</sup> выше. Поэтому, если пациент хорошо переносит бортезомиб, то целесообразнее использовать дозу, равную 1,3 мг/м<sup>2</sup>. Наряду с этим отмечено, что ОО, в том числе количество полных ремиссий, можно существенно увеличить, добавив к бортезомибу дексаметазон.

В многоцентровом рандомизированном исследовании III фазы APEX продемонстрированы преимущества бортезомиба (три 5-недельных/четыре 6-недельных цикла бортезомиба по 1,3 мг/м<sup>2</sup> 1, 8, 15 и 22 дни) перед высокими доза-

ми дексаметазона среди пациентов с рецидивом/рефрактерностью ММ. ОО составил 38% (CR - 6%) с Me TTP 6,2 мес и 1-летней OS равной 80% и 18% (1%), 3,5 мес и 67% соответственно (см. табл. 23).

Таблица 23.

**Исследования по оценке бортезомиба при рецидивирующих/рефрактерных формах множественной миеломы**

Исследование/год	Режим терапии	n	ОО, %	CR/nCR, %	Отдаленные результаты
Фаза II SUMMIT, 2003, 2008	Btz ± dex	202	≥ MR: 35 ≥ PR: 27	10	DOR: 12,7 мес TTP: 7 мес OS: 17 мес
Фаза II CREST, 2004, 2008	Btz 1,0 ± (dex)	28	≥ MR: 33 (44) ≥ PR: 30 (37)	11 (19)	DOR: 9,5 мес TTP: 7,0 мес OS: 26,8 мес
	Btz 1,3 ± (dex)	26	≥ MR: 50 (62) ≥ PR: 38 (50)	4 (4)	DOR: 13,7 мес TTP: 11,0 мес OS: 60 мес
Фаза III APEX, 2005, 2007	Btz	333	43	15	DOR: 7,8 мес TTP: 6,2 мес OS: 29,8 мес
	Dex	336	18	2	DOR: 5,6 мес TTP: 3,5 мес OS: 23,7 мес
Фаза III MMY-3021, 2011	Btz (подкожно)	148	52	20	DOR: 9,7 мес TTP: 10,4 мес PFS: 10,2 мес 1-летняя OS: 73
	Btz (в/в)	74	52	22	DOR: 8,7 мес TTP: 9,4 мес PFS: 8 мес 1-летняя OS: 77
Фаза III MMY-3001, 2007	Btz + PLD	324	44	13	TTP: 9,3 мес PFS: 9,0 мес 15-мес OS: 76
	Btz	322	41	10	TTP: 6,5 мес PFS: 6,5 мес 15-мес OS: 65
Фаза I/II, 2008	VTD	85	63	22	Me OS: 22 мес
Фаза III IFM/EBMT, 2011	VTD	135	90	30	TTP: 19,5 мес PFS: 18,6 мес 2-летняя OS: 72
	TD	132	69	12	TTP: 13,8 мес PFS: 12,7 мес 2-летняя OS: 68
Фаза II, 2005, 2008	VMDT	60	76	11	PFS: 9,5 мес
Фаза I/II, 2008	VCP	13	85	54	PFS > 12 мес OS > 12 мес

**Примечание.** Btz — бортезомиб; dex (D) — дексаметазон; VTD — велкейд (бортезомиб), талидомид, дексаметазон, TD — талидомид, дексаметазон; C — циклофосфамид; PLD — пегилированный липосомальный доксорубин; P — преднизолон; M — мелфалан; ОО — общий ответ; DOR — продолжительность ответа.

Нами было проведено многоцентровое исследование (протокол M-06-09) по оценке эффективности и токсичности бортезомиба у 110 больных ММ с числом линий предшествующей терапии от 1 до 9 (С.С. Бессмельцев, К.М. Абдулкадыров и др., 2009). Бортезомиб назначался в сочетании с дексаметазоном (VD до 8 циклов).

После достижения ОО больным проводились еще 2 цикла консолидирующей терапии, а далее они переводились на поддерживающее лечение: бортезомиб 1,3 мг/м<sup>2</sup> 1, 8, 15 и 22 дни (перерыв с 23 по 35 дни — 5-недельный цикл). Таких циклов каждый больной, достигший ответа, получал три (далее наблюдение). Объективный ответ

(CR + PR + MR) в целом в группе больных составил 69%. У 18,2% больных удалось получить CR, у 21,8% — nCR и у 15,4% — PR. Через 12 мес от начала исследования в живых оставались 91,8%, а через 36 мес — 67,3% больных. Медиана OS составила 31,7 мес, а Me бессобытийной и безрецидивной выживаемости — 24 и 26 мес соответственно. Me TTP у больных ≥ 65 лет составила 19,4 мес, в то время как у лиц < 65 лет — не была достигнута.

Наиболее частым нежелательным явлением была ПН (56,4%). Однако, в преобладающем большинстве случаев, диагностирована ПН 1–2 ст. и только у 11% и 4,5% больных (соответственно) — 3 и 4 ст.

Результаты проведенного исследования эффективности VD при рецидивирующих/рефрактерных формах ММ позволили сделать выводы.

1. Эффективность VD не зависит от вида предшествующей терапии.
2. Пациентам с констатацией объективного ответа показано проведение 2-х консолидирующих циклов, а в последующем — не менее 3-х 5-недельных циклов поддерживающей терапии бортезомибом.
3. Непосредственные результаты лечения VD выше, а время до прогрессии длительнее у больных моложе 65 лет, однако, число циклов до достижения CR/PR и показатели OS не зависят от возраста пациентов.
4. Получение полной ремиссии позволяет существенно увеличить длительность общей выживаемости больных ММ.

В последующем было установлено, что эффективность бортезомиба можно изменить, комбинируя его с другими противоопухолевыми препаратами. В частности, *in vitro* был выявлен синергизм между бортезомибом и антрациклинами, что получило подтверждение в I, а затем и в III фазе исследования. Производилось сравнение эффективности бортезомиба с бортезомиб+пегилированный липосомальный доксорубин (PLD 30 мг/м<sup>2</sup> на 4 день цикла) у 646 больных с рецидивом/рефрактерностью ММ (см. табл. 23). Согласно полученным данным, Me TTP в группе комбинированной терапии длительнее (9,3 vs 6,5 мес, P = 0,000004). Различий в количестве полных и частичных ремиссий не обнаружено, но продолжительность ответа выше в группе пациентов, получавших PLD + бортезомиб. Эффективность бортезомиба в комбинации с PLD среди пациентов молодого и пожилого возраста не имела существенных различий.

A. Palumbo et al. использовали программу PAD в группе тяжело предлеченных больных ММ. У 67% больных удалось достичь ≥ PR, а у 25% — ≥ VGPR. S. Ciolli et al. при лечении пожилых пациентов использовали низкие дозы бортезомиба (1,0 мг/м<sup>2</sup> дважды в неделю в течение 2 недель, 28-дневный цикл, до 6 циклов) в комбинации с талидомидом (100 мг каждый вечер) и дексаметазоном (24 мг в день введения бортезомиба и на следующий день) (LD-VTD-режим). 53% больных ответили на терапию, токсичность протокола была вполне приемлема. Авторы заключают, что LD-VTD-режим может с успехом применяться у пожилых пациентов и у тяжело предлеченных больных с рецидивом/рефрактерностью.

В 2011 г. опубликованы результаты проспективного многоцентрового исследования III фазы (IFM/EBMT) по сравнительной характеристике 2 протоколов — VTD (бортезомиб-талидомид-дексаметазон) и TD (талидомид-дексаметазон) в группах больных с рецидивом после АТПСК. Были выявлены преимущества VTD перед TD по всем анализируемым показателям — ОО, CR, TTP, PFS и OS (см. табл. 21).

В настоящее время бортезомиб применяют в сочетании с циклофосфамидом, дексаметазоном (VCD) или преднизолоном (VCP), леналидомидом и дексаметазоном (LVD=VRD) (см. табл. 21). Эффективность этих комбинаций колеблется от 60% до 90%, с Me OS от 16 до 37 мес. M. Kroppff et al. сообщили о результатах немецкого многоцентрового исследования, в котором 50 больных ММ с рецидивом/рефрактерностью получали 3-компонентный режим терапии, включающий бортезомиб (1,3 мг/м<sup>2</sup> 1, 4, 8, 11 дни каждые 21 день; 8 циклов), дексаметазон 20 мг (1, 2, 4, 5, 8, 9, 11, 12 дни цикла) и циклофосфамид 50 мг внутрь постоянно (VCD). Получен чрезвычайно высокий ОО (88%). При Me наблюдения за больными 10 мес Me PFS составила 10 мес., а Me OS не достигнута. E. Terpos et al. у тяжело предлеченных больных ММ попытались использовать 28-дневные циклы 4-компонентной схемы VMDT, содержащей бортезомиб (1 мг/м<sup>2</sup> 1, 4, 8, 11 дни), мелфалан (0,15 мг/кг 1–4 дни), талидомид (100 мг 1–4, 17–20 дни) и дексаметазон (12 мг/м<sup>2</sup> 1–4 дни, 17–20). Результативность составила 76% (см. табл. 21), а частота ПН и инфекционных осложнений — 48% и 36% соответственно. В то же время ПН 3–4 ст. не наблюдалось. Наряду с этим выявлено, что уже после 4 циклов VMDT наблюдалась редукция маркеров костной резорбции: С-телопептидов коллагена типа-I (P < 0,05), осте-



окальцина (P=0,02), уменьшение соотношения sRANKL/OPG (P=0,005), макрофагального воспалительного протеина-α (MIP-1α) и остеопонтина, увеличение активности остеобластов.

Особое внимание, на наш взгляд, следует обратить на 3-компонентную комбинацию VRD. Во II фазе клинического исследования эффективность VRD (бортезомиб 1,0 мг/м<sup>2</sup> 1, 4, 8 и 11 дни, леналидомид 15 мг 1–14 дни и дексаметазон 40 мг 1–4 циклы и 20 мг 5–8 циклы в день введения бортезомиба и на следующий день 21-дневного цикла) составила 86% (≥ MR), при этом у 24% больных достигнута CR/nCR и у 67% — ≥ PR. Обращала на себя внимание эквивалентность ОО в группах больных стандартного и высокого риска по системе стадирования ISS и цитогенетическим аберрациям.

В исследованиях II и III фазы была подтверждена чувствительность опухолевых клеток к бортезомибу при повторном его использовании, причем практически сопоставимая с таковой при инициальном назначении бортезомиба. Повторное применение бортезомиба (retreatment) определяется в том случае, когда интервал свободный от лечения бортезомибом не менее 60 дней (Richardson P.G. et al., 2007; Conner Th.M. et al., 2008). Причем предшествующая терапия бортезомибом должна содержать не менее 4 доз препарата. Американской группой исследователей опубликованы результаты ретроспективного анализа повторного применения бортезомиба у 82 больных ММ. Согласно данным анализа, у 6% больных получена VGPR, у 15% — PR. Токсичность явилась причиной отмены бортезомиба в 38% случаях при его первичном применении и в 22% — повторном, при этом основной причиной у 18% и 6% больных (соответственно) была нейропатия.

Нами (С. С. Бессмельцев, К. М. Абдулкадыров и др., 2011) эффективность повторной терапии бортезомибом оценена у 130 больных с рецидивирующими/рефрактерными формами ММ (возраст 38–80 лет, Me — 67 лет). Все больные, вошедшие в исследование, ранее получали бортезомиб либо в монорежиме, либо в комбинированной терапии. При раннем рецидиве использовалась иная комбинация препаратов на основе бортезомиба. Если длительность ответа превышала 1 год (поздний рецидив), то бортезомиб назначался в той же комбинации, которая была эффективна в 1 линии. Больные 1 группы получали VD, 2-й (> 65 лет) — VMP, 3-й — CVD (VD + циклофосфамид 500 мг 1, 8 и 15 дни цикла), 4-й — PAD. В 1, 3 и 4 группах, больным после достижения ОО, проводилось 2 цикла консолидации, а далее назначалась поддерживающая терапия. Во 2 группе больным, после завершения 9 цикла VMP, начиналось поддерживающее лечение. Поддерживающее лечение осуществлялось по одной из следующих программ: 1) 5-недельный цикл — бортезомиб 1,3 мг/м<sup>2</sup> в/в 1, 8, 15 и 22 дни, затем 12 дней перерыв (с 23 по 35 дни); 2) VD каждые 3 месяца. Пациентам старше 75 лет бортезомиб вводился 1 раз в неделю в дозе 1,3 мг/м<sup>2</sup>, в последующем 1,0 мг/м<sup>2</sup>, а доза дексаметазона снижалась до 10 мг. Длительность поддерживающей терапии до 2 лет.

Вначале оценена эффективность повторного назначения бортезомиба среди всех больных. ОО (CR + PR + MR) составил 71%. У 21% больных получена CR/nCR, у 35% — PR (табл. 24). Затем произведена оценка эффективности лечения в группах больных ММ. В 1 группе больных полный ответ зарегистрирован у 19,5%.

Таблица 24.

**Результаты повторного применения бортезомиба при множественной миеломе**

Программы	CR/nCR (%)	PR (%)	MR (%)	SD (%)	PD (%)
В целом (n=130)	21	35	19	17	12
VD (n=46)	19,5	37	9	19,5	15
VMP (n=45)	18	36	18	15	13
CVD (n=21)	19	33,5	19	19	9,5
PAD (n=18)	33,2	33,2	17	11	5,6

Количество полных ремиссий во 2 группе составило 18%, в 3 группе — 19%, в 4-й — 33,2%. Me OS во всех группах не достигнута, однако кривая выживаемости в группе PAD была существенно (p < 0,05) выше. В течение 18 мес наблюдения среди больных 1–3 групп в живых

оставались 93% больных, в 4 группе — 100%. Следует отметить, что у 33% больных 4 группы обнаружен высокий (> 5,5 мг/л) уровень β<sub>2</sub>-м. В течение 2 лет наблюдения 89,8% пожилых пациентов оставались в живых, а среди молодых — 88,6% (p > 0,05). Важно отметить, что

в процессе лечения бортезомибом, наблюдалось улучшение функции почек, вплоть до ее восстановления. Медиана OS больных с А и В подстадиями за время наблюдения не достигнута. Обнаружено, что Me ТТР существенно короче (27,6 мес, p < 0,05) среди пациентов пожилого и старческого возраста (> 65 лет), по сравнению с молодыми пациентами (< 65 лет), у которых Me не достигнута.

Таким образом, показатели ОО при назначении VD, CVD и VMP не имели существенных различий. В то же время, в группе больных, получавших лечение по протоколу PAD, количество CR было выше, что привело к росту OS. Программа PAD имеет очевидные преимущества, что является основанием для ее назначения пациентам молодого возраста, в том числе с фак-

торами неблагоприятного прогноза, с целью возможного проведения им в последующем трансплантации гемопоэтических стволовых клеток.

Помалидомид (ПОМ) — препарат 3 поколения IMiD. Эффективность разных дозовых уровней ПОМ (см. табл. 25) оценивалась не ранее 4 недель терапии. В одном из исследований, у 54% больных обнаружена более, чем 50% редукция парапротеина, а 17% из них достигли CR. Me PFS составила 28 недель, Me OS — 90 недель. Учитывая тот факт, что ежедневное назначение ПОМ сопровождалось миелосупрессией и тромбозами глубоких вен, в другом исследовании помалидомид в тех же дозах назначили через день, что позволило добиться выраженного противоопухолевого эффекта и снизило частоту нежелательных явлений.

Таблица 25

**Эффективность помалидомида по результатам различных исследовательских групп**

Исследователи/год	Фаза	n	Дозы и схемы (каждые 28 дней)	Me числа предшествующих циклов терапии	ОО (> PR)
S.A. Schey et al., 2004	Фаза I	24	ПОМ 1,2,5,10 мг, дни 1–28; 28-дневный цикл (MTD — 2 мг)	3 (1–6)	54%
M.J. Streetly et al., 2008	Фаза I	20	ПОМ 1,2,5,10 мг, через день 1–28; 28-дневный цикл (MTD — 5 мг)	4 (1–7)	50%
P.G. Richardson et al., 2011	Фаза I	38	ПОМ 2,3,4,5 мг, дни 1–21 (MTD — 4 мг); 28-дневный цикл D 40 мг еженедельно	6 (2–17)	25%
X. Leleu et al., 2011	Фаза II	84	ПОМ 4 мг + D 40 мг/нед. дни 1–21; 28-дневный цикл (группа А) ПОМ 4 мг + D 40 мг/нед. дни 1–28; 28-дневный цикл (группа В)	Группа А — 4 Группа В — 4	Группа А — 35% Группа В — 34%
MQ Lacy et al., 2012	Фаза II	35 35	ПОМ 2 мг ПОМ 4 мг + D 40 мг/нед, дни 1–28; 28-дневный цикл	6 6	26% 29%
J.J. Shah et al., 2012	Фаза I	30	ПОМ 4 мг + D 40 мг/нед, дни 1–28; 28-дневный цикл CFZ в нарастающих дозах	6 (1–15)	50%
P.G. Richardson et al., 2012	Фаза I	15	ПОМ 1–4 мг, дни 1–14; 21-дневный цикл D 20 мг/день до и после V, V 1–1,3 мг/м <sup>2</sup> дни 1,4,8,11	2 (1–4)	73%
A. Palumbo et al., 2012	Фаза I	55	ПОМ 1–2,5 мг длительно + P 50 мг + C 50 мг каждый второй день	3 (1–3)	51%
T. Mark et al., 2012	Фаза II	100	ПОМ 4 мг 1–21 дни 28-дневного цикла + Cla 500 мг дважды в день + D 40 мг 1,8,15,22 дни	5 (3–15)	53,6%

**Примечание.** PR — частичный ответ; ПОМ — помалидомид; D — дексаметазон; CFZ — карфилзомиб; V — бортезомиб; P — преднизолон; C — циклофосфамид; Cla — кларитромицин; MTD — максимально переносимая доза.

P.G. Richardson et al. инициировали исследование, в котором определили эффективность ПОМ у больных ММ при двойной рефрактерности. Помалидомид назначался в следующих дозах: 2 мг, 3 мг, 4 мг, 5 мг с 1 по 21 день каждого

28-дневного цикла (см. табл. 25). Для профилактики тромбозов больные получали аспирин 81–100 мг/день. После 4 циклов больным, в случае прогрессии, к лечению добавлен дексаметазон 40 мг/нед. 1, 8, 15 и 22 дни каждого 28-дневного



цикла. Исследование показало, что 28-дневный цикл POM (4 мг/день, дни 1–21 каждого цикла), с или без дексаметазона (40 мг/нед.), обладает хорошей противоопухолевой активностью и вполне удовлетворительно переносится больными с рецидивом/рефрактерностью ММ. 21% больных достигли PR и 4% — CR. ОО среди больных с двойной рефрактерностью составил 29%.

Эффективность помалидомида в различных прогностических группах и при двойной рефрактерности была подтверждена в нескольких исследованиях II и III фазы. В исследовании IFM 2009–02 все больные ранее получали бортезомиб и леналидомид, алкилирующие агенты, АТПСК, антрациклины или талидомид. POM назначался по 4 мг в день с 1 по 21 день (группа А) или с 1 по 28 день (группа В) 28-дневного цикла (см. табл. 25). Дексаметазон давали 40 мг/день 1, 8, 15 и 22 дни каждого цикла. Как выяснилось, эффективность лечения в группах А и В была сходной: ОО (≥ PR) — 35% (CR — 2%, VGPR — 2%) и 34% (CR — 5%, VGPR — 2%), Me PFS — 5,4 и 3,7 мес, Me OS — 14,9 мес и 14,8 мес соответственно. Результаты лечения больных с двойной рефрактерностью не различались: ОО — 31%, PFS — 3,8 мес, OS — 13,8 мес. Неплохие результаты зарегистрированы среди больных с цитогенетическими нарушениями: ОО — 27%, Me PFS — 2,6 мес, Me OS — 5,4 мес у больных с del17p и/или t(4;14) соответственно. В клинике Mayo оценена эффективность комбинации помалидомид/дексаметазон при рефрактерности к леналидомиду и бортезомибу с использованием разных доз POM (2 мг или 4 мг 1–28 дни 28-дневного цикла). Эффективность не различалась, в том числе при двойной рефрактерности (26% и 29%), а PFS — 6,4 и 3,3 мес соответственно. Дополнительным подтверждением эффективности POM (4 мг, дни 1–21), и низких доз дексаметазона (40 мг/нед.) при двойной рефрактерности является исследование ММ-002 (фаза II): ОО — 30%, Me PFS — 3,8 мес, Me OS — 14,4 мес.

На 54 конгрессе американской гематологической ассоциации в 2012 г доложены первые результаты многоцентрового исследования ММ-003 (фаза III), в котором сравнивалась эффективность и переносимость POM+низкие дозы Dex (LoDex) с высокими дозами Dex (HiDex). В одной группе назначен POM + LoDex (группа А, n = 302), в другой — HiDex (группа В, n = 153). Пациенты из группы А получали POM 4 мг с 1 по 21 дни и Dex 40 мг

(20 мг для пациентов > 75 лет) 1, 8, 15 и 22 дни 28-дневного цикла, а пациенты из группы В — Dex 40 мг (20 мг для пациентов > 75 лет) 1–4, 9–12 и 17–20 дни 28-дневного цикла. У 72% больных диагностирована двойная рефрактерность (к бортезомибу и леналидомиду). При Me наблюдения за больными 10 мес, ОО в группе POM + LoDex составил 31%, а HiDex — 10% (P < 0,001), в том числе VGPR — 6% и 1%, а sCR/CR — 1% и 0%. ОО при двойной рефрактерности составил 28% (≥ PR). Частота нежелательных явлений в группах больных была сходной.

В настоящее время начаты исследования по оценке эффективности помалидомида в комбинации с циклофосфамидом, кларитромицином, бортезомибом, карфилзомибом (см. табл. 25). Перспективно, по-видимому, использование помалидомида в комбинации с бортезомибом. В I фазе одного из клинических исследований помалидомид назначался в нарастающих дозировках от 1 до 4 мг в день (1–14 дни), бортезомиб в дозе 1,0–1,3 мг/м<sup>2</sup> (1, 4, 8 и 11 дни, 1–8 циклы; 1 и 8 дни с 9 цикла), дексаметазон 20 мг или 10 мг для больных ≤ 75 или > 75 лет соответственно 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11 и 12 дни, 1–8 циклы; 1 и 2, 8 и 9 дни с 9 цикла). Объективный ответ зарегистрирован уже после 1 цикла лечения. Данное сочетание оказалось эффективным при высоком цитогенетическом риске.

Карфилзомиб продемонстрировал высокую противоопухолевую активность при рецидивировавших/рефрактерных формах ММ. В I фазе исследования больным с рецидивом и рефрактерностью к бортезомибу и иммуномодуляторам карфилзомиб назначался в дозах от 15 до 27 мг/м<sup>2</sup> 1, 2, 8, 9, 15 и 16 дни 28-дневного цикла. Эффективность составила 17%. В исследовании 003-A0 карфилзомиб назначался по 20 мг/м<sup>2</sup> в/в 1, 2, 8, 9, 15 и 16 дни каждого 28-дневного цикла (до 12 циклов). Эффективность карфилзомиба среди больных, получавших ранее бортезомиб, как показано в таблице 26, составила 18%. В многоцентровое исследование фазы II (PX-171-003-A1) были включены 266 больных ММ в продвинутых стадиях с прогрессией и рефрактерностью к предшествующей терапии. Больные ранее получили не менее 2 линий терапии, включающей бортезомиб, талидомид и леналидомид. ОО составил 24% (≥ PR) и у 34% — ≥ MR. Среди больных ММ с двойной рефрактерностью ОО — 15%, а Me OS — 11,9 мес. Тяжесть нежелательных явлений была управляемой.

Таблица 26.

Эффективность карфилзомиба, маризомиба и MLN9708 при рецидивирующих/рефрактерных формах множественной миеломы

Исследование	Режим терапии	n	ОО, %	Отдаленные результаты
PX-171-004 фаза II	Cfz 20	59 btz-naive	ОО: 42 ≥ VGPR: 17	DOR: 13,1 мес TTP: 8,3 мес PFS: 8,2 мес
	Cfz 20/27	70 btz-naive	ОО: 52 ≥ VGPR: 28	DOR: не достигнута TTP: не достигнута PFS: не достигнута
	Cfz 20	35 btz-treated	ОО: 18 ≥ VGPR: 6	DOR: 9,0 мес TTP: 5,3 мес
PX-171-003-A0 фаза II	Cfz 20	46	ОО: 18 ≥ MR: 25 SD: 41	DOR: 7,4 мес TTP: 6,2 мес
PX-171-003-A1 фаза II	Cfz 20/27	266	ОО: 24 ≥ MR: 36 ≥ VGPR: 5	DOR: 7,4 мес
Фаза Ib	CfzRd	32	ОО: 55 ≥ VGPR: 30	Не оценивались
Фаза Ib/II (PX-171-006)	CfzRd	52	ОО: 78 PR: 38 VGPR: 22 CR/sCR: 18%	Не оценивались
Фаза I	Маризомиб* ± dex	34	Доза 0,4–0,6 мг/м <sup>2</sup> ; ОО: 20	Не оценивались
Фаза I	MLN9708 BIW†	56	ОО: 13 ≥ MR: 15 CR: 2	DOR: достигла 16 мес
Фаза I	MLN9708 QW‡	28	1 PR из 16 оцененных больных	DOR: 3,7 мес+

**Примечание.** dex — дексаметазон; Cfz — карфилзомиб; btz-treated — ранее не получавшие бортезомиб; BIW — дважды в неделю; ОО — объективный ответ; MR — минимальный ответ; DOR — продолжительность ответа; QW — один раз в неделю; len — леналидомид; btz-naive — не получавшие ранее бортезомиб; btz-treated — получавшие ранее бортезомиб.

- \* Маризомиб в дозе от 0,075 до 0,6 мг/м<sup>2</sup> в/в, дни 1, 4, 8 и 11 21-дневного цикла.
- † MLN9708 в дозе от 0,24 до 2,33 мг/м<sup>2</sup>, дни 1, 4, 8 и 11 21-дневного цикла.
- ‡ MLN9708 в дозе от 0,24 до 3,95 мг/м<sup>2</sup>, дни 1, 8 и 15 21-дневного цикла.

Во II фазе исследования оценена и эффективность карфилзомиба у больных ММ с нарушением функции почек, в том числе находящихся на гемодиализе. Доза карфилзомиба в 1 цикле была 15 мг/м<sup>2</sup>, если она хорошо переносилась, то во 2 цикле — 20 мг/м<sup>2</sup>, и с 3 цикла — 27 мг/м<sup>2</sup>. В исследование вошли больные с различным состоянием функции почек. Установлено, что клиренс карфилзомиба не зависел от функционального состояния почек. Нежелательные явления 3–4 ст. в группах больные, в том числе находящиеся на гемодиализе, были сходными и включали анемию, тромбоцитопению, лимфопению и слабость.

Дальнейшие исследования показали, что карфилзомиб можно использовать в комбинации с другими препаратами, в частности с леналидомидом и дексаметазоном. Было инициировано исследование фазы Ib по оценке эффективности схемы CfzRd (карфилзомиб в дозах от 15

до 27 мг/м<sup>2</sup>, леналидомид от 10 до 25 мг и низкие дозы дексаметазона — 40 мг в неделю) у больных ММ с рецидивом/рефрактерностью. Эффективность протокола CfzRd, как видно из таблицы 26, составила 55%. В исследовании PX-171-006 также назначались 28-дневные циклы лечения, включающие карфилзомиб 20 мг/м<sup>2</sup> 1–2 дни в 1 цикле, а затем — 27 мг/м<sup>2</sup> 1, 2, 8, 9, 15 и 16 дни, леналидомид по 25 мг 1–21 дни и дексаметазон 40 мг 1, 8, 15, 22. Схема CfzRd использовалась при рефрактерных/рецидивирующих формах ММ в течение 2 лет. Лишь 11,5% больных имели серьезные нежелательные явления. ОО составил 78% (CR/sCR — 18%, VGPR — 22%, PR — 38%, MR — 2%, SD — 8%).

Маризомиб — новый ингибитор протеасомы, который подавляет активность всех трех единиц протеасомы (каспазо-, трипсино- и химотрипсино-подобных субъединиц). Эффективность и переносимость маризомиба при рефрактер-

ных/рецидивирующих форм ММ установлена в 2 параллельных исследованиях I фазы (см. табл. 26). Препарат назначался в нарастающих дозах от 0,075 до 0,6 мг/м<sup>2</sup> в/в, дни 1, 4, 8 и 11 21-дневного цикла. Среди 34 больных, вошедших в исследования, 88% ранее лечились бортезомибом и 71% были к нему рефрактерны. Максимально переносимые дозы маризомиба составили 0,4 мг/м<sup>2</sup> (вводился в течение 60 мин) и 0,5 мг/м<sup>2</sup> (вводился в течение 120 мин). Наиболее частыми нежелательными явлениями были усталость, гастроинтестинальные проявления, головокружение и головная боль. Среди 15 больных, получавших маризомиб в дозах 0,4–0,6 мг/м<sup>2</sup>, у 3 получена PR.

Еще один ингибитор протесомы — MLN9708, который характеризуется улучшенной фармакокинетикой, фармакодинамикой и более выраженной противоопухолевой активностью по сравнению с бортезомибом. По результатам исследования I фазы MLN9708 обладал вполне удовлетворительной переносимостью и антимиеломной активностью (см. табл. 26). Препарат назначался внутрь 2 раза в неделю. Максимально переносимая доза составила 2,0 мг/м<sup>2</sup>. Среди нежелательных явлений ≤ 3 ст. обращали на себя внимание тромбоцитопения, нейтропения,

слабость и кожная сыпь. В другом исследовании I фазы MLN9708 давали в дозе от 0,24 до 3,95 мг/м<sup>2</sup> 1, 8 и 15 дни 21-дневного цикла. Максимально переносимая доза не была достигнута, при дозе 3,95 мг/м<sup>2</sup> токсичности не выявлено. Среди 16 больных, доступных для анализа, у 1 получена PR и у 5 — SD длительность до 10 мес.

Перифосин оказывает точечное воздействие на клеточные мембраны и косвенно влияет на фосфатидилинозитол-3-киназы/Akt путь, который является важным регулятором выживаемости и роста клеток при ММ. В I фазу исследования было включено 32 тяжело предлеченных пациента с ММ. Всем пациентам назначен перифосин (50 или 100 мг/день в течение 28 дней) в комбинации с леналидомидом (15 или 25 мг 1–21 дни цикла) и дексаметазоном (20 мг 1–4, 9–12 и 17–20 дни цикла первые 4 цикла; затем 1–4 дни). ОО составил 50%, а Me TTP среди пациентов, достигших ≥ PR — 31 неделя. Во II фазу исследования вошли 64 пациента с ММ (рецидив/рефрактерность. Перифосин назначался по 150 мг/день; 21-дневный цикл). Более обнадеживающие результаты получены при использовании перифосина в комбинации с бортезомибом и дексаметазоном. Как видно из таблицы 27, ОО составил 38% (CR/PR — 20%), а OS — 22,5 мес.

Таблица 27.

**Эффективность новых лекарственных препаратов, целенаправленно воздействующих на различные клеточные процессы, при рецидивирующих/рефрактерных формах ММ**

Препараты	Авторы / год	Режим дозирования	ОО, %	Показатели выживаемости	Нежелательные явления
Перифосин (Perifosine)	P. Richardson et al., 2009	21-дн. цикл PER 50 мг еж-вно, BTZ 1,3 мг/м <sup>2</sup> , дни 1, 4, 8, 11, DEX 20 мг, день до и день после BTZ	ОО ≥ PR — 38 CR/PR — 20	TTP — 6,4 мес OS — 22,5 мес	3–4 ст. тромбоцитопения; нейтропения; анемия; гипонатриемия; диарея (≥ 5% каждый)
Танеспимицин (Tanespimycin)	P. Richardson et al., 2009	21-дн. цикл TSP 100–340 мг/м <sup>2</sup> , дни 1, 4, 8, 11, BTZ 0,7–1,3 мг/м <sup>2</sup> , дни 1, 4, 8, 11	ОО ≥ MR: BTZ-naive (n = 21) — 48 BTZ-pretreated (n = 23) — 22 BTZ-refractory (n = 23) — 13	DOR — 12 мес	3–4 ст. тромбоцитопения — 25; нейтропения — 3
	A. Z. Badros et al., 2009	21-дн. цикла, TSP 50–340 мг/м <sup>2</sup> , дни 1, 4, 8, 11, BTZ 1,3 мг/м <sup>2</sup> , дни 1, 4, 8, 11	VGPR/PR/MR — 14	Не оценивалась	3–4 ст. тромбоцитопения — 27; нейтропения — 18; ПН — 5
Панобинос-тат (Panobinos-tat)	J.R. Berenson et al., 2009	28-дн. цикл PAN 20 мг, дни 1, 3, 5, 8, 10, MLP 0,05 мг/кг, дни 1, 3, 5	CR/PR — 33	Не оценивалась	3–4 ст. нейтропения, тромбоцитопения
	San Miguel, 2009	21-дн. цикл PAN 10–30 мг 3 в неделю, BTZ 1,3 мг/м <sup>2</sup> , дни 1, 4, 8, 11	CR/PR — 50	Не оценивалась	3–4 ст. тромбоцитопения; нейтропения; анемия; пневмония; слабость

Препараты	Авторы / год	Режим дозирования	ОО, %	Показатели выживаемости	Нежелательные явления
Панобинос-тат (Panobinos-tat)	M. Alsina et al., 2012	Панобинос-тат 20 мг TIW, бортезомиб 1,3 мг/м <sup>2</sup> , дни 1, 4, 8, 11, DEX 20 мг, дни 1–2, 4–5, 8–9, 11–12 (21-дн. цикл)	ОО — 31%	Не оценивалась	
Ромидепсин (Romidepsin)	S.J. Harrison et al., 2008	28-дн. цикл RMD 8–14 мг/м <sup>2</sup> , дни 1, 8, 15, BTZ 1,3 мг/м <sup>2</sup> , дни 1, 4, 8, 11, DEX 20 мг, дни 1, 2, 4, 5, 8, 11, 12	CR/nCR/VGPR/PR — 67	Не оценивалась	Максимально переносимая доза 10 мг/м <sup>2</sup>
Вориностат (Vorinostat)	S. Jagannath et al., 2009	28-дн. цикл VOR 200 мг BID; или 400 мг, дни 1–14, BTZ 0,7 или 0,9 мг/м <sup>2</sup> , дни 4, 8, 11, 15; или 0,9–1,3 мг/м <sup>2</sup> , дни 1, 4, 8, 11, DEX 20 мг, дни 1–4, 9–12, 28-d cycles	PR/MR — 78	TTP — 9,8 мес	3–4 ст.: нейтропения; диарея, тошнота и слабость (все степени)
	D. Siegel et al., 2009	VOR 300–400 мг, дни 1–7, 15–21, LEN 10–25 мг, дни 1–21, DEX 40 мг, дни 1, 8, 15, 22, 28-дн. цикл	CR/nCR/VGPR/PR — 64	Не оценивалась	3 ст. диарея у 1 пациента при дозе VOR 400 мг
	P.M. Voorhees et al., 2009	VOR 200–400 мг, дни 4–11, BTZ 1,3 мг/м <sup>2</sup> , дни 1, 4, 8, 11, PLD 30 мг/м <sup>2</sup> , 4-й день	CR/VGPR/PR — 86	Не оценивалась	3–4 ст. — сенсорная нейропатия, нейтропения, лимфопения, тромбоцитопения
	D. Siegel et al., 2011	Вориностат 400 мг, дни 1–14, BTZ 1,3 мг/м <sup>2</sup> , дни 1, 4, 8, 11 (21-дн. цикл)	ОО — 17%		
ARRY-520	J.J. Shah et al., 2012	ARRY-520 1,5 мг/м <sup>2</sup> , дни 1–2, DEX 40 мг/нед., G-CSF, дни 3–7 (14-дн. цикл)	ОО — 22%		-

**Примечание.** BID — дважды в день; BTZ — бортезомиб; CFZ — карфилзомиб; DEX — дексаметазон; DLT — дозолимитирующая токсичность; DOR — продолжительность ответа; LEN — леналидомид; MLP — мелфалан; MR — минимальный ответ; MTD — максимально переносимая доза; nCR — близкий к полному ответ; NPI — NPI-0052; NR — нет сообщений; ОО — общий ответ; PAN — панобинос-тат; PER — перифосин; PD — прогрессия болезни; PLD — пегилированный липосомальный доксорубин; POM — помалидомид; PR — частичный ответ; BTZ-naive — не получавшие ранее бортезомиб; BTZ-pretreated — получавшие ранее бортезомиб; BTZ-refractory — рефрактерные к бортезомибу; RMD — ромидепсин; SD — стабилизация болезни; TEE — тромбоэмболические эпизоды; TSP — танеспимицин; TTP — время до прогрессирования; VGPR — очень хороший частичный ответ; VOR — вориностат.

Панобинос-тат — оральные ингибиторы HDAC (histone deacetylase inhibitors). Во II фазе исследования панобинос-тат использовался в монорежиме. Как показано в таблице 27, более значимые результаты лечения больных ММ выявлены при применении панобинос-тата в комбинации с бортезомибом и дексаметазоном (8 циклов). Согласно результатам, ОО составил 34,5%, Me времени до получения ответа — 1,4 мес, Me продолжительности ответа — 6 мес, а Me PFS — 5,4 мес. Побочные эффекты 3–4 ст. включали тромбоцитопению, слабость и диарею.

Синергизм панобинос-тата и бортезомиба был оценен в крупном исследовании II фазы (PANORAMA 2). Назначен 21-дневный цикл лечения, содержащий панобинос-тат в комбинации с бортезомибом и дексаметазоном (8 циклов). Согласно результатам, ОО составил 34,5%, Me времени до получения ответа — 1,4 мес, Me продолжительности ответа — 6 мес, а Me PFS — 5,4 мес. Побочные эффекты 3–4 ст. включали тромбоцитопению, слабость и диарею.



Ромидепсин также является ингибитором HDAC. По результатам I фазы исследования, максимально переносимая доза ромидепсина при рефрактерных формах ММ, составила 10 мг/м<sup>2</sup>. Эффективность ромидепсина в комбинации с бортезомибом оказалась чрезвычайно высокой (71%). Причем не было ни одного случая тяжелой гематологической токсичности. В I/II фазе исследования ромидепсин (8 или 10 мг/м<sup>2</sup> один раз в неделю) применен в комбинации с бортезомибом и дексаметазоном. У 67% больных получены отчетливые положительные результаты.

Еще один оральный ингибитор HDAC — Вориностат продемонстрировал высокую противоопухолевую активность при максимальной переносимой дозе 400 мг в день (с 4 по 11 дни) в комбинации с бортезомибом (стандартный режим) у тяжело предлеченных больных ММ (100% ранее получали талидомид; 83% — бортезомиб). У 55% наблюдалась ≥ PR (см. табл. 27). Вероятно, более перспективна комбинация вориностата с PLD, что установлено в другом исследовании I фазы. Вориностат назначался по 200–400 мг с 4 по 11 дни, PLD — 30 мг/м<sup>2</sup> на 4 день цикла и бортезомиб 1,3 мг/м<sup>2</sup> 1, 4, 8 и 11 дни 21-дневного цикла. У 6 из 7 больных, вошедших в исследование, обнаружен отчетливый эффект (1 — CR, 1 — VGPR, 4 — PR). В многоцентровое исследование II фазы VANTAGE 095 было включено 143 пациента с ММ, рефрактерных к бортезомибу и 87% — к иммуномодуляторам. После 4 циклов терапии у 17% больных выявлен отчетливый положительный ответ (см. табл. 27). Ме длительности ОО составила 6,3 мес, Ме PFS — 3,1 мес, Ме OS — 11,2 мес.

Недавно разработан препарат **ARRY-520**, который является ингибитором KSP (белок веретена кинезина). Во II фазе исследования ARRY-520 был применен в монорежиме (группа 1) и в комбинации с низкими дозами дексаметазона (группа 2). Через 3,9 мес от начала терапии ОО составил 22%, с Ме продолжительности 5,4 мес. Среди больных 1 группы 53% были рефрактерны с бортезомибу и 75% — к леналидомиду. На фоне терапии ARRY-520 с низкими дозами дексаметазона у 16% больных наблюдался отчетливый ответ (16% — ≥ PR). Эти результаты позволяют надеяться, что ARRY-520 в комбинации с новыми препаратами будет достаточно эффективным при двойной рефрактерности.

Как показали исследования, бендамустин может использоваться у больных с рецидивом/рефрактерностью ММ. Эффективность бендамустина в монорежиме колеблется от 36 до 55%.

В I фазе клинического исследования 28 больным с рецидивом/рефрактерностью ММ (14% ранее получали бортезомиб, 7% — талидомид) были назначены 28-дневные циклы, содержащие бендамустин (60 мг/м<sup>2</sup> 1, 8 и 15 дни), преднизолон (100 мг 1, 8, 15 и 22 дни) и талидомид (50, 100 или 200 мг, 1–28 дни). ОО составил 86% (CR + PR), Ме продолжительности ответа — 11 мес, а Ме OS — 19 мес. В одном из небольших исследований 7 пациентам с рецидивом/рефрактерностью ММ, достигшим < MR после одного 21-дневного цикла бортезомиб (1,3 мг/м<sup>2</sup> 1, 4, 8 и 11 дни) — дексаметазон (40 мг 1, 4, 8 и 11 дни), был добавлен бендамустин (50–100 мг/м<sup>2</sup>, 1 и 8 дни цикла). Полученные результаты, безусловно, обнадеживают: ОО — 86% (57% PR; 29% MR).

Новое направление в лечении ММ связано с использованием ингибиторов протеина теплового шока. Внутриклеточные белки теплового шока экспрессируются в опухолевых клетках и необходимы для выживания этих клеток. Установлено, что белки теплового шока (HSP27, HSP90) могут использоваться в качестве молекулярных мишеней для противоопухолевой терапии. Танеспимицин является ингибитором HSP90. Препарат проявил высокую активность в комбинации с бортезомибом при ММ (см. табл. 27). В I/II фазе клинического исследования 72 больным ММ с двойной рефрактерностью танеспимицин (340 мг/м<sup>2</sup> в/в 1, 4, 8 и 11 дни каждого 21-дневного цикла) назначен в комбинации с бортезомибом (0,7–1,3 мг/м<sup>2</sup> в/в 1, 4, 8 и 11 дни). ОО (≥ MR) установлен у 48% бортезомиб-наивных больных, 22% — бортезомиб-предлеченных и 13% — бортезомиб-рефрактерных больных.

Множественная миелома представляет собой заболевание, в лечении которой могут успешно использоваться моноклональные антитела против антигенов на поверхности миеломных клеток (CD40, HM 1.24, IGF-1R, CD56, CS1, CD138, CD74, IL-6R, CD38, TRAIL-R1) или ростовых факторов и клеток стромального микроокружения (IL-6, RANKL, DKK1, VEGF, BAFF). В доклинических исследованиях выявлена противоопухолевая активность гуманизованного антитела к CD38 — даратумумаба (HuMax-CD38). В I/II фазе даратумумаб назначался больным с рецидивом/рефрактерностью в дозах 4 мг/кг, 8 мг/кг, 16 мг/кг. Предварительные данные оценены у 15 из 37 (47%) тяжело предлеченных больных: PR — 13%, MR — 19%, SD — 16%. Элотузумаб (HuLuc63) — гумани-

зированное моноклональное IgG1 антитело, направленное против CS1. Обнаружен выраженный лизис CD138+опухолевых клеток, полученных от больных с рефрактерной миеломой, под воздействием элотузумаба. В I фазу исследования вошло 28 больных с рецидивом/рефрактерностью ММ. Больным назначен 21-дневный цикл, включающий элотузумаб (2,5–20 мг/кг с 1 по 11 дни) и бортезомиб (1,3 мг/м<sup>2</sup> 1, 4, 8 и 11 дни). Согласно опубликованным результатам, ОО (≥ MR) составил 60% (40% ≥ PR). У 29 больных элотузумаб назначался по 5–20 мг/кг (ежедневно в течение первых двух 28-дневных циклов, затем каждую вторую неделю) в комбинации с леналидомидом (25 мг 1–21 дни). ОО составил 82% (18% VGPR; 64% PR). У пациентов, принимавших препарат в дозе 10 мг/кг, ОО равнялся 92% (CR/sCR — 14% VGPR — 39%), Ме выживаемости без прогрессирования составила 14 мес., Ме OS — 14,3 мес. Эффективность химерического IgG1k анти-IL-6 антитела силтук-

симаб оценена при назначении его как в монорежиме, так и в комбинированной терапии. В I фазе исследования, включившей 15 больных, PR удалось достичь у 3 больных, а еще у 2-х — длительную стабилизацию. Во II фазе силтуксимаб использовался в комбинации с бортезомибом. ОО составил 57% с Ме времени до прогрессии 8,7 мес.

Таким образом, накапливаются и научно обосновываются данные позволяющие рассматривать ММ в более перспективном плане. Разработаны и уже начинают использоваться в лечении этой категории больных различные препараты, обладающие таргетным воздействием на опухолевые клетки. Выбор программы лечения рецидивирующих/рефрактерных форм ММ зависит от эффективности предшествующей терапии, качества ответа на нее, длительности ремиссии, состояния и возраста пациента, сопутствующей патологии, возможной перекрестной резистентности.

Салогуб Г. Н.

Федеральный медицинский исследовательский центр им. В. А. Алмазова

### ОСЛОЖНЕНИЯ МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМЫ И МЕТОДЫ ИХ КОРРЕКЦИИ (Лекция)

Осложнения, часто ассоциированные с ММ, включают неврологические и гематологические нарушения, инфекции, нарушение функции почек и поражение костей. Кроме того, на фоне проводимой противоопухолевой терапии они могут нарастать, а также к ним могут присоединяться осложнения, обусловленные побочными эффектами лекарственных препаратов. Все это надо уметь не только распознать вовремя, но и своевременно лечить, а в некоторых случаях предугадывать их развитие, а значит проводить грамотную профилактику. Наиболее частыми осложнениями ММ являются анемия, нарушение функции почек, полинейропатия и инфекционные осложнения, которые отмечаются в дебюте заболевания и становятся более выраженными, а часто жизнеугрожающими на фоне проводимого лечения.

В исследовании, опубликованном в 2013 году и проанализировавшем смертность, вызванную побочными эффектами у 1435 пациентов с ММ старше 65 лет, получавших лечение по программам MP, MPT, VMP, VTP/VMPT (Bingham et al., 2013) было показано, что из 513 умерших

пациентов (36%) от прогрессии заболевания погибли 76%, а от осложнений заболевания и проводимой терапии — 26%. Из них наиболее частой причиной были инфекционные осложнения и сердечно-сосудистые причины (по 33%), венозные тромбозы и вторые новообразования (по 8,6%).

1. Анемический синдром при ММ является частым клиническим проявлением заболевания и может быть первым поводом для обращения к врачу. В одном из ретроспективных исследований с оценкой более тысячи пациентов с ММ было показано, что около 73% пациентов страдают анемией в момент диагностики заболевания со снижением уровня гемоглобина менее 120 г/л и более 95% пациентов страдают от анемии в различной степени в период всей болезни. Чаше анемия носит среднюю тяжесть (80–100 г/л), однако у 10% пациентов концентрация гемоглобина снижается менее 80 г/л, что сопровождается значительным снижением качества жизни, осложняет проведение специфической терапии и является независимым предиктором продолжительности жизни. Анемия обычно но-

сит нормохромный нормоцитарный характер, гипопролиферативная (ретикулоцитарный индекс < 2,5%). При исследовании метаболизма железа отмечаются нормальные или сниженные уровни железа сыворотки и повышенный уровень ферритина. При исследовании костного мозга отмечается увеличение гемосидерин-нагруженных макрофагов с нормальными или повышенными запасами железа, что указывает на нарушение мобилизации и высвобождения железа. Почти все пациенты с поражением почек и почечной недостаточностью и 25% пациентов с нормальным уровнем креатинина имеют аномально низкий уровень сывороточного эритропоэтина (Musto 1998) или недостаточное его увеличение к уровню гемоглобина (Beguin et al. 1992). В основе развития анемического синдрома могут лежать несколько механизмов. С одной стороны — это инфильтрация костного мозга неопластическими плазматическими клетками, что теоретически может привести к снижению функциональной активности эритропоэза. Кроме того, возможно снижение жизни предшественников эритроцитов, имеются сообщения о том, что плазматические клетки за счет повышенной экспрессии на своей поверхности Fas лиганда могут вызывать апоптоз эритроидных предшественников в костном мозге (Vander et al., 2013). Повышение объема циркулирующей крови на фоне гиперпротеинемии приводит к дилуционной анемии (Singh et al., 1993). Большинство пациентов страдают так называемой анемией хронического заболевания, которая развивается в результате нарушения реутилизации железа и опосредуется провоспалительными цитокинами (ИЛ-1, ФНО $\alpha$ , интерферон- $\gamma$ ), которые супрессируют как синтез эритропоэтина (Faquinet et al., 1992), так и пролиферацию эритроидных предшественников (Balkwill et al., 1987; Denz et al., 1990), а также приводят к увеличению синтеза гепатоцитами белка острой фазы гепсидина, который снижает всасывание железа в тонкой кишке и высвобождение железа из запасов. Синтез гепсидина опосредуется ИЛ-6, который, как хорошо известно, является основным фактором роста плазматических клеток при ММ.

Лечение анемии у пациентов с ММ ставит своей целью повышение уровня гемоглобина, уменьшение зависимости от переливаний эритроцитарной массы и улучшение качества жизни, что определяет проведение химиотерапевтического лечения. Безусловно, основным патогенетическим подходом является проведение специфической терапии. Переливание

эритроцитарной массы может использоваться в случае хронической симптоматической анемии, острой кровопотери (гемоглобин ниже 80/90 г/л) и определено в методических рекомендациях Европейской организации исследования и лечения рака (EORTC) только в качестве «экстренной» терапии для нуждающихся (короткая продолжительность лечения для пациентов с уровнем гемоглобина <90 г/л)

(Bokemeyer et al., 2007; Aapro, Link, 2008). Не следует забывать, что переливание эритроцитарной массы носит непродолжительный эффект, не влияет на патологический процесс развития анемии и может сопровождаться крайне серьезными побочными эффектами (Pronzato, 2006). В настоящее время широкое использование получили эритропоэз-стимулирующие агенты (ЭСА). Первые результаты эффективности терапии ЭСА были опубликованы в 1990 году (Ludwig et al., 1990), ответ на ЭСА в виде увеличения уровня гемоглобина на 20 г/л был получен у 85% пациентов. Эти результаты были впоследствии подтверждены в многочисленных исследованиях с уровнем ответа 60–75% у больных с впервые выявленной ММ при применении эритропоэтина  $\alpha$ , эритропоэтина  $\beta$  и дарбепоэтина (Dammacco et al., 2001, Cazzola et al., 2003, Hedenus et al., 2003). Существуют рекомендации по лечению ЭСА ASCO/ASH (Rizzo et al. 2008), EORTC (Bokemeyer et al. 2007; Aapro and Link 2008), ESMO (Greil et al. 2008) и других групп. Терапия ЭСА ограничена только пациентами, получающими химиотерапевтическое лечение (FDA и EMEA рекомендации). Лечение следует начинать при уровне гемоглобина <100 г/л, а при выраженных симптомах < 110 г/л до целевого уровня 120 г/л. Эритропоэтин -альфа или бета применяется в дозе 10,000 Ед 2 раза в неделю или 30,000–40,000 Ед 1 раз в неделю, а дарбепоэтин 150 мг еженедельно или 500 мг 1 раз в 3 недели. (Gabilove et al. 2001). При доказанном дефиците железа показано введение препаратов железа внутривенно, что позволяет снизить потребность в ЭСА у 30–70% больных.

## 2. Поражение почек

Поражение почек выявляется у 20–50% больных к моменту диагностики ММ и включает различные почечные заболевания (Ganeval et al., 1992, Defronzo et al., 1975, Sullivan et al., 2913), табл. 1. Для больных ММ с протеинурией Бенс-Джонса или миеломой IgD характерна более высокая частота развития ПН. Несмотря на не-

большую распространенность ММ, почти половина страдающих терминальной ПН, связанной с опухолевыми заболеваниями — это больные

ММ (Humphreys et al., 2004), ПН является второй причиной смерти больных ММ (Dimopoulos et al., 2010).

Таблица 1.

### Причины поражения почек при ММ

ПРИЧИНЫ	ПАТОГЕНЕЗ
Цилиндровая нефропатия	Внутриканальцевая преципитация легких цепей (ЛЦ) и белка Тамма-Хорсфалла
AL-амилоидоз	Отложение амилоидных фибрилл, составленных из фрагментов ЛЦ (положительные при окраске конго красным)
БДЛЦ	Нодулярный гломерулосклероз с гранулярными депозитами (отрицательные при окраске конго красным) ЛЦ вдоль базальной мембраны
Синдром Фанкони и другие тубулярные дисфункции	Канальцевая токсичность ЛЦ за счет внутрилизосомного накопления моноклональных ЛЦ, которые агрегируют в кристаллы
Криоглобулинемический гломерулонефрит	Описываются приблизительно у 20% больных ММ в момент диагностики, тип I криоглобулинов состоит из моноклональной популяции иммуноглобулинов, главным образом IgG и иногда IgM или IgA
Гломерулонефрит с организованными микротубулярными депозитами моноклональных иммуноглобулинов	Необычная форма организованных отложений моноклональных иммуноглобулинов, редко встречается при миеломе
Пролиферативный гломерулонефрит с депозитами моноклональных Ig	Гломерулярное отложение моноклонального IgG, встречается крайне редко
Сосудистые поражения	Отложения ЛЦ обычно в стенке артериол и артериях малого и среднего калибра
Плазмоклеточная инфильтрация почек	Частая находка на аутопсии, редкая причина почечной дисфункции
Гиперкальциемическая нефропатия	Гиперкальциемия, вызванная костной резорбцией под влиянием остеокластактивирующих факторов
Мочекислая нефропатия	Почечная канальцевая преципитация мочевой кислоты как следствие лизиса опухоли
Обструктивная нефропатия	Вторична к различным причинам
Синдром гипервязкости	Встречается редко
Радиоконтрастная нефропатия	Взаимодействие между ЛЦ и радиоконтрастными агентами

Наиболее частой формой патологии почек, ассоциированной с ММ, является цилиндровая нефропатия (cast-nephropathy), выявляемая у 30% пациентов с ММ (Dimopoulos et al., 2010) и часто рассматривается как «миеломная почка». В основе поражения почек при цилиндровой нефропатии лежит образование цилиндров, состоящих из моноклональных легких цепей (ЛЦ) и белка Тамма — Хорсфалла, или уромодулина с последующей обструкцией канальцев и толстой части восходящей петли Генле (Huang et al., 2009, Blade and Rosinol., 2007). Это приводит к канальцевой атрофии и тубулоинтерстициальному фиброзу (Herrera., 2004, Cohen et al., 1998).

Присутствие ЛЦ в моче (протеинурия Бенс-Джонса) может быть обусловлено повышенной продукцией ЛЦ, увеличенной фильтрацией или увеличенной проксимальной канальцевой реабсорбцией. В зависимости от типа моноклонального иммуноглобулина и ассоциированной с ним продукцией ЛЦ миеломными клетками может возникать поражение преимущественно проксимальных канальцев, дистальных канальцев или клубочков. Последние могут быть результатом токсического действия ЛЦ на клетки канальцев (Sanders et al., 1991, Vivaldi et al., 1994, Ledingham et al., 1990). При поражении по-

чек у больных ММ отмечается значительная вариабельность в уровне экскреции ЛЦ (Messiaen et al., 2000, Solomon et al., 1991). У некоторых больных даже небольшой уровень протеинурии ЛЦ может приводить к тяжелой нефропатии, в то время как у других протеинурия ЛЦ может достигать 8–9 г в сутки и более, вызывая при этом минимальную почечную дисфункцию или вообще не вызывая таковой.

Клинически миеломная нефропатия проявляется протеинурией и постепенно развивающейся недостаточностью концентрационной, а затем и азотовыделительной функций почек. При этом отсутствуют классические признаки нефротического синдрома — отеки, гипопропротеинемия, гиперлипидемия, ретинопатия. У некоторых больных ММ заболевание впервые проявляется острой олигоурической почечной недостаточностью (ОПН), часто ассоциированной со значительной дегидратацией и с массивными отложениями цилиндров как в дистальных, так и в проксимальных канальцах почек (Defronzo et al., 1995). Часто ОПН наблюдается при введении рентгеноконтрастных препаратов (внутривенная урография, холецистография, коронарография, магнитно-резонансная томография в ангиографическом режиме и пр.) (Lasser et al., 1966).



Следующей причиной поражения почек при ММ является **AL-амилоидоз**. Субстратом амилоида являются амилоидогенные ЛЦ иммуноглобулинов или их фрагменты (в 3 раза чаще цепи  $\lambda$ , особенно  $\lambda$  подгруппы VI,  $\lambda/\kappa = 3:1$ ). Клиническая картина AL-амилоидоза многообразна. Почки вовлекаются в 60–74% случаев (Sezer et al., 2000), что проявляется массивной протеинурией, которая примерно в 1/3 случаев приводит к развитию нефротического синдрома. ПН в дебюте амилоидного поражения почек наблюдается у 20% больных ММ (Merlini et al., 2003), у 5–10% больных наблюдается хроническая ПН (ХПН) без протеинурии, приводя к развитию конечной стадия болезни почек более чем у 20% больных ММ в течение 13–14 мес. от момента диагностики. Подавляющее большинство больных до биопсии имеют нормальные размеры почек при радиологической оценке (сцинтиграфия почек, компьютерная томография, магнитно-резонансная томография).

Болезнь депозитов моноклональных иммуноглобулинов представляет собой редкое неамилоидное поражение почек. Отложение моноклональных иммуноглобулинов может быть классифицировано на 3 категории: БДЛЦ, болезнь депозитов легких и тяжелых цепей и болезнь депозитов тяжелых цепей (БДТЦ). У большинства больных с БДЛЦ обнаруживаются к-цепь (ЛЦ к I и к IV) и депозиты, преимущественно локализованные на базальной мембране клубочков почек (Obici et al., 2005, Vukoban et al., 1999). БДЛЦ ассоциируется с ММ примерно в 65% случаев и приводит к быстрому и тяжело нарушению функции почек. Характерна значительная потеря белка с мочой, достигающая 3,5 г в сутки у 40% больных (Pozzi et al., 2003). Описано экстракренальное отложение депозитов ЛЦ у больных при БДЛЦ в сердце (21%), печени (19%) и периферической нервной системе (8%). Диагноз подтверждается обнаружением депозитов ЛЦ одного типа вдоль базальной мембраны канальцев, реже — клубочков, мезангия, интерстиция. Однолетняя выживаемость больных составляет 66%; независимыми факторами плохого прогноза являются пожилой возраст, связь с ММ и экстракренальное отложение ЛЦ.

БДТЦ встречается значительно реже. До настоящего времени описано только 20 случаев этого заболевания. Чаще встречается отложение тяжелой цепи  $\gamma$ , реже —  $\alpha$  и  $\mu$  (Kambham et al., 1999). В клинической картине характерен нефротический синдром, почти всегда с ПН. Течение заболевания сходно с БДЛЦ. Описаны и случаи

комбинированного отложения легких и тяжелых цепей.

Кристаллакумулирующий гистиоцитоз (синдром Фанкони взрослых) представляет собой внутрилизосомное накопление моноклональных ЛЦ, которые агрегируют в кристаллы (Jones et al., 1999). В патологический процесс почти всегда вовлечены ЛЦ к-типа и в большинстве случаев кVI подгруппы выяснен. Кристаллы могут формироваться или в гистиоцитах мягких тканей, или в клетках костного мозга, лимфатических узлов, селезенки, печени, желудка, надпочечников, проксимальных канальцах почек, фолликулах щитовидной железы или поверхностных эпителиальных клетках желчного пузыря (Lebeau et al., 2002). Формирование кристаллов в проксимальных канальцах почек приводит к генерализованному нарушению их функции, ведущее к потере с мочой фосфатов, мочевой кислоты, глюкозы, аминокислот и белков низкой молекулярной массы ( $\beta$ 2-микроглобулин, ретинолсвязывающий белок и  $\alpha$ 1-микроглобулин), часто ассоциированное с проксимальным (тип II) почечным канальцевым ацидозом и развитием ПН.

Синдром Фанкони часто возникает у больных тлеющей миеломой (Merlini et al., 2007) значительно реже описывается при ММ с большой опухолевой массой и типичной миеломной нефропатией. Основные лабораторные нарушения включают в себя аминоацидурию, ренальную глюкозурию, гипофосфатемию, гипохлоремический метаболический ацидоз, гипокалиемию, протеинурию канальцевого происхождения и гипоурикемию. Основными клиническими проявлениями являются остеомаляция, полиурия, хронический ацидоз, эпизоды дегидратации и развитие ПН.

Почечные поражения при криоглобулинемии описаны у 20% больных ММ в момент диагностики и более чем у 50% больных на протяжении всего течения заболевания (Tarantino et al., 1995). Криоглобулинемический гломерулонефрит при ММ вызывают криоглобулины типа I, которые состоят из моноклональной популяции иммуноглобулинов, главным образом IgG и иногда IgM или IgA. Поражение почек является индолентным и проявляется изолированной протеинурией и микроскопической гематурией (у 30% больных), нефротическим синдромом (у 20%), ХПН (у 20%) и ОПН (у 10% больных). Терминальная стадия болезни почек описывается приблизительно у 10–15% больных. Экстракренальные клинические проявления включают

пальпируемую пурпуру, слабость, синдром Рейно, артралгии, лимфаденопатию, гепатоспленомегалию и периферическую нейропатию.

Клинически значимая паренхиматозная инфильтрация почек неопластическими плазматическими клетками является очень редкой формой и представлена или как солитарная плазмцитомы или как манифестация ММ. В некоторых случаях, особенно когда она ассоциируется с AL-амилоидозом, почки могут достигать гигантских размеров и становятся пальпируемыми при обследовании живота.

Более чем у 25% больных имеется гиперкальциемия от легкой до значительной (выше 3,24 ммоль/л), вторичная к увеличенной резорбции кости (Şengül S., Vatuman., 2004). Она может нарушать концентрационную способность почек и одновременно оказывать вазоконстрикторное действие на почечные сосуды, являясь причиной снижения скорости клубочковой фильтрации, гиповолемии и преренальной азотемии. У некоторых больных со значительно повышенным сывороточным уровнем патологических иммуноглобулинов общая концентрация сывороточного кальция повышается из-за связывания с глобулинами, но ионизированная фракция остается нормальной. Эта мнимая гиперкальциемия не требует лечения. Описана также мнимая гиперфосфатемия, вызванная связыванием неорганического фосфора с иммуноглобулинами.

Острая мочекишечная нефропатия редка у больных ММ и возникает как результат гиперурикемии из-за увеличения обмена мочевой кислоты спонтанно, или вследствие химиотерапии. Обструктивная нефропатия, непосредственно связанная с миеломатозом, может возникать вторично к AL-амилоидозу мочеточников, нефролитиазу, папиллярному некрозу, массивному формированию белковых цилиндров в почечных лоханках и нейрогенному мочевому пузырю, связанному с повреждением спинальных корд или нервов в результате вертебрального коллапса.

Внедрение в широкую клиническую практику высокочувствительных методов выявления циркулирующих моноклональных иммуноглобулинов и свободных ЛЦ к и  $\lambda$ , включающих иммунофиксацию и количественную оценку определения в циркуляции свободных ЛЦ иммуноглобулинов (Bradwell et al., 2002), обеспечивает требуемую чувствительность и позволяет предположить, что существующая почечная дисфункция связана с моноклональными ЛЦ.

Вместе с тем “золотым стандартом” диагностики поражения почек остается биопсия почки с выявлением методом иммунопероксидазного окрашивания с использованием антител к к и  $\lambda$ -цепям в цилиндрах отложения монотипических ЛЦ в области поражения. Она показана как для исключения других заболеваний почек, так и для оценки степени и особенности поражения.

**Лечение.** Терапия должна быть направлена, прежде всего, на снижение «опухоловой нагрузки», что приводит к восстановлению функции почек у 50% больных. На фоне терапии чаще всего обратимы гиперкальциемия, дегидратация, а также нефропатия из цилиндров ЛЦ, особенно если лечение начато незамедлительно. При этом необходимо отменить все нефротоксичные лекарственные препараты. Если ПН персистирует, то наиболее вероятными ее причинами являются AL-амилоидоз, БДЛЦ, плазмклеточная инфильтрация, или иные необратимые формы поражения почек при ММ. Уровень ответа на химиотерапию больных ММ и ПН варьирует от 43 до 50% (Fleutheraris-Papaïakovou et al., 2007). Важно отметить, что ПН сама по себе не влечет за собой резистентности к терапии, если исключить из статистики больных, умерших в первые 2 мес от начала лечения.

Комбинированная химиотерапия приводит к более быстрому ответу со стойкой редукцией продукции моноклонального протеина, устраняя дальнейшее повреждение почек, что стало особенно заметно в эру применения новых лекарственных препаратов.

Обнадеживающие результаты получены при применении протеосомного ингибитора бортезомиба. Общий уровень и продолжительность ответа на режимы с включением этого препарата у больных с ПН и диализзависимых больных сравнимы с аналогичными показателями в группе с нормальной функцией почек. Показано, что клиренс бортезомиба не зависит от функции почек и стандартную дозу 1,3 мг/м<sup>2</sup> хорошо переносят больные с легкой и средней степени почечной дисфункции. В многочисленных исследованиях показана обратимость ПН у 35–41% пациентов со средним временем ответа 23 дня (Ludwig et al., 2007), при этом доля больных увеличивалась до 56% при анализе случаев с частичным или (почти) полным ответом.

В исследовании SUMMIT и CREST позволил заключить, что терапия бортезомибом является терапией выбора при нарушенной функции почек, в том числе при проведении диализа.

Обратимость ПН является чрезвычайно важным показателем для последующей терапии, так как уровень сывороточного креатинина выше 0,176 ммоль/л обуславливает значительное снижение выживаемости больных после ВДТ/ТСК. У больных с высоким уровнем креатинина отмечена более высокая 100-дневная летальность, и требуется больше времени для восстановления гематологических показателей, в частности количества тромбоцитов (Gertz et al., 2008). Этим больным приходится уменьшать дозы химиотерапевтических препаратов, что снижает эффективность терапии и уровень ответа на лечение.

**Рекомендации по снижению доз леналидомида в зависимости от уровня клубочковой фильтрации**

	Клиренс креатинина мл/мин (Cockcroft-Gault)	Доза леналидомида
Нарушение функции почек средней степени	30–60	10 мг /24 час
Тяжелое нарушение	Менее 30	15 мг/48 час
Конечная стадия болезни почек	Менее 30, требуется диализ	5 мг ежедневно. В дни диализа после процедуры

Следует не забывать и об общих мероприятиях обеспечивающих эффективность базисной терапии. Необходима достаточная гидратация, рекомендуется пить до 2–3 л воды в день, соблюдать низкосолевою диету, избегать применения радиоcontrastных препаратов, нестероидных противовоспалительных средств и диуретиков. Однако вопреки широко распространенному мнению, что рентгеноконтрастные препараты противопоказаны у больных ММ, установлено, что их можно безопасно применять на фоне адекватной гидратации нормальным солевым раствором до, во время и после процедуры контрастирования. Несмотря на то, что петлевые диуретики наравне с соевыми растворами увеличивают экскрецию кальция, фуросемид не следует давать до тех пор, пока у больных клинически сохраняется нормоволемия, так как это может способствовать проявлению нефротоксичности ЛЦ.

Бисфосфонаты, которые являются необходимым компонентом лечения больных ММ, в то

Талидомид и леналидомид реже используются в составе начальной терапии ПН больных ММ. У больных с высоким уровнем креатинина (более 0,176 ммоль/л) увеличивается выраженность миелосупрессии, особенно тромбоцитопении 3–4-й степени (San-Miguel et al., 2008). Леналидомид элиминируется, главным образом, через почки и может вызывать выраженную токсичность у больных с нарушением их функции. В связи с этим недавно были разработаны рекомендации по снижению доз леналидомида в зависимости от уровня клубочковой фильтрации (табл. 2).

Таблица 2.

же время нефротоксичны и должны применяться только после адекватной гидратации. Ответ на бисфосфонаты возникает в течение первых нескольких дней лечения; прерывание терапии показано после нормализации уровня кальция. Эффект этих агентов кратковременный, но часто необходим для предоставления времени для химиотерапии и гидратации с целью предотвращения рецидива гиперкальциемии. Золедроновая кислота чаще, чем памидронат, вызывает почечную дисфункцию. Первым проявлением почечной токсичности при применении памидроната является неспецифическая протеинурия (альбуминурия). Если же протеинурия превышает 1000 мг/сут в отсутствие более 100 мг протеинурии Бенс-Джонса, терапия бисфосфонатами должна быть прервана для оценки обратимости протеинурии. Если она обратима, памидронат должен использоваться в более низкой дозе и с более длительными интервалами между введениями. Рекомендации по применению бисфосфонатов приведены в таблице 3 (Tegres et al., 2013).

Таблица 3.

**Рекомендации по использованию бисфосфонатов у больных с нарушенной функцией почек**

Клиренс креатинина	Клодроновая кислота в дозе 1600 мг/сут	Золедроновая кислота, рекомендуемая доза (мг)	Рекомендуемое время в/в инфузии памидроновой кислоты 90мг/500 мл 0,9% р-ра NaCl,
>50	100%		
50–80	75%		
12–50	50–75%		
<12	50% или отмена		
>60		4,0	
50–60		3,5	
40–49		3,3	
30–39		3,0	
<30		Не рекомендуется	Не рекомендуется
>30			2–4 часа

Терапевтический обмен плазмы может быть полезен как профилактическая процедура до начала гемодиализа для профилактики ОПН, прогрессирующей в ХПН, однако его эффективность была установлена только у больных с синдромом гипервязкости (Getz, 2008).

Тяжелая ПН является необратимой у 8–40% больных ММ, а 1,2–10% больных нуждаются в гемодиализе. Кроме коррекции водно-электро-

литных нарушений у больных с ПН, гемодиализ направлен на удаление свободных ЛЦ иммуноглобулинов. Для этих целей можно использовать протеинсвязывающий диализатор с большими порами. Этот метод позволяет удалить 90% свободных ЛЦ за 3 нед. Общее количество ЛЦ, удаленных у 1 больного, может составить 1,7 кг за 6 нед. (Hutchinson et al., 2007).

Таблица 4.

**Основные методы лечения подтвержденного биопсией поражения почек при ММ**

<p><b>Лечение основного заболевания</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Стандартная химиотерапия с алкилирующим агентами</li> <li>• Высокодозная химиотерапия с аутологичной ТГСК</li> <li>• Бортезомиб с высокими дозами дексаметазона</li> <li>• Талидомид</li> <li>• Леналидомид</li> </ul>
<p><b>Поддерживающая терапия</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Коррекция дегидратации/гиперкальциемии</li> <li>• Остерегаться применения рентгеноконтрастных и нефротоксичных лекарственных препаратов</li> <li>• Отмена НПВС</li> <li>• Лечение инфекций</li> <li>• Форсированный диурез с ощелачиванием мочи (до 3 л/сут при pH 7, если пациенту не противопоказана нагрузка объемом)</li> <li>• Раннее применение диализа</li> </ul>

**3. Полинейропатия**

С бортезомибиндуцированной нейропатией гематологи столкнулись в последние годы, в то время как полинейропатия при парапротеинемии давно и хорошо известна клиницистам. Частота ПНП при ММ значительно выше, чем в общей популяции, где она выявляется в 2,4–8% случаев (Tariman et al., 2008). Моноклональный иммуноглобулин, секретируемый плазматическими клетками, может обладать свойством антитела, направленного к компонентам миелина или аксолеммы. IgM в роли антитела выступает

гораздо чаще, чем IgG и IgA. Обычно нейропатия возникает в результате воздействия антител против миелинассоциированного гликопротеина (МАГ) — белкового компонента нерва, играющего ключевую роль в генезе парапротеинемической нейропатии. Таким образом, основным звеном нейропатии при множественной миеломе является демиелинизация, а дегенерация аксонов проявляется в меньшей степени.

В момент диагностики множественной миеломы клинически значимая сенсомоторная полинейропатия встречается достаточно редко в 5–15%



случаев заболевания (Riccardi et al, 1991; Рукавицын 2006, Borgello et al., 2006). В то же время использование электрофизиологических тестов позволяет выявить её у 50–60% больных (Durie et al., 2003), данные по исходной нейропатии до терапии бортезомибом крайне вариабельны и колеблются от 15% до 80% (Richardson et al., 2006). Симптомы нейропатии при миеломной болезни прогрессируют медленно, отмечается онемение дистальных отделов конечностей, парестезии, слабость в мышцах и выпадение ахиллова рефлекса.

Бортезомибиндуцированная периферическая нейропатия (БИПН) по одним данным возникает у 34% больных, по другим её частота достигает почти 100% (Palumbo et al., 2008). Недавние исследования показали, что повреждение периферических нервов — значимое негематологическое осложнение терапии бортезомибом, требующее модификации дозы, а в определённых случаях приводящее к остановке терапии.

Анализ исследований SUMMIT и CREST показал, что бортезомибассоциированная периферическая нейропатия — кумулятивна (чаще на 3–5 курсе химиотерапии, чаще на дозе 30 мг/м<sup>2</sup>), дозозависима и обратима при снижении

дозы или прерывания терапии (среднее время до наступления клинического улучшения составило 47 дней (от 1 до 529 дней)). В то же время показано, что существует определенная генетическая предрасположенность, отвечающая за раннее и позднее развитие ПНП.

Предикторами развития БИПН являются: исходная нейропатия, сахарный диабет, возраст старше 75 лет, повторное применение бортезомиба, предшествующая терапия талидомидом (Badros A et al, 2007).

Симптомы БИПН проявляются нейропатической болью, снижением чувствительности в нижних конечностях, снижением глубоких рефлексов и изменением проприоцепции. Боль, локализованная в стопах и пальцах стоп, варьирует от умеренной до очень тяжелой. Клинические проявления обычно не уменьшаются в перерывах между курсами терапии и могут сказываться на повседневной активности больного. 1–3 степень моторной нейропатии, представленная от легкой до тяжелой степени дистальной слабости в нижних конечностях, встречается у 10% пациентов, описаны случаи жизнеугрожающей моторной нейропатии 4 степени и автономной нейротоксичности.

Таблица 5.

**Клинические проявления автономной полинейропатии**

СИСТЕМА	ПРОЯВЛЕНИЯ	СИМПТОМЫ
Сердечно-сосудистая	Ортостатическая гипотензия Нарушение толерантности к физическим нагрузкам	Головокружения, обморочные состояния
Желудочно-кишечная	Снижение перистальтики	Дисфагия, тошнота, рвота, запоры, парез ЖКТ
	Усиление перистальтики	Диарея, ночное недержание стула
Моче-половая	Дисфункция мочевого пузыря	Никтурия, остаточная моча в мочевом пузыре

Изучение БИПН основывается на исследовании неврологического статуса пациента и результатов нейрофизиологических методов, таких как скорость проведения по нервам и количественные сенсорные тесты. При оценке периферической нейропатии могут использоваться различные системы стадирования, такие как NCI-CTC, ECO (Oken et al., 1982), WHO (Ajani et al., 1990). В основном используется шкала National Cancer Institute — Common Toxicity Criteria (NCI CTC). Стадирование по NCI CTCAE основывается на субъективных ощущениях пациента и на оценке повседневной активности. В последнее время используется шкала Total Neuropathy Score (TNS), в которой дополнительно используется электрофизиологический метод (Postma et al., 1998). Целесообразно также использование «шкалы боли» для полноты оценки БИПН.

Необходим тщательный контроль за состоянием пациента и внимание, направленное на появление даже незначительных проявлений нейропатии, для принятия экстренных мер. При появлении связанной с применением бортезомиба нейропатической боли и/или периферической сенсорной нейропатии дозу препарата изменяют в соответствии с рекомендациями, приведенными в таблице 6. Иными мерами, используемыми для профилактики возникновения БИПН, являются уменьшение частоты введения бортезомиба 1 раз в неделю, что позволяет снизить частоту развития ПНП с 14 до 5%, и подкожное введение препарата. В проспективном рандомизированном международном исследовании III фазы сравнения подкожного и внутривенного путей введения бортезомиба у пациентов с рецидивирующей множествен-

ной миеломой были продемонстрированы сопоставимые результаты лечения при снижении частоты развития ПНП с 53 при в/в до 38% при п/к введении, при этом ПНП 3 ст и выше отмечалась у 16 и 6% пациентов соответственно

(Moreau, 2011). Кроме того, применение дексаметазона в стандартных дозах в 1й и последующий день введения бортезомиба также может приводить к менее тяжелой бортезомиб-индуцированной ПНП.

Таблица 6.

**Рекомендации по модификации дозы при развитии вызванной бортезомибом нейропатической боли и/или периферической сенсорной или двигательной нейропатии.**

ТЯЖЕСТЬ ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ НЕЙРОПАТИИ	ИЗМЕНЕНИЕ ДОЗЫ И ЧАСТОТЫ ВВЕДЕНИЯ БОРТЕЗОМИБА
1-я степень (парестезия, слабость и/или угасание рефлексов) без боли или утраты функции	Снижение дозы бортезомиба на 1 уровень (1,3–1,0–0,7 мг/м <sup>2</sup> ) или для больных, получающих бортезомиб дважды в неделю, изменение режима на введение препарата 1 раз в неделю в той же дозе. У больных с исходной нейропатией назначение бортезомиба в дозе 1,3 мг/м <sup>2</sup> 1 раз в неделю
1-я степень с болью или 2-я степень (без боли, нарушение функции, но не повседневной активности)	Для больных, получающих бортезомиб дважды в неделю, снижение дозы бортезомиба на 1 уровень или изменение режима на введение препарата 1 раз в неделю в той же дозе. Для больных, получающих бортезомиб 1 раз в неделю, снижение дозы на 1 уровень или временное прекращение приема препарата; после снижения токсичности (степень ≤1) возобновление лечения бортезомибом 1 раз в неделю в дозе, сниженной на 1 уровень
2-я степень с болью, 3-я степень (нарушение повседневной активности) или 4-я степень (сенсорная нейропатия, приводящая к инвалидности или двигательная нейропатия, угрожающая жизни или приводящая к параличу)	Прекращение лечения бортезомибом

Лечение периферической нейропатии симптоматическое и включает классы препаратов, приведенные в таблице 7, 8. К настоящему вре-

мени эффективного профилактического лечения БИПН не существуют, а лечение возникшей БИПН лишь симптоматическое.

Таблица 7.

**Медикаменты, используемые для симптоматического лечения болевой периферической нейропатии, в т.ч. бортезомибиндуцированной**

ОПИОИДЫ	ТРАМАДОЛ, МОРФИН, ФЕНТАНИЛ
Трициклические антидепрессанты	Амитриптилин
Антиконвульсанты	Габапентин, прегабалин
Ингибиторы обратного захвата серотонина/норадреналина	Дулоксетин
Нестероидные противовоспалительные средства	Целекоксиб, ибупрофен, ацетоминофен
Витамины	Витамин B6, витамин C
Нутритивная поддержка	α-липоевая кислота, глутамин, L-карнитин

Таблица 8.

**Препараты, используемые для симптоматического лечения нейропатических болей**

КЛАСС ПРЕПАРАТА	НАЗВАНИЕ	СУТОЧНАЯ ДОЗА, МГ
Трициклические антидепрессанты	Амитриптилин	25–150
	Имипрамин	25–150
Ингибиторы обратного захвата серотонина/норадреналина	Дулоксетин	30–60
	Циталопрам	40
Противосудорожные препараты	Габапентин	900–1800
Антиаритмики	Мексилентин	До 450
Опиоиды	Трамадол	50–400

Для уменьшения невропатических болей местно используют препараты капсаицина. Для уменьшения ортостатической гипотензии реко-

мендуют увеличить потребление поваренной соли, назначают глюкокортикоиды, усиливают инфузионную терапию.

Фармакологическая коррекция вызванной бортезомибом полинейропатии (со второй степени тяжести) или нейропатической боли:

Шаг 1. Комплекс витаминов группы В (Нейромультивит (В1 100 мг, В6 100 мг, 200 мкг В12), Мильгамма (бенфотиамин 100 мг, 100 мг пиридоксина)) 2 мес. и более), альфа-липоевая кислота (Берлитион, Тиогамма, Эспа-липон, Тиоктаид) 600 мг в/в кап. до 3х недель с переходом на прием в рот 600 мг/сут, фолиевая кислота, магний, калий, витамин Е, L- карнитин (в/в 500–1000 мг/сут до 14 дн с переводом в рот до 2 г/сут до 2 мес), глутамин 10–30 мг/сут,

Шаг 2. Добавить противосудорожные препараты: габапентин 900–1800 мг/сут, Прегабалин 160–600 мг/сут, Ламотриджин 200–400 мг /сут, Карбамазепин 200–400 мг/сут

Шаг 3. Добавить антидепрессанты: трициклические (амитриптилин 25–150 мг/сут, имипрамин 25–150 мг/сут) или селективные ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина (Циталопрам (Ципраamil) 40 мг/сут, Парокси-

тен (Паксил) 40 мг/сут, Дулоксетин (Симбалта) 60–120 мг/сут)

#### 4. Инфекционные осложнения у больных ММ

Инфекционные осложнения являются одним из клинических проявлений заболевания и осложнениями противоопухолевой терапии, сопровождаются высокой заболеваемостью и смертностью. В дополнение к иммунодефициту, обусловленному ММ и ее осложнениями, в развитии инфекционных осложнений играет роль и противомиеломная терапия новыми агентами. Так, терапия бортезомибом увеличивает риск реактивации инфекции, вызванной вирусом простого герпеса и вируса Herpes Zoster, в то время как применение трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) ассоциируется с широким спектром инфекций, включая *Clostridium difficile*. Наиболее часты возбудители инфекций при ММ представлены в табл. 8 (Nucci et al., 2008, Ludwig et al., 2007).

Таблица 9.

Наиболее частые возбудители инфекций у больных ММ

Грам-положительные микроорганизмы Коагулаза-негативный стрептококк Золотистый стрептококк Streptococcus species Enterococcus faecalis Corynebacteria Грам-положительные бактерии Escherichia coli Haemophilus influenzae Klebsiella Pseudomonas aeruginosa	Анаэробные бактерии Clostridium difficile Вирусы Varicella Zoster Herpes simplex Cytomegalovirus Грибы Candida Aspergillus
--	--

Иммунодефицит при ММ вовлекает различные звенья иммунной системы и включает дисфункцию В-клеток, что проявляется гипогаммаглобулинемией, количественной и функциональной патологией дендритных и Т-клеток (нарушение соотношения CD4/CD8 клеток), нарушение соотношения Th1/Th2 CD4+, а также дисфункцию натуральных киллеров (Abbas et al., 2007). Поликлональная гипогаммаглобулинемия, как правило, ассоциируется с капсулообразующими микроорганизмами, такими как *Str. pneumoniae* и *Haemophilus influenzae*. Связанные с лечением миеломы органные дисфункции наряду с сопутствующей патологией, обусловленной возрастом (в том числе когнитивные дисфункции, социальная изоляция, гериатрические синдромы), также увеличивают риск инфекций. Они включают нарушение функции почек, респираторные нарушения, обусловленные вертебральным коллапсом и терапией опиаты-

ми анальгетиками, повреждением слизистых на фоне химиотерапии, РТПХ, гипергликемией на фоне применения глюкокортикостероидов, перегрузкой организма железом на фоне гемотрансфузий и поражением внутренних органов отложением легких цепей или их продуктов (амилоидоз, БДЛЦ). Показано, что по мере увеличения циклов химиотерапии и снижения уровня CD4+лимфоцитов увеличивается риск оппортунистических инфекций. Было показано, что риск инфекций увеличивается в первые 3–4 месяца от начала терапии высокими дозами дексаметазона или комбинированной терапии преднизолона с мелфаланом, при этом уменьшение кумулятивной дозы дексаметазона значительно снижает риск инфекций тяжелой степени. Бортезомиб обладает иммуносупрессивным эффектом на Т-клетки, что приводит к 13% частоте герпетической инфекции среди больных с впервые установленной миеломой, однако, не увеличи-

вает риска других инфекций. На фоне терапии леналидомидом инфекции чаще всего обусловлены нейтропенией, причем частота этих осложнений составляет 9–12% и повышается на фоне

использования высоких доз дексаметазона. Необходимые профилактические и лечебные мероприятия представлены ниже в таблицах.

Таблица 10.

Рекомендации по профилактике и лечению бактериальных и грибковых инфекций при ММ

ИНФЕКЦИЯ	ПРОФИЛАКТИКА	ЛЕЧЕНИЕ
Нейтропения	Фторхинолоны (ФХ)	Карбапенем (меронем или имипенем-циластатин) Анти-псевдомонадные: β-лактамы (цефепим, цефтазидим), пиперациллин/тазобактам Пневмония: фторхинолоны, ванкомицин, если резистентность вероятна, аминогликозиды, если сепсис, гипотензия
Не-нейтропения	ФХ, ТМП-СМЗ или амоксициллин	Антибиотики широкого действия (ФХ, в-лактамы и др.), если ФХ не использовались в профилактике, добавить ФХ или макролиды, если имеется пневмония
Clostridium difficile	Предполагать профилактику только метронидазолом, если имеется клостридиальный колит в анамнезе	метранидозол 500 мг р/дн в рот или ванкомицин 125 мг 4 р/дн в рот; лечить 2–4 нед.
Туберкулез	Изониазид	Различные режимы
Кандидоз полости рта и пищевода	Клотримазол (10 мг/дн) или флюконазол 100–200 мг/дн в рот	Флюконазол 200–400 мг/дн в рот 7–10 дн
Пневмония Pneumocysta jirovecii	ТМП-СМЗ 800 мг/160 мг /дн в рот или 2раза/нед, пентамидин 300 мг в месяц в ингаляциях, дапсон 100 мг/дн в рот, атоваквин (Мепрон) 1500 мг/дн в рот	ТМП-СМЗ 15–20 мг/кг или ТПМ в/в ежедневно или пентамидин– 4 мг/кг в/в ежедневно; лечить 3 недели и проводить вторичную профилактику

Таблица 11.

Рекомендации по профилактике и лечению вирусных инфекций при ММ

ВИРУСНАЯ ИНФЕКЦИЯ	ПРОФИЛАКТИКА	ЛЕЧЕНИЕ
Herpes simplex	Ацикловир 200–400 мг 2–3 р/дн, валацикловир 500 мг р/ дн, фамцикловир 500 мг 3 р/дн в рот	7–14 дн ацикловир 250 мг/м2 в/в 3р/дн, или валацикловир 1г в рот 3 р/дн или фамцикловир 500 мг в рот 2 р/дн
Herpes Zoster	Ацикловир 400 мг в рот 2–3 р/дн, валацикловир 500 мг в рот 3 р/дн или фамцикловир 500 мг в рот 3р/дн	7–14 дн ацикловир 500 мг/м2 в/в 3р/дн, валацикловир 1 г в рот 3 р/дн или фамцикловир 500 мг в рот 2 р/дн
Цитомегаловирус	Ганцикловир 5 мг/кг в/в 2 р/дн IV или валганцикловир 900 мг/дн в рот или фоскарнет 60 мг/кг в/в 2 р/дн	14–21 дней ганцикловир в/в 5 мг/ 2 р/дн, валацикловир 900 мг/дн в рот 2 р/дн или фоскарнет 90 мг/кг в/в 2 р/дн
Грипп	Осельтамивир (Тамифлю) 75 мг в рот ежедневно на сезон гриппа (резистентен к гриппу А подтипу H1N1)	осельтамивир 75 мг в рот 2 р/дн 5–7 дн
RSV	нет	Рибавирин 200 мг в рот 3 р/дн 2 недели

Таблица 12.

Противоинфекционные агенты, которые следует использовать с осторожностью у больных ММ.

ПРОТИВОИНФЕКЦИОННЫЕ АГЕНТЫ	КОММЕНТАРИИ
Индукторы CYP2C19 и CYP3A4 (нафциллин и рифампин)	Могут увеличивать метаболизм бортезомиба, контроль терапии
Ингибиторы CYP2C19 и CYP3A4 (флюконазол, эритромицин, доксицилин, метранидозол, норфлоксацин, изониазид, тетрациклин)	Могут снижать метаболизм бортезомиба; предполагать модификацию терапии
Препараты, удлиняющие интервал QT (макролиды [эритромицин, кларитромицин, телитромицин, азитромицин], внутривенный пентамидин, хинолоны [левофлоксацин, моксифлоксацин] и азолы [флюконазол, интраконазол, вориконазол, позаконзол])	Контролировать интервал QT и использовать с осторожностью у пациентов с сердечным амилоидозом и болезнью депозитов легких цепей



Продолжение таблицы

ПРОТИВОИНФЕКЦИОННЫЕ АГЕНТЫ	КОММЕНТАРИИ
Нефротоксичные препараты (аминогликозиды, гликопептиды, Амфотерицин В, фоскарнет, иммуномодуляторы [циклоsporин А, такролимус])	У больных с нарушенной функцией почек использовать альтернативную терапию
Препараты. Обладающие миелосупрессивным эффектом (линезолид, пириметамин, ТМП-СМЗ)	Если возможно избегать их применения у больных с низким костномозговым резервом, особенно после иммуносупрессивной терапии (включая миелоаблативное кондиционирование для ТГСК)

Таблица 13.

**Общие рекомендации по профилактике инфекций у пациентов с ММ**

<p><b>Поддержание правил личной гигиены</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Мытье рук, частое, предпочтительно с жидким мылом, перед едой и после контакта с зараженными материалами</li> <li>• Поддержание гигиены полости рта: чистить зубы с мягкой зубной щеткой после еды, и зубной нитью ежедневно; менять зубную щетку раз в три месяца, особенно у пациентов, получавших бисфосфонаты</li> <li>• Избегать незащищенного полового контакта (ВИЧ, вирус папилломы человека, вирус простого герпеса, вирус гепатита В и другие)</li> </ul>
<p><b>Избегать отрицательного воздействия со стороны окружающей среды</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ограничить контакт (посетителей, членов домохозяйств / воспитателей и медицинских работников)</li> <li>• Избегать контакта инфицированными лицами (с признаками и симптомами инфекции, включая инфекции дыхательных путей (лихорадка, кашель и т.д.), с поражением кожи (герпес простой, ветряная оспа и пр.), с инфекционным конъюнктивитом, после вакцинации пероральной полиомиелитной вакцины (3–6 недель)</li> <li>• В эндемичных районах: больных туберкулезом, гепатитом А, корью и пр.</li> </ul>
<p><b>Поощрение вакцинации против гриппа для лиц, находящихся в тесном контакте с пациентом, до сезона гриппа</b> Избегать людных мест</p> <p><b>Пища и вода</b> Пища должна быть тщательно приготовлена, а фрукты и овощи тщательно вымыты Избегать употребления в пищу зараженной воды</p> <p><b>Развлекательные мероприятия</b> Избегать плавания в общественных местах, особенно в стоячей воде Избегать мероприятий на свежем воздухе с риском инфекций (например, исследование пещер)</p> <p><b>Профессиональные рекомендации</b> Избегать работы в тюрьмах, приютах для бездомных и других учреждениях здравоохранения, где может происходить воздействие патогенов (предварительные консультации с инфекционистом)</p> <p><b>Домашние животные</b> <b>Путешествия (предварительная консультация с инфекционистом)</b> Консультации до поездки с инфекционистом / или получение информации на веб-сайте для конкретных рекомендаций, в том числе профилактических средствах, вакцинациях, необходимых перед поездкой за границу</p>

Пациентам, получающим терапию высокими дозами кортикостероидов, показана терапия триметоприма-сульфаметоксазолом (ТМП-СМЗ) для профилактики пневмонии, вызванной *P. jirovecii*, тем более что данный препарат также предотвращает возникновение бактериальных инфекций. В том случае, когда нет необходимости в профилактике *P. jirovecii*, могут использоваться фторхинолоны. В связи с увеличением частоты и тяжести *S. Difficile*-ассоциированной диареи, показана профилактическая терапия метронидазолом у пациентов, перенесших данную инфекцию. Профилактика герпес-вирусной инфекции показана всем пациентам, перенесшим ее ранее, серопозитивным пациентам, особенно при снижении количества CD4+ лимфоцитов менее 50 клеток/мм<sup>3</sup>, а также всем пациентам с ММ, получающим терапию бортезомибом. Профилактическая терапия цитомегаловирусной инфекции должна обсуждаться на основе еженедельного контроля (определение сверххранного антигена pp65 в лейкоцитах и ПЦР) у серопозитивных пациентов с высоким риском реинфек-

ции (тяжело предлеченные пациенты, пациенты после ТГСК). Не следует забывать и о возможности развития грибковых инфекций.

Показана вакцинация больных ММ против гриппа А и В, пневмококка и гемофильной палочки, однако следует избегать использования живых вакцин. При недостаточном ответе проводится ревакцинация (Robertson et al., 2001). Целесообразна вакцинация лиц, находящихся в контакте с больным. Нет убедительных доказательств целесообразности профилактического использования иммуноглобулинов (400 мг/кг каждые 4 недели), однако ряд исследований говорит о том, что оно позволяет предотвратить развитие серьезных инфекций у больных ММ, находящихся в фазе плато. Учитывая высокую стоимость данного вида лечения и широкие возможности проведения эффективной антимикробной профилактики, терапия внутривенными иммуноглобулинами считается показанной при снижении уровня IgG менее 5 г/л у пациентов, страдающих от рецидивирующих инфекций несмотря на адекватную антимикробную профи-

**Лекции «МНОЖЕСТВЕННАЯ МИЕЛОМА»**

лактику (Chapel et al., 1994). К дополнительным мерам профилактики инфекционных осложнений при ММ относятся общие мероприятия (табл. 12), лечение почечной недостаточности, перегрузки железом у пациентов, которым планируется ТГСК, ограничение переливаний крови и широкое использование эритропоэз-стимулирующих агентов.

Несмотря на то, что лихорадка может быть проявлением ММ, ее инфекционная причина должна быть обязательно исключена. Выявление и типирование инфекции, а также оценка общего состояния пациента и сопутствующей патологии позволяют начать немедленное патогенетическое лечение.

**Шмидт А. В.**

ФГБУ «Российский НИИ гематологии и трансфузиологии ФМБА России»

**СОЛИТАРНАЯ ПЛАЗМОЦИТОМА**  
(Лекция)

Постановка диагноза «солитарная плазмочитомы» требует очень тщательной оценки для исключения активной системной болезни, поскольку у многих пациентов с предполагаемой изолированной плазмочитомой при детальном обследовании выявляется множественная миелома.

Солитарная плазмочитомы (СП) представляет собой клиническое состояние, характеризующееся локальной пролиферацией клональных плазматических клеток. Современное определение СП является результатом достижений в области визуализирующих технологий, а также доступностью более чувствительных методов, позволяющих выявлять небольшие популяции плазматических клеток в костном мозге (КМ). У больных с СП отсутствуют иные литические, склеротические очаги в костной ткани и патоло-

гические (опухолевые) массы в мягких тканях, гиперкальциемия, признаки почечной недостаточности или анемия, кроме того, отсутствуют признаки поражения КМ клональными плазматическими клетками (табл. 1). Важно отметить, что наличие моноклонального протеина в сыворотке или моче, а также выявление повышенного содержания свободных легких цепей (СЛЦ) иммуноглобулина не исключают диагноз солитарной плазмочитомы. С другой стороны, данные биохимические маркеры обеспечивают дополнительную прогностическую информацию и помогают в определении тактики лечения. СП подразделяются на две основные диагностические категории: солитарную плазмочитому кости (СПК) и экстрамедуллярную плазмочитому (ЭМП).

Таблица 1.

**Диагностические критерии солитарной плазмочитомы**

СОЛИТАРНАЯ ПЛАЗМОЦИТОМА КОСТИ	ЭКСТРАМЕДУЛЛЯРНАЯ ПЛАЗМОЦИТОМА
Единичный участок деструкции кости	Экстрамедуллярная опухоль, состоящая из плазматических клеток
Отсутствие клональных плазматических клеток в КМ	Отсутствие клональных плазматических клеток в КМ
Отсутствие изменений при рутинной рентгенографии костей скелета и МРТ <sup>1</sup>	Отсутствие изменений при рутинной рентгенографии костей скелета и МРТ
Отсутствие М-протеина в сыворотке и/или моче <sup>2</sup>	Отсутствие М-протеина в сыворотке и/или моче <sup>2</sup>
Отсутствие признаков поражения органов и тканей (критерии CRAB)	Отсутствие признаков поражения органов и тканей (критерии CRAB)

**Примечание.** <sup>1</sup> — за исключением единичного очага поражения, <sup>2</sup> — в сыворотке и/или моче могут определяться небольшие количества М-протеина.

СП является достаточно редким патологическим состоянием, составляя менее 5% всех неоплазий, развивающихся из плазматических клеток. При проведении ретроспективного ана-

лиза за период с 1960 по 2011 годы в клинике Mayo (Rochester, MN) оказалось, что СП была диагностирована у 883 из 45336 (2%) пациентов с различными плазматическими пролифера-

тивными заболеваниями. При этом СПК диагностировалась чаще, чем ЭМП (соотношение 2:1). В то же время, некоторые авторы указывают на соотношение 5:1 в пользу СПК. СП чаще встречается у мужчин (~70%), при этом средний возраст больных варьирует от 55 до 60 лет. Почти треть больных к моменту диагностики СП моложе 50 лет. Очевидно, что больные, у которых установлен диагноз СП, моложе в сравнении с пациентами с впервые выявленной множественной миеломой (ММ).

Практически в любом органе, ассоциированном с лимфоидной тканью, может возникнуть плазмочитом. СПК может поражать любую кость, однако наиболее часто в процесс вовлекаются позвоночник (42–61%), кости таза (15%), ребра (12%) и длинные трубчатые кости нижних (12%) и верхних (10%) конечностей. ЭМП наиболее часто развивается в области головы и шеи (до 85% всех ЭМП). Частота поражения параназальных синусов достигает 40%, далее по частоте поражения следуют носоглотка (~12%), ротоглотка и гортань (по 4%, соответственно). Сообщалось о поражении ЭМП других органов и тканей, в частности, желудочно-кишечного (ЖКТ) и урогенитального трактов, кожи, легких и плевры, центральной нервной системы, молочных желез, щитовидной железы. Считается, что в организме человека нет ткани, риск развития ЭМП в которой исключен. Наиболее частыми органами ЖКТ, поражаемыми ЭМП, являются желудок (11%), толстый кишечник (6.5%) и поджелудочная железа (3.9%), в то время как тонкий кишечник вовлекается в процесс чрезвычайно редко. Регионарные лимфатические узлы (ЛУ) поражаются с частотой менее 10% в случаях ЭМП, однако частота вовлечения ЛУ выше при ЭМП с поражением ЖКТ.

#### Биология плазмочитом

Чрезвычайно ограниченная информация относительно этиологии и механизмов прогрессирования плазмочитом обусловлена, прежде всего, их относительной редкостью. Предрасположенность СП к прогрессированию в ММ позволяет утверждать, что СП представляет собой локализованную форму ММ, а также предполагает, что в патогенез ММ и СП вовлечены сходные механизмы. Методы метафазной (рутинной) цитогенетики и интерфазной *in situ* гибридизации (FISH) позволили идентифицировать наличие рекуррентных (клональных) хромосомных аномалий при ММ, которые могут играть определенную роль в патогенезе и прогрессировании

ММ. Однако, наиболее значимым является тот факт, что выявленные цитогенетические нарушения оказывают существенное влияние на прогноз и используются для стратификации больных в группы риска с целью определения наиболее адекватной терапии в каждом конкретном случае. Данные цитогенетические аномалии также достаточно часто выявляются при моноклональной гаммапатии неутонченного значения (MGUS) и AL амилоидозе.

В исследовании опухолевого материала 38 больных с ЭМП Bink et al. (2008) обнаружил рекуррентные хромосомные аномалии практически во всех плазмочитомах. Наиболее частыми аномалиями были увеличения количества нечетных хромосом (82% образцов). Гипердиплоидия была выявлена в 54% опухолей, в то время как разрывы в области 14q32 — в 37% случаев. Потеря 13q14 отмечена у 15 пациентов (40%), причем у 9 из них выявлена транслокация с вовлечением *IGH* гена (кодирует тяжелые цепи иммуноглобулинов). Транслокация t(4;14)(p16; q32), представляющая собой слияние *IGH* с *FGFR3*, выявлена у 6 пациентов (16%). В данной серии не были идентифицированы случаи с t(11;14)(q13; q32), t(14;16)(q32; q23), t(8;14)(q24; q32) или t(8;14)(q24; q32). Также не были выявлены транслокации с вовлечением *MALT1*, *BCL6* и *FOXPI*. В другом исследовании была выявлена экспрессия циклина D1 в 17% плазмочитом. Суммируя существующие немногочисленные данные, можно заключить, что частота выявления хромосомных аномалий в СП сходна с таковой при ММ и MGUS. В настоящее время неизвестно, являются ли выявляемые рекуррентные хромосомные аномалии случайными и какое они оказывают влияние на риск прогрессирования ЭМП в ММ. Очевидно, что в данной области необходимы дальнейшие исследования.

#### Клиническая презентация плазмочитом

Клинические проявления СП чрезвычайно многообразны и зависят от локализации поражения. Как СПК, так и ЭМП могут быть ассоциированы с локализованным отложением AL амилоида, что, вероятно, связано с местной продукцией амилоидогенных фрагментов иммуноглобулинов. СПК часто дебютирует с болевого синдрома, обусловленного деструкцией кости, развитием патологического перелома и/или сдавлением нервных структур. Среднее время от появления первых симптомов заболевания до верификации диагноза (на основании опубликованной в 1981 году серии из 114 пациентов) составило 6 меся-

цев. Патологическая неврологическая симптоматика обусловлена радикулопатией вследствие сдавления нервных стволов или компрессии спинного мозга. При распространении в наружные мягкие ткани опухоль может пальпироваться. В редких случаях у пациентов с СПК могут наблюдаться симптомы и знаки демиелинизирующей периферической невропатии, в этих случаях необходимо рассмотреть возможность РОEMS синдрома (полинейропатия, органомегалия, эндокринопатия, выявление моноклонального протеина, кожные изменения). Некоторые пациенты к моменту диагностики СП остаются бессимптомными, диагноз при этом устанавливается случайно при проведении диагностических мероприятий по иным показаниям.

Симптомы ЭМП варьируют в зависимости от их локализации. Наиболее частыми симптомами при ЭМП с поражением верхних отделов дыхательных путей являются заложенность носа, носовые кровотечения, боль, осиплость голоса, снижение/потеря слуха. Сообщалось о бессимптомном течении крупной (4 см) ЭМП с поражением небной миндалины. При эндоскопических исследованиях патологические участки выглядят как дряблые, бледно-серые, распластаные или располагающиеся «на ножке» массы, которые в редких случаях изъязвляются. ЭМП, развивающиеся в ЖКТ, наиболее часто сопровождаются болью в животе и часто приводят к обструкции кишечника с тошнотой, рвотой, вздутием живота и запорами. Часто отмечается синдром мальабсорбции с ассоциированной потерей веса. ЭМП с вовлечением желудка могут дебютировать с желудочно-кишечного кровотечения. Крайне редко плазмочитомы могут быть причиной механической желтухи, перфорации кишечника и энтеро-энтерической (межпетлевой) фистулы. Возможны самые разнообразные клинические симптомы, спектр которых варьирует в зависимости от локализации ЭМП, включая гематурию (мочевой тракт), кашель и/или одышку вследствие обструкции бронхиального дерева или образования плеврального выпота, появление опухолевых масс в области шеи

(щитовидная железа), которые в редких случаях ошибочно трактуются как медуллярная карцинома. Размер плазмочитом варьирующ. В одной из серий пациентов с СП распределение было следующим: менее 5 см в диаметре — 66%, более 10 см — 8%, с промежуточным диаметром — 26%.

#### Диагностические подходы

Диагноз СП основывается, прежде всего, на изучении адекватного количества патологической ткани, полученной с использованием метода тонкоигольной аспирации опухоли, биопсии опухоли, или патологического исследования ткани, извлеченной при хирургическом вмешательстве. Постановка диагноза «солитарная плазмочитомы» требует очень тщательной оценки для исключения активной системной болезни, поскольку у многих пациентов с предполагаемой изолированной плазмочитомой при детальном обследовании выявляется скрытая (латентная, бессимптомная, «тлеющая») множественная миелома. Не говоря уже об очевидной необходимости исключения ММ, критичным для клинициста является исключение реактивного плазмочитоза, гранулематозного воспаления, MALT-лимфомы с плазмочиточной дифференцировкой, иммунобластной лимфомы, лимфоплазмочитарной лимфомы и недифференцированной карциномы. Злокачественные плазматические клетки типично экспрессируют CD138 и/или CD38, их клональность подтверждается рестрикцией каппа и лямбда легких цепей. Кроме того, необходимо иммуногистохимическое окрашивание для выявления IgG, IgA и IgM. Предлагаемый диагностический алгоритм представлен в таблице 2. Исключение ММ базируется на результатах исследования биоптата костного мозга, визуализирующих исследований и отсутствии повреждения органов (CRAB критерии). По-видимому, клетки ЭМП часто экспрессируют CD19, маркер, который обычно не экспрессируется клетками ММ и, следовательно, может быть полезным маркером при проведении дифференциального диагноза между ЭМП и ММ.



Таблица 2.

Диагностический алгоритм для солитарной плазмоцитомы

<p>Лабораторные методы</p> <p>Клинический анализ крови с подсчетом лейкоцитарной формулы</p> <p>Кальций сыворотки</p> <p>Креатинин сыворотки</p> <p>Электрофорез белков сыворотки (SPEP) и мочи (UPEP)</p> <p>Иммунофиксация белков сыворотки (SIF) и мочи (UIF)</p> <p>Количественное определение иммуноглобулинов (IgG, IgA, IgM)</p> <p>Свободные легкие цепи (СЛЦ, FLC) иммуноглобулинов</p> <p>Лактатдегидрогеназа (ЛДГ)</p> <p><math>\beta_2</math>-микроглобулин</p> <p>Аспирация и трепанобиопсия костного мозга с проточной цитометрией и/или иммунофиксацией</p>
<p>Инструментальные методы</p> <p>Рентгенографическое исследование костей скелета</p> <p>Компьютерная томография (КТ)</p> <p>Магнитно-резонансная томография (МРТ) осевого скелета и проксимальных длинных костей — костный мозг</p> <p>Комбинированная компьютерная томография и позиционная эмиссионная томография (ПЭТ/КТ) — всего тела</p>

ЛАБОРАТОРНЫЕ МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

Лабораторные исследования должны включать в себя клинический анализ крови, биохимическое исследование сыворотки крови с определением общего и ионизированного кальция, креатинина, ЛДГ, С-реактивного белка,  $\beta_2$ -микроглобулина, а также общий анализ мочи. Определение моноклонального протеина в сыворотке крови и моче является абсолютно необходимым наряду с количественным определением уровней иммуноглобулинов и СЛЦ иммуноглобулинов.

Частота выявления моноклонального протеина у больных с СПК варьирует от 19 до 72%. При изучении 116 пациентов с СПК в (данные исследователей из клиник Mayo) моноклональный протеин в сыворотке и/или моче был выявлен у 72% больных, при этом у 64% больных уровень сывороточного моноклонального протеина был измеримым. Аномальное соотношение СЛЦ сыворотки выявляется почти у половины таких пациентов. Выявление аномального моноклонального протеина в моче встречается с меньшей частотой — у 26/90 тестированных больных (40%) была выявлена протеинурия Бенс-Джонса, причем наиболее часто за счет каппа в сравнении с лямбда (в соотношении 3:1). При наличии моноклонального протеина в сыворотке его уровень обычно не превышает 10,0 г/л (до 64% пациентов), уровень >20,0 г/л определяется лишь у 10% больных. Средний уровень измеряемого М-компонента сыворотки составил 5,0 г/л (от 0 до 3,0 г/л). Концентрация моноклонального протеина в моче обычно достаточно низкая, лишь в единичных случаях уровень М-протеина превышает 0,2 г/24 часа. Моноклональный протеин определяется реже при ЭМП (менее 25% случаев).

Выполнение иммунофиксации сыворотки и мочи абсолютно необходимо для выявления низких концентраций моноклонального протеина: у 11/63 больных исследуемые образцы оказались позитивными лишь при использовании иммунофиксации (Mayo). Данное обстоятельство представляется чрезвычайно важным, поскольку, по современным представлениям, именно наличие, а не размер М-компонента в моче ассоциировано с риском прогрессирования в ММ.

Уровни не вовлеченных иммуноглобулинов у больных с СП обычно в пределах нормальных величин, что является одним из косвенных признаков небольшой опухолевой массы. Если же уровни не вовлеченных иммуноглобулинов аномальные — необходимо заподозрить системную болезнь. Такие пациенты должны быть тщательно обследованы и нуждаются в более частом мониторинге биохимических параметров, поскольку они попадают в группу высокого риска прогрессирования в активную миелому.

Исследование аспирата и трепанобиоптата КМ также абсолютно необходимо для исключения ММ. В прошлые годы, изучаемые серии больных с СП включали пациентов с содержанием менее 5 или менее 10% клональных плазматических клеток в КМ при отсутствии дополнительных деструктивных очагов, выявляемых различными методами визуализации. Однако современное определение СП подразумевает отсутствие клональных плазматических клеток в КМ с использованием методов иммунофенотипирования и мультипараметрической проточной цитометрии.

ИНСТРУМЕНТАЛЬНЫЕ МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

Как только идентифицирована клональная популяция плазматических клеток, основной задачей является проведение адекватного стадирования заболевания, чтобы определить, является ли процесс локализованным (СП) или диссеминированным, т.е. множественной миеломой. В прошлом инструментальные исследования ограничивались рентгенографическими исследованиями костей скелета. Рентгенографически СПК обычно выглядит как чисто литический очаг с четкими краями без признаков окружающего склероза. Наличие диффузного остеопороза при отсутствии каких-либо альтернативных объяснений данного феномена подтверждает, что пациент либо находится в группе высокого риска прогрессирования, либо уже на данном этапе с большей степенью вероятности имеет системную нежели локализованную болезнь. Однако рутинное рентгенографическое исследование костей скелета не обладает достаточной чувствительностью (низкая разрешающая способность) и по этой причине у значительного числа пациентов могут быть выявлены дополнительные очаги болезни при использовании более чувствительных диагностических методов, таких как МРТ, КТ и позитронно-эмиссионная томография, совмещенная с компьютерной томографией (ПЭТ-КТ).

Компьютерная томография является более чувствительным методом и способна выявлять более мелкие патологические очаги, которые, как правило, невозможно определить при рутинной рентгенографии. Использование метода КТ часто демонстрирует распространение опухоли в мягкие ткани, что может наблюдаться почти в 37% случаев. КТ является неотъемлемой частью диагностического процесса при ЭМП, процесса стадирования, обеспечивая информацией относительно распространения «локальной» болезни, а также о вовлечении региональных лимфатических узлов (ЛУ). Кроме того, КТ необходима для правильного планирования лучевой терапии (ЛТ).

СПК при использовании метода МРТ выглядит как область аномального сигнала от КМ вследствие его замещения сигналом с интенсивностью, сходной с таковой от мышечной ткани, четкость изображений усиливается при использовании контраста. МРТ во многих случаях позволяет выявить экстраоссальный компонент, который может «вторгаться» в прилежащие структуры, такие как спинной

мозг и нервные стволы. МРТ-признаки дополнительных очаговых изменений были выявлены у 4 из 12 пациентов с подозрением на СПК (Moulopoulos et al.). В другой серии больных из MD Anderson Cancer Center было продемонстрировано, что у пациентов с плазмоцитомой, ограниченной торако-люмбальным отделом позвоночника, лишь 1 из 7 пациентов с негативной МРТ-картиной позвоночника прогрессировал в ММ, в то время как активная миелома развилась у 7 из 8 больных, которые на этапе стадирования оценивались как «негативные» при использовании только рентгенографического метода. Ограниченное использование МРТ для оценки состояния осевого скелета и проксимальных длинных костей снижает выявляемость очаговых изменений у больных ММ на 10% и, следовательно, не позволяет более точно установить стадию заболевания.

Метод ПЭТ-КТ всего тела с фтордезоксиглюкозой обладает целым рядом преимуществ в сравнении с другими методами: позволяет оценить состояние практически всего тела в течение одного исследования, выявлять как костномозговые, так и экстрамедуллярные очаги и, что чрезвычайно важно, дифференцировать активные опухолевые и некротические ткани. По этим причинам проведение ПЭТ-КТ рекомендуется у пациентов с подозрением на СП. Было показано, что использование ПЭТ-КТ позволяет диагностировать распространенную стадию заболевания у 30% пациентов с СП, что оказывает непосредственное влияние на выбор терапевтической стратегии.

ПЭТ-КТ и МРТ в ряде случаев не позволяют идентифицировать некоторые участки поражения. В целом, ПЭТ-КТ по сравнению с МРТ обладает более высокой чувствительностью (98 и 93%, соответственно) и специфичностью (99 и 94%, соответственно).

Таким образом, ПЭТ-КТ и МРТ являются дополняющими друг друга методами и требуются для стадирования пациентов с подозрением на СП, поскольку оба метода обеспечивают информацией о локальном и потенциальном системном распространении болезни. Несмотря на то, что предлагались различные системы стадирования ЭМП, ценность данных систем не получила подтверждения. В настоящее время считается, что прагматический подход с делением на локализованную (солитарная плазмоцитома) и диссеминированную болезнь (множественная миелома) представляется достаточным.

## ТЕРАПИЯ

Злокачественные плазматические клетки чрезвычайно чувствительны к радиации и, следовательно, первичной терапией выбора для СП часто является локальная лучевая терапия (ЛТ), которая, как было убедительно продемонстри-

ровано, обеспечивает превосходный локальный контроль у более чем 80% пациентов. Лечение и принципы последующего наблюдения за такими пациентами вне зависимости от варианта плазмоцитомы сходны.

## ЛЕЧЕНИЕ КОСТНОЙ СОЛИТАРНОЙ ПЛАЗМАЦИТОМЫ

Большинство пациентов получает первичное лечение с использованием ЛТ и/или хирургического пособия, целью которого является радикальное излечение, определяемое локализацией патологического очага. При проведении ретроспективного анализа 1164 пациентов за период с 1973 по 2005 годы не было выявлено различий в выживаемости больных, подвергшихся ЛТ в сравнении с хирургическим лечением (60% в течение 5 лет и 40% в течение 10 лет). ЛТ в дозе около 40 Gy ассоциируется с высокой эффективностью локального контроля (более 85%). Терапия при этом проводится ежедневно фракционно (по 1.8–2.0 Gy). Поле облучения должно включать все вовлеченные ткани с участком окружающих здоровых тканей (не менее 2 см). В случаях СПК с поражением позвоночника зона облучения должна включать как минимум один непораженный позвонок с обеих сторон. Рентгенологическими маркерами ответа (отмечаются почти у половины пациентов) после проведения ЛТ являются признаки склероза и реминерализации пораженной зоны. Признаки восстановления костной ткани при использовании методов КТ и МРТ менее очевидны и развиваются позднее.

Доступные литературные данные о влиянии дозы облучения на локальный контроль опухоли в зависимости от размера опухоли весьма противоречивы. Так, сообщалось об отсутствии локального контроля у 31% больных при использовании дозы менее 40 Gy и лишь о 6% неудач при более высокой суммарной дозе. В исследовании Frassica et al. не было случаев неудач при использовании ЛТ в дозе более 45 Gy. В случаях СПК больших размеров, более 5 см в диаметре (bulky tumors) доза менее 35 Gy не приводила к локальному контролю в 83% случаев, в то время как частота неудач снижалась до 33% при использовании дозы более 40 Gy. Результаты исследований позволили сформулировать рекомендации (United Kingdom Myeloma Forum, 2004) по проведению ЛТ у пациентов с СПК: плазмоцитомы размером менее 5 см в диаметре должны подвергаться облучению в дозе 40 Gy (20 фракций), в то время как крупных очагов

(более 5 см) суммарная доза должна быть увеличена до 50 Gy. В то же время некоторые исследователи не выявили связи между дозой, размером опухоли и риском отсутствия адекватного локального контроля. Действительно, сообщалось о случаях отсутствия локального контроля при использовании дозы более 50 Gy. В то же время рутинной практикой является использование дозы 45 Gy для СПК с вовлечением позвонков. При этом частота локальных неудач составляет около 12%. Рецидив СПК может локализоваться за краями первичной опухоли в случаях ее распространения за пределы зоны первичного облучения, в пределах облученной зоны и, в редких случаях, в дренирующих ЛУ. Профилактическое облучение локальных лимфатических коллекторов обычно не используется.

Хирургическое лечение обычно применяется у пациентов с функциональной нестабильностью пораженной области или при развитии неврологических осложнений. В то же время считается, что пациенты с поражением позвоночника должны быть направлены в ортопедическое или нейрохирургическое отделение с целью определения показаний для проведения раннего (первичного) оперативного лечения. При необходимости проведения декомпрессионной ламинэктомии обычно рекомендуется использование переднего доступа, поскольку он обеспечивает оптимальный подход к опухоли и не оказывает негативного влияния на проведение последующей ЛТ. Используются различные варианты реконструктивных хирургических воздействий. Роль вертебропластики при ведении пациентов с СПК не изучена.

До сих пор не вполне очевидна роль адъювантной химиотерапии (ХТ) при лечении больных с СПК. Теоретически ХТ способна улучшить локальный контроль при комбинировании с ЛТ, однако доступные литературные данные по этому поводу противоречивы, кроме того, изученные группы пациентов малочисленны, что не позволяет сформулировать какие-либо конкретные рекомендации. В одном рандомизированном контролируемом исследовании было продемонстрировано, что ХТ с использованием

мелфалана и преднизона (МР) в течение 3 лет после проведения ЛТ снижает частоту прогрессирования в миеломе с 54 до 12% при среднем периоде наблюдения 8,9 лет. Однако данное исследование нельзя считать корректным, поскольку в него было включено небольшое количество пациентов (по 25 в каждой ветви), причем преимущественно молодого возраста. Принимая во внимание потенциальный высокий риск развития миелодисплазии или лейкоза, трудно рекомендовать 3-летний прием мелфалана таким пациентам. Большинство экспертов не рекомендуют постоянную терапию по программе МР продолжительностью более года, ограничивая количество циклов лечения десятью. В настоящее время проведение ХТ после ЛТ не рекомендуется. Известно, что комбинация талидомида и золедроновой кислоты увеличивает время прогрессирования из «тлеющей» в активную миелому, однако данные о роли этих препаратов при СПК отсутствуют. Для пациентов с СПК представляется логичным проведение лишь ЛТ с последующим тщательным динамическим наблюдением. В случае появления признаков прогрессирования болезни необходимо провести повторную оценку больного для выявления рецидива плазмоцитомы или развития активной миеломы, что может потребовать проведения системной противомиеломной терапии. Роль трансплантации аутологичных гемопоэтических стволовых клеток для лечения СПК неясна, т.к. доступны лишь единичные сообщения по этому поводу.

При успешной ЛТ уровень моноклонального протеина сыворотки и мочи обычно снижается, однако полное его исчезновение отмечается не так часто. Снижение уровня парапротеина может происходить достаточно медленно и, следовательно, в течение длительного периода времени. Крайне редко М-протеин исчезает полностью, если на время диагностики СПК его уровень превышал 10,0 г/л. В одном исследовании было продемонстрировано, что наличие/отсутствие М-протеина на этапе диагностики или его исчезновение после завершения ЛТ не оказывали влияния на риск прогрессирования в миеломе. По мнению Wilder et al., персистенция М-протеина на протяжении более одного года после завершения ЛТ является единственным наиболее значимым прогностическим фактором, определяющим риск прогрессирования в миеломе, при этом у большинства пациентов признаки прогрессирования появляются в течение 2 лет. Приведенные данные свидетельствуют о том, что больные с СПК должны подвергаться тща-

тельному мониторингованию сразу после завершения ЛТ, поскольку очевиден существенный риск прогрессии в активную миелому.

В исследовании, включающем 116 пациентов клиники Mayo, были установлены следующие основные детерминанты риска прогрессирования: (1) персистенция сывороточного М-протеина на протяжении 1–2 лет после установления диагноза, (2) персистенция М-протеина мочи, (3) размер сывороточного М-протеина. Пациенты с уровнем М-протеина 5,0 г/л и более в течение 1–2 лет после завершения ЛТ имеют 50% риск прогрессирования в миелому в течение первых 5 лет по сравнению с больными, у которых уровень сывороточного М-протеина менее 5,0 г/л; при этом риск прогрессирования в течение 5 лет составляет 13% ( $p < 0,001$ ). (4) У больных с аномальным соотношением СЛЦ на момент диагностики СПК (менее 0,26 или более 1,65) риск прогрессирования в активную миелому выше по сравнению с пациентами, у которых соотношение СЛЦ было в пределах нормальных величин ( $p = 0,039$ ). Риск прогрессирования в миелому для больных с аномальным соотношением СЛЦ составил 44% в течение 5 лет, 51% в течение 10 лет и 51% в течение 15 лет, в то время как для пациентов с нормальным соотношением СЛЦ риск составил 26%, 32% и 36%, соответственно (в те же временные интервалы). Кроме того, аномальное соотношение СЛЦ (менее 0,25 или более 4,0) ассоциировалось с неблагоприятным влиянием на общую выживаемость. На основании полученных данных была предложена стратификационная модель для оценки риска прогрессирования в активную миелому, которая основана на соотношении СЛЦ и уровне сывороточного М-протеина менее 5,0 г/л в течение 1–2 лет после верификации диагноза: больные с нормальным соотношением СЛЦ и уровнем М-протеина менее 5,0 г/л отнесены в группу низкого риска прогрессирования — 13% в течение 5 лет, пациенты с аномальным соотношением СЛЦ или уровнем М-протеина выше 5,0 г/л составили группу промежуточного риска (26% в течение 5 лет), в то время как больные с аномальным соотношением СЛЦ и высоким уровнем М-протеина имели наиболее высокий риск прогрессирования (62% в течение 5 лет). Чрезвычайно важно отметить, что отсутствие М-протеина в сыворотке или моче на момент установления диагноза не исключает риск прогрессирования в миелому.



## ЛЕЧЕНИЕ ЭКСТРАМЕДУЛЛЯРНОЙ ПЛАЗМОЦИТОМЫ

При выявлении ЭМП необходимо, прежде всего, определиться с объемом инструментальных диагностических исследований для проведения корректного стадирования патологического процесса. Объем данных исследований в настоящее время является предметом дискуссий. Для определения распространенности процесса и планирования лечения необходимо выполнения КТ, ПЭТ-КТ или МРТ. Для исключения системного заболевания во многих клиниках дополнительно используют рутинное рентгенографическое исследование или ограниченную МРТ (осевой скелет) совместно с исследованием биоптата КМ. Однако данные рекомендации не являются общепринятыми.

ЭМП является высоко радиочувствительной, при этом локальный контроль достигается более чем у 80% больных при использовании дозы облучения 35–40 Gy. По этой причине радикальное оперативное вмешательство не рекомендуется для ЭМП локализованных в области головы и шеи. Более того, в недавнем исследовании (n=68) было показано, что риск прогрессирования в миелому выше при использовании хирургического лечения (50%) в сравнении с ЛТ (17%). Риск локальной неудачи при проведении ЛТ выше в случаях, когда размер опухоли превышает 5 см, по этой причине многие авторы рекомендуют использование более высокой дозы (до 50 Gy) в таких случаях. В то же время, в наиболее крупной опубликованной на сегодняшний день когорте больных (n=52) не было выявлено зависимости доза-ответ для опухолей диаметром более или менее 4 см.

Оптимальный размер таргетного участка для осуществления локального лучевого воздействия не уточнен. В соответствии с рекомендациями UK Myeloma forum (2004) зона облучения должны включать в себя участок здоровых тканей протяженностью не менее 2 см от края опухоли. В отношении профилактического облучения дренирующих ЛУ рекомендации противоречивы, поскольку известно, что ЭМП предрасположена к рецидивированию в регионарные ЛУ. Некоторые клинические группы включают в зону облучения лишь вовлеченные клинически ЛУ, в то время как другие включают облучение локальных ЛУ в рутинную практику. Во многих исследованиях было показано, что включение в зону облучения дренирующих ЛУ не является необходимым. Данные наблюдения наряду с существенным нарастанием токсичности, ассоци-

ированным с увеличением площади полей облучения, предполагают, что ЛТ непосредственно ЭМП может быть достаточной мерой у подавляющего числа пациентов. Облучение шейных ЛУ должно использоваться лишь для пациентов с клинически вовлеченными ЛУ, или же у пациентов с высоким риском рецидива, в частности, с большой опухолевой массой (bulky disease), или при первичном поражении кольца Вальдейера.

Для лечения ЭМП иных локализаций (кроме головы и шеи) используются как ЛТ, так и хирургическое лечение. Основываясь на ретроспективном анализе литературных данных, складывается впечатление, что хирургический метод является предпочтительным у пациентов с ЭМП, ассоциированными с кишечником. В то же время нет четких свидетельств того, что какой-либо из данных подходов является предпочтительным в плане риска развития местного рецидива или прогрессии в миелому. На сегодняшний день отсутствуют указания на целесообразность использования адьювантной ХТ у пациентов с ЭМП.

Больные с ЭМП должны подвергаться тщательному наблюдению во время проведения и после завершения ЛТ для выявления и лечения ранних и отсроченных нежелательных эффектов ЛТ, включая ксеростомию, лучевой пневмонит, вторичные опухоли.

Рецидив и прогрессирование в множественную миелому

Неудачи локальной терапии проявляются либо в виде рецидива в ранее облученной области, по краю облученной области, или в дренирующих ЛУ. У части пациентов развивается другая изолированная СП, хотя в большинстве случаев наступает прогрессирование в миелому. При использовании современных методов лечения риск локального рецидива составляет менее 15%. Риск прогрессирования в миелому выше при СПК в сравнении с ЭМП (около 50% и 21%, соответственно, в течение 5 лет). Важно отметить, что риск прогрессирования в миелому не связан с наличием/отсутствием М-протеина на момент диагностики СП. Среднее время до прогрессирования в миелому из СПК составляет около 24 месяцев, хотя может подвергаться существенным вариациям. Риск прогрессирования в ММ возрастает с течением времени с 51% к 5 годам до 72% к 10 годам после выявления СП. В крупном исследовании было продемонстриро-

вано, что единственным фактором, ответственным за риск прогрессирования, был возраст пациентов. Для больных моложе 60 лет к моменту диагностики СП риск прогрессирования в ММ через 10 лет составил 67%, в то время как для более возрастных пациентов — 76% (p=0,007). Риск локального рецидива минимальный при поражении плазмоцитомой позвонка.

При ретроспективном анализе группы больных (n=68) с ЭМП головы и шеи оказалось, что риск прогрессирования в ММ зависел от локализации первичной опухоли и был наиболее высоким при поражении сино-назального тракта (37%) и ротоглотки (18%). При этом риск прогрессирования в миелому оказался минимальным у больных, получивших ЛТ по сравнению с пациентами, подвергшимся только хирургическому лечению (17% и 50%, соответственно). Для подтверждения данных выводов необходимы дальнейшие исследования. Среднее время прогрессирования ЭМП в миелому составляет 24 месяца. Так же, как

и в случаях СПК, наличие/отсутствие М-протеина на момент диагностики ЭМП не оказывает влияния на риск прогрессирования.

Не вызывает сомнений тот факт, что все пациенты с СП нуждаются в тщательном наблюдении после проведения первичного лечения. Несмотря на то, что риск прогрессирования в миелому максимальный в течение первых нескольких лет после установления диагноза, больные нуждаются в пожизненном наблюдении. Больные, у которых развивается местный рецидив, могут подвергаться повторному хирургическому или лучевому лечению в зависимости от локализации, предшествующей лучевой нагрузки и состояния тканей, принимая во внимание нарастание потенциальной токсичности предполагаемого лечения. В случаях прогрессирования в миелому больные должны получать лечение в соответствии с общепринятыми рекомендациями или в рамках участия в клинических исследованиях (предпочтительнее).

## ПРОГНОЗ

В большинстве исследований сообщается о превосходной общей выживаемости в случаях СПК и ЭМП с медианой, превышающей 10 лет. В соответствии с обобщенными данными многоцентровой сети (Rare Cancer Treatment Network, 2006) средняя общая выживаемость составляет 74% к 5 годам и 54% через 10 лет после диагностики СП. Однако данные других обобщающих источников (SEER, 2009) свидетельствуют о более низкой выживаемости: 57% через 5 лет и лишь 37% через 10 лет. Существуют различные потенциальные объяснения столь противоречивых данных, включая неполное составление отчетов и включение в анализ существенного количества больных, у которых могла присутствовать множественная миелома. Единственной де-

терминантой, оказывающей влияние на общую выживаемость, является возраст на момент установления диагноза, при этом пациенты старше 60 лет характеризуются менее продолжительной общей выживаемостью. В то же время нельзя не отметить без оптимизма тенденцию к улучшению прогноза для больных с СП, которые получали лечение в период с 1973 по 2005 годы, что, вероятно, может быть частично объяснено уточнением определения заболевания (СП) и направлением пациентов в специализированные центры с опытом лечения таких больных. Основными причинами смерти больных, у которых не отмечена прогрессия в множественную миелому, являются сердечнососудистая и цереброваскулярная патология.

Пташников Д. А., Михайлов И. М., Засульский Ф. Ю.

ФГБУ «РНИИТО им. Р. Р. Вредена»

**ТРАВМАТОЛОГО-ОРТОПЕДИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ В КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ БОЛЬНЫХ МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМОЙ**  
(Лекция)

Множественная миелома (миеломная болезнь) относится к злокачественным системным лимфопролиферативным заболеваниям, протекающим с поражением костного мозга.

Болезнь проявляется обычно у людей пожилого возраста, случаи заболевания в возрасте до 40 лет редки. Мужчины болеют несколько чаще. Поражение костей отмечается более чем у 80% пациентов с впервые выявленным заболеванием. Наиболее часто поражаются кости, содержащие красный костный мозг — кости свода черепа и тазовые, позвонки, ребра, грудина. Из трубчатых костей чаще поражаются бедренная и плечевая кости [4].

Множественная миелома может длительно протекать бессимптомно, со временем у пациентов появляются слабость, потеря массы тела. Поражение костей при миеломе (как плоских, так и трубчатых) является одним из основных факторов патогенеза и это находит свое отражение в клинической картине заболевания. Болевой синдром в костях является наиболее частым признаком миеломы и в 70% случаев является первым признаком заболевания. Чаще всего пациенты предъявляют жалобы на ноющие боли в спине, грудной клетке, конечностях, усиливающиеся при осевой нагрузке. Острые боли чаще всего являются признаком свершившегося патологического перелома и практически всегда сопровождаются грубым нарушением функции опорно-двигательной системы. При этом поражение позвоночника часто (около 20% случаев) сопровождается развитием неврологической симптоматики, существенно снижающей качество жизни пациента.

Разрушение кости при миеломе обусловлено разрастанием опухолевого клона. На рентгенограммах чаще всего выявляют литические очаги с четкими контурами в связи, с чем некоторые авторы обозначают их как «выбитые пробойником». Величина литических очагов не превышает 2–3 см. Литические очаги могут сливаться между собой, тем самым сильно повышая вероятность патологического перелома. Вторым вариантом течения множественной миеломы может быть резко выраженное равномерное по-

вышение прозрачности костного рисунка (остеопорозом кости). Это так называемая диффузнопаротическая форма болезни.

Клинически плазмоцитомы или так называемая солитарная миелома чаще всего проявляется на стадии угрозы или уже состоявшегося патологического перелома. На рентгенограммах плазмоцитомы как правило представляет собой четко очерченный литический очаг. Очень редко выявляются остеосклеротические варианты болезни.

Стоит отметить, что чувствительность рентгенологического метода исследования недостаточно высока, т.к. позволяет выявить поражение при потере более 20% трабекулярной кости. Кроме того, картина поражения кости при миеломе не имеет рентгенологической специфичности. Поэтому магнитно-резонансная и компьютерная томографии являются необходимыми методами визуализации не только с точки зрения ранней диагностики, но и мониторинга эффективности комплексной терапии патологии [4].

Лечение множественной миеломы, как известно, носит комплексный характер и включает следующие виды:

1. Стандартная химиотерапия.
2. Высокодозная химиотерапия.
3. Поддерживающая терапия.
4. Бисфосфонаты.
5. Лучевая терапия.
6. Лечение осложнений, включающее:
  - коррекцию анемии;
  - лечение переломов кости или их профилактики при угрозе перелома;
  - корсеты, брейсы, гипсовая иммобилизация;
  - противоболевую терапию;
  - неотложную помощь (диализ, плазмаферез и др.).

**Травматолого-ортопедическая помощь** пациентам с множественной миеломой включает в себя методики консервативного лечения и различные оперативные пособия.

Консервативная терапия в виде корсетов на позвоночник, брейсов и гипсовой иммобилизации на суставы и сегменты конечностей при

угрозе перелома, или при состоявшемся не осложненном переломе позвоночника (так называемом компрессионном переломе) или, без значительного смещения отломков с грубой нестабильностью, костей конечностей, является достаточно эффективной. Она способна обеспечить достаточную функцию опорно-двигательного аппарата на период лечения пациента и удовлетворительное качество его жизни.

**Хирургическое вмешательство** последние годы применяется достаточно редко, учитывая современную эффективность лекарственной и лучевой терапии. Оно может носить радикальный характер, в случае удаления плазмоцитомы, но чаще является этапом паллиативной помощи, направленной на быстрое купирование болевой или неврологической симптоматики, и улучшения качества жизни пациента [3].

Учитывая, что оперативное лечение часто является достаточно травматичным вмешательством, связанным с различными рисками для больного, для определения тактики и объема операции необходимо учитывать следующие факторы:

- 1) гистологию опухоли;
- 2) динамику, распространенность процесса и характер повреждения костной ткани;
- 3) чувствительность опухоли к проводимой комбинированной терапии;
- 4) соматическое состояние пациента, при этом необходимо оценить какой объем операции перенесет больной, не приведет ли оперативное вмешательство к декомпенсации заболевания, сможет ли операция улучшить качество жизни пациента.

Среди всех пациентов с опухолевым поражением костей, у пациентов с множественной миеломой наблюдается самый высокий уровень патологических переломов (43%), что существенно влияет на выживаемость пациентов [1].

Стоит отметить, что у данной группы пациентов на сегодняшний день, несмотря на частоту осложнений, связанных с повреждением структуры кости, основным методом является консервативное противоопухолевое лечение.

**Показания к оперативному лечению:**

- 1) Наличие патологического перелома не поддающегося консервативной коррекции.
- 2) Интенсивный болевой синдром на фоне нестабильности кости.
- 3) Наличие неврологической симптоматики при поражении позвоночника.
- 4) Грубая костная деформация на фоне патологического процесса.

**Принципы хирургического лечения у пациентов с множественной миеломой**

В этом разделе стоит отметить, что за последние 10 лет хирургические технологии в травматологии и ортопедии достигли высочайшего уровня и позволяют с позиции минимальной инвазивности вмешательств (низкой травматичности) с использованием транскутанных, пункционных методик, получить результаты, сопоставимые с традиционной «открытой хирургией». При этом сроки лечения пациентов (госпитализации, операции и восстановления) чаще не превышают 1–1,5 недели при самом благоприятном прогнозе, и позволяют выполнять операции в любое, необходимое для пациента время, не оказывая существенного влияния на всю схему терапии, где ведущая роль принадлежит лекарственной и лучевой терапии.

По степени травматичности все оперативные вмешательства можно разделить условно на три категории:

- 1) Малоинвазивные вмешательства:
  - пункционная вертебропластика;
  - радиочастотная абляция;
  - MISS пункционный транскутанный спондилосинтез;
  - интрамедуллярный остеосинтез.
- 2) Расширенное оперативное вмешательство (при распространенном опухолевом процессе).
  - Спондилэктомия в сочетании с транспедикулярной фиксацией.
  - Эндопротезирование пораженного сегмента.
  - Декомпрессия невралгических структур.
- 3) Радикальные операции с резекцией солитарной опухоли (плазмоцитомы) блоком с эндопротезированием утраченного сегмента и восстановлением его функции.

В первом случае операции носят полуамбулаторный характер, выполняются под местной или проводниковой анестезией, и требуют от 1 до 3-х дней госпитализации пациента.

Вторая группа вмешательств выполняется при далеко зашедшем процессе, требующем резекции опухоли, что существенно повышает их агрессивность, а следовательно и восстановительный период до 10–14 дней.

Третья, наиболее редкая группа операций выполняется по исключительным показаниям и носит радикальный характер. Это обычно сложные реконструктивные вмешательства, сопровождающиеся достаточно высоким риском для жизни и здоровья пациентов.



**Заключение:**

Хирургическое лечение пациентов с множественной миеломой является стандартным, рутинным методом паллиативной помощи, направленным на быстрое купирование симптоматики заболевания, его осложнений, а также их профилактики. Оно должно применяться по строгим показаниям и при тщательной селекции пациентов.

Своевременное выявление патологии позволяет использовать весь спектр современных хирургических технологий, особенно малоинвазивных операций, направленных на быструю и эффективную помощь больным и оптимальное сочетание с лекарственной и лучевой терапией.

**ИСПОЛЬЗОВАННАЯ ЛИТЕРАТУРА.**

1. Saad F., Lipton A., Cook R. et al. Pathologic fractures correlate with reduced survival in patients with malignant bone disease // *Cancer*.— 2007.— Vol. 110 (8):1860–7.
2. Pasqualetti P., Casale R., Collacciani A., Colantonio D. Prognostic factors in multiple myeloma: a new staging system based on clinical and morphological features // *Eur J Cancer*.— 1991.— Vol. 27 (9):1123–6.
3. Моисеев С. И., Салогуб Г. Н., Степанова Н. В. Современные принципы диагностики и лечения множественной миеломы: пособие.— СПб.: ГМУ, 2006.— 39 с.
4. Patrizia Tosi. Diagnosis and Treatment of Bone Disease in Multiple Myeloma: Spotlight on Spinal Involvement. *Scientifica Volume 2013* (2013), Article ID 104546, pageshttp://dx.doi.org/10.1155/2013/104546.

Поступила 00.10.2014 г.



**III Всероссийская научно-практическая конференция  
с международным участием  
«Инфекции и инфекционная безопасность  
в гематологии и службе крови»**

**13–14 ноября 2014 г., Санкт-Петербург**

*Информационное письмо № 1*

Глубокоуважаемые коллеги!

Приглашаем Вас принять участие в работе III Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Инфекции и инфекционная безопасность в гематологии и службе крови», которая будет проходить в Санкт-Петербурге в ФГБУ «Российский научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии федерального медико-биологического агентства» по адресу: 2-я Советская ул., д. 16 (станция метро «Площадь Восстания»)

**Организаторы конференции:**

- Министерство здравоохранения Российской Федерации;
- Федеральное медико-биологическое агентство;
- Федеральное государственное бюджетное учреждение «Российский научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии Федерального медико-биологического агентства»;
- Всероссийское научно-практическое общество эпидемиологов, микробиологов и паразитологов;
- Санкт-Петербургское городское общество гематологов и трансфузиологов;
- ООО «Ком-Форум».

**Тематика конференции:**

1. Инфекционные осложнения у онкогематологических и других иммунокомпрометированных больных
2. Бактериальные и грибковые инфекции при иммуносупрессиях
3. Диагностика, профилактика и лечение инвазивных микозов
4. Вирусные инфекции у больных гемобластозами
5. Обеспечение инфекционной безопасности гемотрансфузий
6. Герпесвирусные инфекции при иммуносупрессиях и проблемы гемотрансфузионной передачи вирусов группы герпеса
7. Современные технологии индикации инфекционных агентов в гематологии и службе крови

**Тезисы направлять до 01.10.2014 г.  
по электронной почте [rosniigt2014@bk.ru](mailto:rosniigt2014@bk.ru).  
Материалы конференции будут опубликованы.**

**Правила оформления тезисов**

В первой строке указываются инициалы и фамилии авторов, через 1,5 интервала ПРОПИСНЫМИ БУКВАМИ — название работы, через 1,5 интервала официальное название учреждения, город (точка после написания указанных строк не ставится), через 1,5 интервала от предыдущей строки — текст. Структура тезисов должна быть следующей: Введение, Цель, Материалы и методы, Результаты, Выводы. Рисунки, таблицы, ссылки на литературные источники не приводятся. Аббревиатура расшифровывается при первом упоминании. Библиографический список не приводится. Тезисы оформляются в редакторе Word любой версии Microsoft Office в формате doc. Лист формата А4, шрифт Times New Roman, 12 pt. Межстрочный интервал 1,5, поля — 2,5 см со всех сторон. Максимальный объем тезисов — 2 страницы.

Авторы работ, отобранных Организационным комитетом для устного доклада, будут дополнительно информированы и получат приглашение на адрес электронной почты автора.

Программный комитет просит лекторов и докладчиков подготовить материалы для сопровождения выступлений в формате.ppt презентаций и представить их для демонстрации на флеш-карте до начала заседания.

Вниманию авторов! Название учреждения должно обязательно соответствовать официальному и приводиться без сокращений. Неправильно оформленные тезисы не будут опубликованы.

*Иванова Н. Н., Кузнецов С. А.*

**ЧАСТОТА ВСТРЕЧАЕМОСТИ .....**

*ФГБУ «Российский научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии  
Федерального медико-биологического агентства», Санкт-Петербург*

- Введение
- Цель
- Материалы и методы
- Результаты
- Выводы

(все разделы являются обязательными)

**Орг. комитет конференции:**

ФГБУ РосНИИГТ ФМБА России  
191024, Санкт-Петербург, 2-я Советская ул., д. 16  
Телефоны для справок: (812) 717–29–58; факс: 717–25–50  
Email: [rosniigt2014@bk.ru](mailto:rosniigt2014@bk.ru)  
Web-сайт: [www.bloodscience.ru](http://www.bloodscience.ru)

Орг. комитет оставляет за собой право не публиковать материалы, оформленные без учета рекомендаций, а также присланные с опозданием или не отвечающие тематике конференции. Не принятые тезисы авторам не возвращаются.

В период проведения конференции будет организована выставка современных образцов медицинского оборудования, лекарственных препаратов, диагностических методов и др.

**Участие в конференции бесплатное (регистрация обязательна).** Регистрационную форму необходимо прислать на эл. почту [info@baltika21.ru](mailto:info@baltika21.ru) и/или [it-med@inbox.ru](mailto:it-med@inbox.ru). Также можно зарегистрироваться на сайте [www.baltika21.ru](http://www.baltika21.ru)

Зарегистрированные участники получают бэйдж, дающий право присутствовать на всех заседаниях, и пакет материалов конференции.

**РЕГИСТРАЦИОННАЯ ФОРМА**

Фамилия.....  
Имя..... Отчество.....  
Ученая степень..... Ученое звание.....  
Место работы.....  
Должность.....  
Адрес организации:  
Индекс..... Область.....  
Город / нас. пункт.....  
Улица..... Дом..... корп.....  
Тел.:..... Факс:.....  
E-mail:.....

Участие с устным докладом  Публикация тезисов

Требуется бронирование гостиницы (информация по гостиницам будет выслана)

**Приглашаем Вас принять участие в работе конференции!**

**Желаем всем гостям плодотворной работы и незабываемых впечатлений от Санкт-Петербурга!**

---

Технический комитет — ООО «Ком-Форум»  
Тел/факс: (812)310–11–97; +7(921)959–00–89  
E-mail: [info@baltika21.ru](mailto:info@baltika21.ru), [it-med@inbox.ru](mailto:it-med@inbox.ru)  
Сайт: [www.baltika21.ru](http://www.baltika21.ru)