

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования "Красноярский государственный медицинский
университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого"

Министерства здравоохранения Российской Федерации

Кафедра госпитальной терапии и иммунологии с курсом ПО

РЕФЕРАТ

на тему: «Множественная миелома».

Выполнила: Ординатор 1 года обучения

Генза Мария Александровна

Проверила: ассистент Бахтина Варвара Ивановна

2022г.

План:

1. Введение.

1.1 Определение множественной миеломы.

2. Основная часть.

2.1 Этиология и патогенез.

2.2 Эпидемиология.

2.3 Классификация.

2.4 Клиническая картина.

2.5 Диагностика, дифференциальная диагностика.

2.6 Лечение и критерии оценки ответа эффективности лечения.

3. Выводы.

4. Список использованной литературы.

1. Введение.

1. 1. Определение множественной миеломы.

Множественная миелома (ММ) — опухолевое 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.

В-клеточная злокачественная опухоль, морфологическим субстратом которой являются плазматические клетки, продуцирующие моноклональный иммуноглобулин. Согласно последней версии классификации Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) 2017 г. термин «множественная миелома» заменен на термин «плазмноклеточная миелома» – заболевание, характеризующееся мультифокальной пролиферацией неопластических плазматических клеток, ассоциированное с секрецией моноклонального иммуноглобулина.

Множественная миелома на сегодня считается неизлечимым заболеванием, терапия направлена на сдерживание роста опухоли, продление жизни больных и поддержание ее качества. Прогноз зависит от того, на какой стадии выявлено заболевание, возраста пациента, степени поражения и соответствующих лабораторных показателей. К сожалению, миеломная болезнь часто диагностируется только с появлением клинических симптомов, при этом с момента начала заболевания до явной симптоматики может пройти достаточно долгое время, в течение которого выявить патологию можно только по анализу крови.

2. Основная часть.

1. Этиология и патогенез.

Патогенетически решающим фактом является длительная, хроническая антигенная стимуляция после вирусных инфекций или других хронических заболеваний, длительного воздействия токсических веществ и радиации. В результате длительной серии генетических событий формируется патологический клон В-клеток, способных к дифференцировке до ПК, но продуцирующих нефункциональный иммуноглобулин. Биологические и клинические особенности ММ связаны с генетическими aberrациями, такими как перестройка локусов генов тяжелой цепи иммуноглобулина (IGH), а также хромосомные делеции, мутации соматических генов и хромосомная гипердиплоидия с участием нечетного числа хромосом. Наличие значительного количества различных генетических нарушений обуславливает высокую вариабельность течения болезни.

ММ возникает на уровне самых ранних предшественников В-лимфоцитов, а моноклональный пул потомков первично трансформированной клетки сохраняет способность к дифференцировке до конечного этапа — плазматических клеток. По мере созревания клетки утрачивают цитоплазматические иммуноглобулины, однако иммуноглобулины появляются на их поверхностной мембране. В конечном итоге эти клетки превращаются в полностью зрелые плазматические клетки, которые теряют поверхностные иммуноглобулины, но в то же время способны секретировать иммуноглобулины соответствующего класса в межклеточную среду. Процесс дифференцировки В-клеток предшественниц в зрелые клетки характеризуется, в частности, сериями перестроек сегментов генов иммуноглобулинов, а также приобретением и потерей поверхностных маркеров в зависимости от последовательности этапов дифференцировки. Зрелые плазматические клетки теряют В-клеточные антигены и приобретают антиген CD38. Гены, кодирующие синтез тяжелых и легких цепей иммуноглобулинов, локализованы в хромосомах 14 (для тяжелых цепей) и 2, 22 (для легких цепей κ , λ соответственно). Опухолевые клетки при ММ обладают определенными закономерностями роста. Важная особенность этого заболевания в том, что большинство миеломных клеток в костном мозге находится вне клеточного цикла (фаза G₀). На стадии клинических проявлений доля опухолевых клеток, находящихся в клеточном цикле (S-фаза), составляет менее 3%. На ранних стадиях заболевания рост опухоли носит экспоненциальный характер с 2–3-дневным периодом удвоения. При достижении опухолью размера, при котором она может быть распознана

клинически (количество опухолевых клеток около $10^{12}/\text{м}^2$ поверхности тела, масса около $1 \text{ кг}/\text{м}^2$), фракция растущих клеток снижается. Рост опухолевых клеток практически полностью замедляется и приближается к нулевой отметке при массе опухоли около 5 % от массы тела. Однако такая опухолевая масса несовместима с жизнью. Рост опухоли может остановиться (опухоль достигает плато) при меньшей опухолевой массе. В таких случаях наблюдается относительно спокойное, более длительное течение заболевания. Необходимым условием развития ММ являются реципрокные адгезивные взаимодействия миеломных клеток с компонентами костномозгового гемопоетического микроокружения, которое служит источником факторов роста и цитокинов, обеспечивающих условия для предпочтительного роста опухолевых клеток, их выживания, дифференциации, миграции и защиты от спонтанного или индуцированного химиотерапией либо другими причинами апоптоза. В миеломных клетках и клетках стромы функционирует множество сигнальных систем, которые запускаются взаимодействием факторов роста и цитокинов со своими рецепторами, а также активацией молекул клеточной адгезии. Сигнальные каскады включают значительное количество протеинкиназ, в т. ч. серинтреонин- и тирозинкиназ, транскрипционные факторы, а также множество других сигнальных молекул белковой природы. Сигнальные пути начинаются с активации рецепторов и заканчиваются транскрипцией таргетных генов, кодирующих соответствующие белки, например, циклин D, циклинзависимые киназы, антиапоптотические белки и др. Для ММ характерны проявления сверхактивации пролиферативных антиапоптотических сигнальных систем. Критическими для ММ становятся конститутивно активные киназы: PI3-K/ АКТ (фосфатидилинозитол-3-киназа/протеинкиназа B), MAPK (митоген-активируемые протеинкиназы; RAS/ RAF/MEK/ERK), JAK/STAT3 (Янус-киназа/передатчик сигнала и активатор транскрипции 3-го типа) и транскрипционные факторы NF-κB и STAT3, которые регулируют транскрипцию генов, ответственных за адгезию, регуляцию клеточного цикла, лекарственную резистентность и другие функции. Миеломные клетки экспрессируют на своей поверхности множество молекул, которые обладают адгезивными свойствами. Идентификация молекул адгезии ICAM-1 (CD54) и N-CAM (CD44) на плазматических клетках человека стала началом для исследований в этом направлении. Были обнаружены и другие антигены, например N-CAM (CD56) и LFA-3 (CD58), которые стали признаками, подтверждающими злокачественный характер плазматических клеток. Одной из характерных особенностей миеломных клеток считается высокая экспрессия синдекана-1 (CD138) на плазматической мембране. Благодаря способности связывать и модулировать активность многих эффекторных молекул, таких как белки

внеклеточного матрикса, гепарансульфат-зависимые гемопоэтические факторы роста и цитокины, синдекан-1 способствует росту, выживанию и диссеминации неопластических клеток. Синдекан-1 вместе с интегринами усиливает адгезию миеломных клеток к строме костного мозга и принимает участие в их взаимодействиях с гемопоэтическим микроокружением. Этот протеогликан действует на клеточной поверхности, но будучи сброшенным с плазматической мембраны под действием протеиназ, он проникает в микроокружение костного мозга и затем в периферическую кровь.

2.2. Эпидемиология.

Заболеваемость ММ составляет приблизительно 1 % среди всех злокачественных опухолей и до 10–15 % всех опухолей кроветворной и лимфоидной тканей. Заболевают преимущественно люди старшей возрастной группы. Средний возраст вновь заболевших – ≈ 70 лет, распространенность заболевания среди населения моложе 40 лет не превышает 2 %. В России в 2017 г. заболеваемость ММ составила 2,78 на 100 тыс. населения, впервые было диагностировано 4 075 случая, умерли 2587 пациентов. В западных странах и США заболеваемость составляет 5–10 случаев на 100 тыс. населения.

2.3.Классификация.

Среди плазмоклеточных опухолей в настоящее время выделяют :

- моноклональную гаммапатию неясного генеза (не Ig-M тип);
- моноклональную гаммапатию неясного генеза с вовлечением легких цепей;
- плазмоклеточную (множественную) миелому;
- варианты плазмоклеточной миеломы: вялотекущую (асимптоматическую) миелому, несекретирующую миелому и плазмоклеточный лейкоз;
- плазмоцитому. Множественная миелома классифицируется по стадиям и по факторам риска.

Распространенной системой стадирования является классификация В. Durie и S. Salmon, предложенная в 1975 г. (табл. 1), которая была заменена на международную систему стадирования (International Staging System – ISS) [12], пересмотренную в 2014 г.

Таблица 1. Стадии ММ (по В. Durie, S. Salmon)

Стадия	Признаки	Клеточная масса, $10^{12}/\text{м}^2$
I	Совокупность следующих признаков: 1. Уровень гемоглобина >10 г/дл 2. Нормальный уровень кальция сыворотки 3. Рентгенологически нормальная структура костей или одиночный очаг поражения 4. Низкий уровень М-протеина: а) IgG <50 г/л; б) IgA <30 г/л Белок Бенс-Джонса <4 г/сут	$<0,6$ (низкая)
II	Показатели, не соответствующие ни I, ни III стадиям	$0,6-1,2$ (средняя)
III	Один или более из следующих признаков: <ul style="list-style-type: none">• Уровень гемоглобина $<8,5$ г/дл• Уровень кальция сыворотки превышает нормальные значения• Множественные поражения костей (>3 литических очагов)• Высокий уровень М-протеина:<ul style="list-style-type: none">○ IgG >70 г/л;○ IgA >50 г/л• Белок Бенс-Джонса >12 г/сут	$>1,2$ (высокая)

Дополнительным признаком, определяющим подстадию, является состояние функции почек:

- А – нормальная (креатинин сыворотки).
- В – сниженная (креатинин сыворотки ≥ 170 мкмоль/л или 2 г/дл).

Классификация ISS основана на важном прогностическом значении сочетания $\beta 2$ - микроглобулина и альбумина сыворотки крови (табл. 2).

Таблица 2. ISS

Стадия	Показатели	Медиана ОВ, мес
I	$\beta 2$ -микроглобулин сыворотки $< 3,5$ мг/л Альбумин $\geq 3,5$ г/дл	62
II	$\beta 2$ -микроглобулин сыворотки $< 3,5$ мг/л Альбумин $< 3,5$ г/дл или $\beta 2$ -микроглобулин сыворотки 3,5–5,5 мг/л	44
III	$\beta 2$ -микроглобулин $\geq 5,5$ мг/л	29

В 2014 г. ISS была пересмотрена (revised ISS; R-ISS). Кроме показателей $\beta 2$ -микроглобулина и альбумина сыворотки R-ISS учитывает наличие неблагоприятных хромосомных аномалий и высокий уровень лактатдегидрогеназы (ЛДГ) (табл. 3).

Таблица 3. Стандартные факторы риска ММ и R-ISS

Прогностический фактор	Критерии
Стадии ISS I II III	β -2 микроглобулин сыворотки <3,5 мг/л, альбумин \geq 3,5 г/дл Критерии не соответствуют I или III стадиям β 2-микроглобулин \geq 5,5 мг/л
Цитогенетические аномалии по FISH Высокий риск Стандартный риск	Наличие del 17p и/или транслокации t(4;14) и/или транслокации t(14;16) Отсутствие цитогенетических аномалий высокого риска
ЛДГ Норма Высокий уровень	ЛДГ сыворотки ниже верхней границы нормального уровня ЛДГ сыворотки выше верхней границы нормального уровня
Новая модель стратификационного риска ММ Стадии R-ISS I II III	ISS-стадия I, цитогенетические аномалии стандартного риска по FISH и нормальный уровень ЛДГ Критерии не соответствуют I или III стадиям R-ISS ISS стадия III и/или цитогенетические аномалии высокого риска по FISH или высокий уровень ЛДГ

2.4. Клиническая картина.

ММ отличается от всех остальных заболеваний системы крови обилием и разнообразием клинических проявлений, чем нередко ставит перед клиницистами довольно трудные задачи. Симптоматика ММ определяется инфильтрацией костного мозга клональными плазматическими клетками и органными повреждениями, включающими дисфункцию почек, костную болезнь и нарушения иммунной системы. В 10–20 % случаев болезнь протекает бессимптомно и выявляется случайно при плановых обследованиях, когда обнаруживается высокая СОЭ или белок в моче. В течение 2009 г. экспертами международной рабочей группы по множественной миеломе, учеными, занимающимися плазмоклеточными расстройствами, после нескольких совещаний и телеконференций были разработаны методические рекомендации, содержащие лабораторные тесты, необходимые при подозрении на ММ (табл. 3). При беседе с пациентом следует обратить внимание на семейный анамнез, в первую очередь на родственников первой линии, страдающих гематологическими опухолями,

особенно лимфомами, хроническим лимфолейкозом и плазмоклеточными дискразиями. Следует акцентировать также внимание на сопутствующих заболеваниях, таких как ишемическая болезнь сердца, застойная сердечная недостаточность, гипертензия, заболевания почек, печени, легких, которые будут иметь значение при выборе программы противоопухолевой терапии. Типичными клиническими признаками ММ считаются анемия, скелетные повреждения, нарушение функции почек и гиперкальциемия. Поэтому пациенты предъявляют жалобы на боль в костях скелета, головную боль, слабость, одышку и сердцебиение, утомляемость, похудение, кровотечения. Изредка наблюдается лихорадка. Более подробная клиническая симптоматика ММ представлена в табл. 4. Опухоль, ее продукты и реакции на них со стороны организма приводят к развитию многочисленных патологических изменений в различных органах и тканях. Оссалгия — ведущий симптом ММ более чем у 70 % больных в дебюте заболевания. Нередко ММ начинается внезапно, резкой болью в каком-либо отделе скелета или спонтанным переломом одной из костей. Изменения костей проявляются в виде генерализованного остеопороза, единичных или множественных очагов остеолита и патологических переломов костей. Обычно метастазы в кости подразделяют на литические, остеобластические и смешанные в соответствии с рентгенологической картиной очага поражения. В случае превалирования резорбции в костной ткани и при минимальных проявлениях восстановления кости выявляются очаги фокальной деструкции. Метастазы выглядят на рентгенограмме как очаги лизиса костной ткани, что характерно для ММ. По данным рентгенологических исследований костная ткань поражается в 80 % случаев. Деструктивные процессы развиваются в первую очередь в плоских костях (череп, ребра, грудина, кости таза), а также в позвоночнике.

Разрушение вследствие остеолитического синдрома поясничных позвонков сопровождается корешковой болью. Примерно у 1 /3 больных ММ обнаруживаются явления компрессии спинного мозга («коллапс позвоночника») или поражение конского хвоста, нарушение функции тазовых органов. Компрессия спинного мозга может быть результатом прорастания опухоли, исходящей из позвонков, в эпидуральное пространство. Наблюдается боль по типу радикулярной, мышечная слабость, потеря чувствительности, а в далеко зашедших случаях обнаруживаются нарушения функции тазовых органов, парезы и параплегии нижних конечностей. Хроническая боль, ограничение функций и нарушение дыхания, которое повышает риск легочных инфекций — типичные клинические следствия компрессионных переломов позвоночника. Костные повреждения могут становиться множественными и достигать значительных размеров. Нередко они бывают доступны для пальпации, особенно на черепе,

ключице, грудине и ребрах. 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.

Таблица 3. Рекомендации по обследованию пациентов с подозрением на множественную миелому.

Анамнез и осмотр пациента
Клинический анализ крови
Биохимический анализ крови, 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 (стандартное исследование + FISH)
Рентгенография костей скелета, включая позвоночник, таз, череп, проксимальные отделы плечевых и бедренных костей; магнитно-резонансная томография по показаниям
Сывороточный β 2-микроглобулин и лактатдегидрогеназа
Определение свободных легких цепей в сыворотке

Таблица 4. Клинические признаки множественной миеломы.

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

2.6. Диагностика и 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. 5). Продуцируемые злокачественными клетками моноклональные иммуноглобулины идентифицируются при электрофорезе сывороточных белков как острый пик в γ - или реже β -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 иммунофиксации 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 плазмоцитомой и тлеющей миеломой. Референсный интервал для κ легких 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 $\kappa/\lambda = 0,26–1,65$. 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 необходимо 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 $\geq 10\%$ 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 5. 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 $\geq 10\%$, то следует помнить и о асимптоматической (тлеющей) ММ.

Таблица 5.

*Диагностические критерии
плазмноклеточных расстройств*

РАССТРОЙСТВА	КРИТЕРИИ
Моноклональные гаммапатии неопределенного значения (MGUS) (должны быть три критерия)	<ol style="list-style-type: none"> 1. Сывороточный моноклональный протеин < 3 г/дл (30 г/л) 2. Опухолевых плазматических клеток в костном мозге $< 10\%$ 3. Отсутствие органных повреждений (CRAB-синдром: гиперкальциемия, дисфункция почек, анемия, костные деструкции или), в случае IgM MGUS — нет анемии, конституциональных симптомов, гипервязкости, лимфаденопатии или гепатоспленомегалии)
Тлеющая (асимптоматическая) миелома (должны быть 2 критерия)	<ol style="list-style-type: none"> 1. Моноклональный протеин (IgG или IgA) ≥ 30 г/л и/или опухолевых плазматических клеток в костном мозге $\geq 10\%$ 2. Отсутствие органных повреждений (CRAB)

РАССТРОЙСТВА	КРИТЕРИИ
Симптоматическая множественная миелома (должны быть три критерия)	<ol style="list-style-type: none"> 1. Опухолевых плазматических клеток в костном мозге $\geq 10\%$ 2. Присутствие в сыворотке и/или моче моноклонального протеина (за исключением больных с несекретирующей миеломой) 3. Органные повреждения (CRAB) <ul style="list-style-type: none"> • Гиперкальциемия: уровень кальция в сыворотке крови ≥ 11.5 мг/дл ($> 2,75$ ммоль/л) • Дисфункция почек: уровень креатинина в сыворотке крови > 2 мг/дл (> 173 ммоль/л) • Анемия: нормохромная, нормоцитарная с величиной гемоглобина < 2 г/дл (20 мг/л) меньше нижней границы нормы или величина гемоглобина < 10 г/дл (100 г/л) • Повреждения костей: очаги лизиса, тяжелая остеопения, компрессионные переломы (уточняется МРТ или КТ) <p>Другие симптомы: гипервязкость, амилоидоз, частые бактериальные инфекции (> 2 эпизодов в течение 12 мес.)</p>
Макроглобулинемия Вальденстрема (МВ) (три критерия)	<ol style="list-style-type: none"> 1. Моноклональный протеин IgM (независимо от размера М протеина) 2. $> 10\%$ лимфоплазматической инфильтрации костного мозга мелкими лимфоцитами, которые имеют плазматикоидную или плазмноклеточную дифференцировку и типичный иммунофенотип (Cytg+ (IgM), CD38+, CD138+, CD19+, CD20+, CD79α+, CD5+/-, CD10-, CD23-) 3. Органные повреждения (анемия, тромбоцитопения, конституциональные симптомы, гипервязкость, лимфаденопатия или гепатоспленомегалия)
Тлеющая МВ (два критерия)	<ol style="list-style-type: none"> 1. Сывороточный IgM моноклональный протеин ≥ 30 г/л и/или лимфоплазматикоидных клеток в костном мозге $\geq 10\%$ 2. Отсутствие органических повреждений
Солитарная плазмоцитома	<ol style="list-style-type: none"> 1. Биопсия солитарного очага в кости или мягкой ткани с выявлением опухолевых плазматических клеток 2. Нормальная картина костного мозга без клональных плазматических клеток 3. Нет М-протеина в сыворотке крови и/или моче, подтвержденное иммунофиксацией (небольшой М-компонент может иногда присутствовать) 4. Отсутствие изменений в костях скелета при рентгенологическом исследовании и магнитно-резонансной томографии (за исключением одиночного очага при солитарной плазмоцитоме кости). При экстрамедуллярной плазмоцитоме нет изменений в костях скелета, но есть мягкотканая опухоль из клональных плазматических клеток 5. Отсутствие органических повреждений (CRAB)
POEMS синдром (4 критерия)	<ol style="list-style-type: none"> 1. Выявление моноклональных плазмноклеточных расстройств (обычно λ-тип) 2. Периферическая нейропатия 3. Один из 3 больших признаков: склеротические изменения костей, болезнь Кастлемана, высокий уровень сосудистого эндотелиального фактора роста 4. Один из 6 малых признаков: органомегалия, отеки, эндокринопатия (исключая сахарный диабет и гипотиреозидизм), типичные изменения кожи, отек зрительного нерва, тромбоцитоз, полицитемия

У больных с тлеющей миеломой не выявляются признаки CRAB-синдрома (табл. 5). Солитарные плазмоцитомы кости являются редкими опухолями (3–5% всех случаев плазмноклеточных неоплазий). Диагноз костной (оссальной) плазмоцитомы устанавливают в тех случаях, когда плазмоцитома 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 плазмоцитомы должен быть доказан морфологически (биопсия пораженной кости) (см. табл. 5). Больному необходимо проведение всего комплекса исследований с целью выявления возможной генерализации процесса (рентгенография костей скелета, МРТ, ПЭТ-КТ). Внекостная

(экстрamedулярная) плазмоцитома — солитарная плазмоцитома, которая исходит из мягких тканей. В большинстве случаев плазмоцитома мягких тканей, протекающая с поражением верхних дыхательных путей и полости рта, считается локализованной плазмноклеточной 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 экстрamedулярных очагах и отсутствии данных за ММ (см. табл. 5). 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 лейкоцизация 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 мм³ 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 аберрации. Трудности могут возникнуть при дифференциальной диагностике ММ и макроглобулинемии Вальденстрема (МВ). МВ характеризуется, с одной стороны, лейкокической пролиферацией специфических лимфоидных элементов в костном мозге, селезенке, печени, лимфатических узлах, с другой — присутствием моноклонального IgM в сыворотке крови (см. табл. 5). 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. POEMS — англоязычная аббревиатура, предложенная

в 1980 г. Р.А. Bardwick 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 5. 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, спондилолистеза. 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 плазмоклеточной 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. Плазмцитоз 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.

2.7. Лечение и критерии оценки ответа эффективности лечения.

Неоднократные попытки выработать критерии оценки ответа на противомиеломную терапию часто сопровождались неудачами. Так разработанные CLMTF, SWOG, ECOG критерии не были приняты большинством медицинского сообщества. EBMT/IBMTR/ABMTR опубликовали критерии ответа и прогрессирования ММ для пациентов, получивших в качестве лечебной опции аутологичной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (АТГСК). Эти критерии известны как критерии Блэйда или EBMT. В 2006 г. IMWG представила универсальные критерии ответа, отличные от критериев EBMT, которые были дополнены данными измерения уровней и соотношения СЛЦ, критериями прогрессии для пациентов с неизмеряемой болезнью, модификацией прогрессии заболевания (ПЗ) для пациентов с полным ответом (ПО), а также категориями очень хорошего частичного ответа (ОХЧО) и строгого полного ответа (СПО). В этих критериях отменен 6-недельный интервал для подтверждения ответа и удалена категория минимального ответа (МО). Критерии ответа IMWG дополнили и уточнили проблемы, возникающие при использовании критериев EBMT и являются на сегодняшний день стандартом, рекомендованным для применения в клинической практике, текущих и перспективных клинических исследованиях (КИ). Критерии диагностики, стадирования, стратификации риска и оценки ответа при ММ представлены в таблице 6.

Таблица 6 – Критерии ответов на лечение множественной миеломы (Durie B. Et al., 2006; Kyle R., Rajkumars., 2008; Palumbo A., 2014).

Ответы	Критерии
Полный ответ (ПО)	Негативный результат иммунофиксации сыворотки и мочи, исчезновение любой мягкотканной плазмочитомы, <5% плазматических клеток в КМ. У больных, у которых заболевание измерялось только уровнем СЛЦ в сыворотке, для ПО требуется нормальное соотношение СЛЦ (0,26-1,65). Для подтверждения ПО необходимы два последовательных исследования
Строгий полный ответ (СПО)	ПО, как определено выше, плюс нормальное соотношение СЛЦ и отсутствие клональных плазматических клеток при иммуногистохимическом исследовании или при 2-4-цветной проточной цитометрии. Необходимо два последовательных исследования лабораторных параметров
Иммунофенотипичный ПО	Строгий ПО, как определено выше, плюс отсутствие в КМ фенотипически aberrантных плазматических клеток (клональных) с проанализированными как минимум 1 млн клеток КМ при

	мультипараметрической проточной цитометрии (>4 цветов)
Молекулярный ПО	ПО, как определено выше, плюс негативная аллель-специфичная олигонуклеотидная ПЦР, чувствительность выше 10^{-5}
Очень хороший частичный ответ (ОХЧО)	М-компонент сыворотки и мочи определяется при иммунофигурации, но не при электрофорезе, или уменьшение М-компонента сыворотки и мочи $\geq 90\%$ плюс М-компонент мочи < 100 мг/24ч. У пациентов, у которых заболевание измерялось только уровнем СЛЦ в сыворотке, в дополнение к критериям ОХЧО требуется снижение $>90\%$ в разнице между уровнями вовлеченных и не вовлеченных СЛЦ. Необходимы два последовательных исследования
Частичный ответ (ЧО)	Снижение сывороточного М-протеина $\geq 50\%$ и снижение М-протеина в сточной моче на $\geq 90\%$ или до < 200 мг/24ч. Если М-протеин в сыворотке и моче не поределяется, требуется снижение на $\geq 50\%$ в разнице между уровнями вовлеченных и не вовлеченных СЛЦ вместо критериев М-протеина. Если М-протеин сыворотки и мочи, а также СЛЦ сыворотки не определяются, необходимо уменьшение в КМ плазматических клеток на $\geq 50\%$, при условии, что в дебюте их было $\geq 30\%$. Дополнительно, если в дебюте отмечались мягкотканые плазмоцитомы, необходимо уменьшение их размера на $\geq 50\%$. Необходимы два последовательных исследования. Отсутствие признаков прогрессирования или новых костных повреждений при радиографическом исследовании
Минимальный ответ (МО) - только для рецидива рефрактерной ММ	Снижение количества сывороточного М-протеина $\geq 25\%$, но $\leq 49\%$ и снижение М-протеина в суточной моче на 50-89%. Дополнительно, если в дебюте отмечались мягкотканые плазмоцитомы, необходимо уменьшение их размера на 25-49%. Нет увеличения размеров или количества литических костных повреждений (развитие компрессионных переломов не исключает ответа).
Стабилизация (не рекомендуется как индикатор ответа; стабильность заболевания лучше всего описывается временем до прогрессирования)	Не соответствует критериям для ПО, ОХЧО, Ч, или прогрессирования. Отсутствие признаков прогрессирования или новых костных повреждений при радиографическом исследовании.

Категория ОХЧО является полезной для оценки глубины ответа. Это позволяет выделить группу больных, у которых документировано исчезновение М-компонента при ИЭФ, но сохраняется позитивная ИФ из группы пациентов, у которых достигнута лишь 50% редукция сывороточного М-протеина. Категория ОХЧО должна быть использована в КИ для более корректного сравнения различных режимов терапии. Исследования уровней СЛЦ сыворотки крови чрезвычайно полезно пациентам, у которых отсутствует измеряемая болезнь, определяемая как уровень М-протеина сыворотки крови ≥ 10 г/л или М-протеина мочи ≥ 200 мг/24ч. Исходный уровень невовлеченных СЛЦ должен быть, как минимум 100 мг/л, при этом должно определяться аномальное соотношение СЛЦ, презентировавший клональный характер изменений. Данное исследование состоит из 2-х различных детерминант. Одна выявляет -СЛЦ (нормальные значения 3,3-19,4 мг/л), другая -СЛЦ (нормальные значения 5,7-26,3 мг/л). Нормальное

соотношение уровней / СЛЦ составляет 0,26-1,65. При соотношении менее 0,26 констатируется наличие моноклональных - СЛЦ, при более 1,65 – моноклональных -СЛЦ. Изотип «вовлеченных» СЛЦ является моноклональным, в то время как иной тип СЛЦ является «невовлеченным». Уровень СЛЦ повышается при снижении функции почек и, соответственно, не является свидетельством повышения истинного уровня моноклональных СЛЦ.

Тактика ведения пациентов моложе 65 лет и пожилых пациентов отличается. Для лечения «первичных» пациентов моложе 65 лет с ММ без серьезной сопутствующей патологии в программу лечения включают высокодозную химиотерапию (ВДХТ) с трансплантацией ауто-ТГСК. Пациентам старше 65 лет или молодым лицам с клинически значимыми сопутствующими заболеваниями следует рекомендовать комбинации на основе новых лекарственных препаратов без этапа ВДХТ с ауто-ТГСК. При выборе схемы индукционной терапии необходимо также учитывать сопутствующие заболевания пациента и осложнения ММ. При наличии клинически значимой кардиальной патологии целесообразно исключить из терапии антрациклины. Для лечения пациентов с почечной недостаточностью терапией выбора являются бортезомибсодержащие режимы с высокими дозами дексаметазона. При наличии жизнеугрожающих состояний (клинически значимое кровотечение, некомпенсированный сахарный диабет тяжелого течения) противоопухолевая терапия проводится сразу после купирования указанных осложнений.

Пациентам с впервые диагностированной ММ – не кандидатам на ВДХТ с аутоТГСК – рекомендуется лечение одной из программ с включением бортезомиба – VMP или VD в качестве альтернативной опции, а также при наличии противопоказаний к применению бортезомиба рекомендуется проведение терапии комбинациями с включением леналидомида. Пациентам старше 65 лет с впервые диагностированной ММ – не кандидатам на ВДХТ с ауто-ТГСК, которым не могут быть назначены бортезомиб и леналидомид, рекомендуется проведение терапии комбинацией бендамустина и преднизолона.

Пациентам старше 75 лет с неудовлетворительным физическим состоянием, тяжелой сопутствующей патологией рекомендуется терапия комбинацией мелфалана с преднизолоном.

Пациентам с впервые выявленной ММ в возрасте до 65 лет, а также пациентам 65–70 лет с хорошим соматическим статусом без тяжелых сопутствующих заболеваний рекомендуется проведение высокодозной консолидации, включающей 1 или 2 трансплантации ауто-ТГСК.

Пациентам с впервые выявленной ММ в возрасте до 65 лет, а также пациентам 65–70 лет с хорошим соматическим статусом без тяжелых сопутствующих заболеваний, которым планируется консолидация ауто-ТГСК, в качестве индукционной терапии рекомендуется применять один из следующих режимов терапии :

- Бортезомиб/циклофосфамид/дексаметазон(VCD)
- Бортезомиб/доксорубин/дексаметазон (PAD)
- Бортезомиб/дексаметазон (VD).

Пациентам с впервые выявленной ММ в возрасте до 65 лет, а также пациентам 65–70 лет с хорошим соматическим статусом без тяжелых сопутствующих заболеваний, которым планируется выполнение ауто-ТГСК, при недостаточном ответе на индукционную терапию бортезомибсодержащими режимами (не достигнута по крайней мере ЧР после 4–6 циклов) рекомендуется применять 2-ю линию терапии одним из следующих леналидомидсодержащих режимов терапии:

- Леналидомид/дексаметазон(RD/Rd)
- Леналидомид/бортезомиб/дексаметазон(VRD)
- Леналидомид/доксорубин/дексаметазон (RAD)
- Леналидомид/циклофосфамид/дексаметазон (RCD)
- Леналидомид/циклофосфамид/преднизолон(RCP) .

Пациентам с впервые выявленной ММ в возрасте до 65 лет, а также пациентам 65–70 лет с хорошим соматическим статусом без тяжелых сопутствующих заболеваний, которым планируется консолидация ауто-ТГСК, в качестве индукционной терапии не рекомендуется применять схемы терапии, включающие мелфалан.

Пациентам с впервые выявленной ММ в возрасте до 65 лет, а также пациентам 65–70 лет с хорошим соматическим статусом без тяжелых сопутствующих заболеваний, достигшим ПР или ЧР после индукционной терапии, рекомендуется выполнение мобилизации и сбора ГСК крови под лабораторным контролем количества стволовых кроветворных клеток в периферической крови и аферезном продукте методом проточной цитометрии для последующего выполнения аутоТГСК .

Пациентам с впервые выявленной ММ в возрасте до 65 лет, а также пациентам 65–70 лет с хорошим соматическим статусом без тяжелых сопутствующих заболеваний, достигшим ПР или частичной ремиссии (ЧР) после индукционной терапии, в случае успешного сбора ГСК крови

рекомендуется выполнение ВДХТ мелфаланом и последующей трансплантации ауто-ТГСК.

Для пациентов с ММ, которым была выполнена ВДХТ и ауто-ТГСК, через 100 дней после проведения ВДХТ и ауто-ТГСК рекомендуется иммунофенотипирование биологического материала (пунктата КМ) для выявления маркеров минимальной остаточной болезни при гемобластозах.

Для пациентов ММ в возрасте до 65 лет, а также пациентам 65–70 лет с хорошим соматическим статусом без тяжелых сопутствующих заболеваний после выполнения ВДХТ и ауто-ТГСК рекомендуется проведение консолидирующей терапии для повышения качества противоопухолевого ответа, достигнутого на предыдущих этапах лечения. В настоящее время рядом крупных многоцентровых исследований показано значение поддерживающей терапии, назначаемой после 1-й или 2-й ауто-ТГСК. При этом в качестве терапевтических препаратов рассматриваются бортезомиб в дозе 1,3 мг/м² каждые 2 нед. в течение 2 лет или до прогрессии и леналидомид в дозе 10–15 мг/сут в течение 1–2 лет или до прогрессии. Исследовательские центры представляют убедительные данные по увеличению показателей ВВП, ВДП и ОВ.

Для пациентов ММ в возрасте до 65 лет, а также пациентам 65–70 лет с хорошим соматическим статусом без тяжелых сопутствующих заболеваний, ответивших на индукционную терапию бортезомибом (достигнута по крайней мере ЧР после 4–6 циклов бортезомибсодержащей терапии), после выполнения ВДХТ, одной или тандемной ауто-ТГСК и консолидирующей терапии (если она проводилась) рекомендуется проведение поддерживающей терапии бортезомибом в дозе 1,3 мг/м² каждые 2 нед в течение 2 лет или до прогрессии с целью подавления пролиферации остаточного клона опухолевых клеток и предупреждения рецидива заболевания.

Для пациентов ММ в возрасте до 65 лет, а также пациентам 65–70 лет с хорошим соматическим статусом без тяжелых сопутствующих заболеваний после выполнения ВДХТ, одной или тандемной ауто-ТГСК и консолидирующей терапии (если она проводилась), рекомендуется проведение поддерживающей терапии леналидомидом в дозе 10–15 мг/сут в течение 1–2 лет или до прогрессии с целью подавления пролиферации остаточного клона опухолевых клеток и предупреждения рецидива заболевания .

Рецидивы при ММ неизбежно наступают у большинства пациентов. Выбор программы лечения рецидивов зависит от эффективности предшествующей терапии, длительности ремиссии, состояния и возраста пациента, сопутствующей патологии и осложнений, сопровождавших первоначальную

терапию. При поздних рецидивах (спустя 12 мес. после окончания предшествующего лечения) возможно возобновление первичной терапии. При ранних рецидивах и рефрактерной ММ необходима смена программы лечения с включением препаратов с другим механизмом действия. Повторную ВДХТ с аутоТГСК при рецидиве целесообразно проводить только в тех случаях, когда ремиссия после первой ВДХТ продолжалась 2–3 года.

Для пациентов ММ с иммунохимическим рецидивом или прогрессией ММ, когда отмечается медленное нарастание уровня моноклонального белка при отсутствии клинических симптомов, рекомендуется выжидательная тактика до появления показаний к противорецидивной терапии.

Пациентам с рецидивом ММ, которые раньше получали терапию ингибиторами протеасом и леналидомидом, и у которых наблюдалось прогрессирование заболевания на фоне предшествующей терапии, в качестве одной из возможных опций рекомендуется терапия с включением в схему лечения помалидомида и дексаметазона.

Пациентам с ММ, осложненной миеломной нефропатией рекомендуется проведение противоопухолевой терапии, включающей бортезомиб.

Пациентам с ММ, получающим эметогенную терапию, рекомендуется профилактика тошноты и рвоты в соответствии с существующими профильными рекомендациями.

Всем пациентам с ММ на всех этапах терапии заболевания, а также после завершения лекарственного лечения рекомендуется комплексная реабилитация.

Исследования, проведенные в последние годы, показали более высокую эффективность при рецидивах ММ комбинаций из трех препаратов, включавших леналидомид с дексаметазоном и ингибиторы протеасом нового поколения карфилзомиб (ASPIRE), иксазомиб (TOURMALINE-MM1) или моноклональные антитела элотузумаб (ELOQUENT-2), в сравнении с комбинацией леналидомида и дексаметазона. В исследовании ENDEAVOR комбинация карфилзомиба с дексаметазоном продемонстрировала более высокую эффективность по сравнению с бортезомибом в сочетании с дексаметазоном. Возможно, «триплеты» леналидомида с дексаметазоном и новыми препаратами (карфилзомибом, иксазомибом, элотузумабом) будут внедрены в клиническую практику и частично заменят комбинацию леналидомида с дексаметазоном. У больных ММ, рефрактерной к бортезомибу и леналидомиду, показана эффективность иммуномодулирующего препарата третьего поколения помалидомида в

сочетании с дексаметазоном и моноклональным антителом даратумумабом в монорежиме. Эти комбинации могут быть использованы у больных ММ с двойной рефрактерностью. Результаты недавно опубликованных исследований CASTOR и POLLUX демонстрируют высокую эффективность комбинаций даратумумаба с традиционными методами лечения (бортезомибом и дексаметазоном, а также леналидомидом и дексаметазоном) в первом рецидиве. Возможно, комбинации даратумумаба с леналидомидом и дексаметазоном или бортезомибом и дексаметазоном будут использованы на более ранних этапах болезни. Таким образом, внедрение в клиническую практику новых таргетных препаратов: ингибиторов протеасом (карфилзомиб, иксазомиб), иммуномодулирующего препарата (помалидомид), моноклональных антител (даратумумаб, элтузумаб) — улучшит результаты лечения больных с рецидивами и рефрактерной ММ. Учитывая высокую эффективность комбинаций моноклональных антител с традиционными препаратами и длительный противоопухолевый эффект, по всей вероятности, использование моноклональных антител может изменить стратегию лечения ММ.

3. Выводы.

Новейшие достижения молекулярной биологии, медицинской генетики и фармакологии позволяют по-новому подойти к оптимизации диагностики и лечения множественной миеломы – тяжелой злокачественной онкогематологической патологии, которая пока остается неизлечимой. Назрела необходимость активного внедрения в клиническую практику новых алгоритмов диагностики заболевания, включая научно обоснованную стратификацию риска на основе актуальных международных стандартов. Разработка новых, дифференцированных подходов к лечению множественной миеломы на разных этапах течения заболевания должна быть направлена на достижение оптимального баланса между эффективностью и безопасностью лечения и долгосрочный контроль болезни. Современное, более глубокое понимание патогенеза и прогноза множественной миеломы, активное и рациональное использование всего терапевтического арсенала позволяет кардинально улучшить результаты наблюдения и лечения пациентов с данным заболеванием уже в ближайшей перспективе.

4. Список используемой литературы

1. Клинические рекомендации Министерства здравоохранения РФ. Множественная миелома, 2020г. утверждения.
2. С.С. Бессмельцев. Клиническая онкогематология. Том 6, номер 3, 2013 год. Множественная миелома (патогенез, клиника, диагностика, дифференциальный диагноз). Часть I.
3. К.М. Абдулкадыров, С.С. Бессмельцев, С.В. Волошин, А.В. Чечеткин, И.С. Мартынкевич, Л.Н. Бубнова, В.И. Ругаль, Т.В. Глазанова, И.Е. Павлова, О.Е. Розанова, Ж.В. Чубукина, Л.С. Мартыненко, М.П. Иванова, А.В. Шмидт, Н.Ю. Семенова, А.Д. Гарифуллин. ФГБУ РосНИИГТ ФМБА России. Традиционные и новые подходы к диагностике, прогнозу и лечению множественной миеломы. Санкт-Петербург 2015г.
4. Бессмельцев С.С. Вестник гематологии. Том 10, №3, 2014г.
5. Катин Н.А., Михайлова Т.Е., Томчина А.В. Множественная миелома: сегодня и завтра. Медицинские новости. – 2018. – №6. – С. 17–26.
6. Вотякова О.М. Новые возможности лечения рецидивов и рефрактерной множественной миеломы (обзор литературы). Клиническая онкогематология. 2017;10(4):425–34. DOI: 10.21320/2500-2139-2017-10-4-425-434.