

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования
«Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-
Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации

КАФЕДРА
Терапии ИПО

Рецензия <проф. ДМН кафедры Терапии ИПО Грищенко Елены Георгиевны> на реферат
ординатора ~~второго~~ года обучения специальности Терапия <Мальцевой Анны Николаевны>
по теме: <Множественная миелома>.

Рецензия на реферат – это критический отзыв о проведенной самостоятельной работе ординатора с литературой по выбранной специальности обучения, включающий анализ степени раскрытия выбранной тематики, перечисление возможных недочетов и рекомендации по оценке. Ознакомившись с рефератом, преподаватель убеждается в том, что ординатор владеет описанным материалом, умеет его анализировать и способен аргументированно защищать свою точку зрения. Написание реферата производится в произвольной форме, однако, автор должен придерживаться определенных негласных требований по содержанию. Для большего удобства, экономии времени и повышения наглядности качества работ, нами были введены стандартизированные критерии оценки рефератов.

Основные оценочные критерии рецензии на реферат ординатора ~~второго~~ года обучения специальности Терапия:

Оценочный критерий	Положительный/ отрицательный
1. Структурированность	+
2. Наличие орфографических ошибок	—
3. Соответствие текста реферата его теме	+
4. Владение терминологией	+
5. Полнота и глубина раскрытия основных понятий темы	+
6. Логичность доказательной базы	+
7. Умение аргументировать основные положения и выводы	+
8. Круг использования известных научных источников	+
9. Умение сделать общий вывод	+

Итоговая оценка: положительная/отрицательная
Комментарии рецензента:

Дата: 8.11.19

Подпись рецензента:

Подпись ординатора:

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

Реферат на тему: Множественная миелома

Выполнила: ординатор 2-го года
кафедры терапии ИПО
Мальцева А.Н.

Красноярск 2019

СОДЕРЖАНИЕ

1. Актуальность
2. Эпидемиология
3. Этиология
4. Патогенез
5. Клиническая картина
6. Диагностика
7. Дифференциальная диагностика
8. Лечение
9. Заключение
10. Список использованной литературы

АКТУАЛЬНОСТЬ

Миеломная болезнь (МБ) - плазмацитома или болезнь Рустицкого - Каллера, по современной терминологии - множественная миелома (ММ), является одним из часто встречающихся парапротеинемических гемобластозов у людей пожилого и старческого возраста. Это заболевание, которое и до настоящего времени представляет проблему в терапии. Несмотря на то, что за последние 30 лет выживаемость пациентов, страдающих ММ, увеличилась в среднем от одного года до трех лет, полная ремиссия, не говоря уже о полном выздоровлении, при этом заболевании - редкость. Трудности в лечении больных ММ обусловлены чрезвычайной вариабельностью клинических проявлений и активности патологического процесса. Именно поэтому эта тема является актуальной и в настоящее время.

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Множественная миелома (ММ) – это злокачественная опухоль, морфологическим субстратом которой являются плазматические клетки, продуцирующие моноклональный иммуноглобулин. ММ составляет приблизительно 1% среди всех злокачественных опухолей, 13% среди гемопозитических опухолей. В отечественных публикациях по эпидемиологии сообщалось, что в России в 2007 г. ММ была диагностирована у 2272 вновь заболевших пациентов, умерли 1728 больных ММ или другими плазмоклеточными заболеваниями. Возрастная медиана заболеваемости 65 лет. В 2012 г. было зарегистрировано уже 3128 новых случаев ММ. При этом максимальный прирост заболеваемости онкогематологическими заболеваниями (в сравнении с показателями 2007 г.) был отмечен именно при ММ: 16,2% среди мужчин и 22,5% среди женщин. «Грубый» показатель заболеваемости ММ в России в 2012 г. составил 2,0, смертности – 1,5 на 100 тыс. населения.

ЭТИОЛОГИЯ

Факторы риска

Известны несколько факторов, которые могут влиять на возникновение множественной миеломы:

- Возраст является основным фактором риска возникновения множественной миеломы. Наиболее часто подвержены этому заболеванию люди старшего возраста, средний возраст которых составляет 70 лет.
- Раса. Множественная миелома в два раза чаще диагностируется у афроамериканцев по сравнению с белыми. Причина этого неясна.
- Воздействие радиации также является фактором риска, однако, только для небольшого числа людей.
- Семейный анамнез. В некоторых семьях встречаются несколько случаев множественной миеломы.
- Профессиональная вредность. Предполагается, что работники нефтяной промышленности имеют повышенный риск заболевания множественной миеломой.

- Ожирение нарушает обмен веществ, снижает иммунитет, что создает условия для появления злокачественных клеток.
- Другие заболевания плазматических клеток могут предшествовать возникновению множественной миеломы.

У большинства больных множественной миеломой единственным фактором риска был возраст. Таким образом, точная причина развития множественной миеломы не известна, однако не исключено, что такой причиной является изменения в ДНК (дезоксирибонуклеиновой кислоте), которая ответственна за функционирование клетки. Изменения в ДНК могут превратить плазматические клетки в опухолевые и привести к развитию множественной миеломы.

ПАТОГЕНЕЗ

В костном мозге происходит разрастание плазмоклеточных опухолевых узлов, замещающих костную ткань. Обязательным признаком плазмоклеточной опухоли считается обнаружение продукта ее синтеза P_Ig (патологический белок - парапротеин) в сыворотке крови или моче больных. Тип P_Ig не меняется в течение болезни, количество же его зависит от массы опухоли и может уменьшаться под влиянием успешной цитостатической терапии. Миеломные клетки костного мозга синтезируют остеокластактивирующий фактор (ОАФ) в результате чего возрастает число и активность нормальных остеокластов, вызывающих резорбцию кости и дегенерацию костной матрицы. Продукция и активность ОАФ частично связаны с синтезом простагландинов и высвобождением при миеломной болезни лизосомальных ферментов, индуцирующих деструкцию и деминерализацию костной ткани. Содержание общего белка крови при миеломной болезни увеличено из-за патологического парапротеина (P_Ig). Это обусловлено избыточной продукцией одного из иммуноглобулинов (чаще всего IgG и IgA ил легких цепей - белок Бенс-Джонса). Имеется снижение уровня нормальных иммуноглобулинов, диспротеинемия, т.е. гипер - или гипогаммаглобулинемия. Все эти изменения повышают вязкость крови. В среднем у 15% больных миеломной болезнью развивается тканевой парапротеиноз - параамилоидоз.

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

В хронической (развернутой) стадии опухоль обычно не выходит за пределы костного мозга и не прорастает кортикальный слой кости, признаки миелодепрессии отсутствуют или выражены умеренно, общие симптомы (лихорадка, потливость, истощение) нехарактерны;

В терминальной стадии быстро нарастает разрушение костей с прорастанием опухоли в мягкие ткани, появляются метастазы во внутренние органы и в мозговые оболочки, меняется морфология клеточного субстрата (саркоматизация), иногда миелома лейкоцизируется, падают показатели красной крови, появляется периферический эритрокарицитоз, миелемия или гранулоцитопения, тромбоцитопения.

Общее состояние больных ухудшается, они худеют, появляются потливость, лихорадка без определенных очагов инфекции, не поддающаяся антибактериальной терапии. В данной стадии монокимioterапeвтические программы обычно неэффективны. Замена

препаратов или применение полихимиотерапевтических схем дают короткий и неполный эффект.

У ряда больных, особенно при ранней диагностике, наблюдается так называемая вялотекущая форма (стадия) болезни, при которой без лечения на протяжении многих месяцев не отмечается никаких признаков роста и прогрессии опухоли.

Диаметрально противоположную группу составляют больные с быстро прогрессирующими опухолями, обычно имеющими морфологические черты низкодифференцированной миеломы- саркомы, нередко с лейкоемизацией.

В клинической картине миеломной болезни ведущее место занимают симптомы поражения костей и явления, связанные с гиперпротеинемией, диспротеинемией и нарушением иммунных функций организма. Для удобства изложения крайне многообразной клинической и морфологической симптоматики миеломной болезни принято делить ее на ряд синдромов.

Костномозговой синдром.

Большинство вариантов плазмцитомы отличается выраженной тенденцией к очаговому опухолевому росту. Пролиферирующие в костном мозге миеломные клетки приводят к разрушению костного вещества.

Проявляется классической триадой: боли, опухоли, переломы. В первую очередь деструктивные процессы (остеопороз, остеолитический процесс) развивается в плоских костях и позвоночнике, иногда – в проксимальных отделах трубчатых костей (плечо, бедро); дистальные отделы конечностей и кости лицевого черепа поражаются редко. При рентгеновском исследовании обнаруживают участки просветления в костях. При вовлечении в процесс нервных корешков возникают невралгии, параличи, нарушения функции тазовых органов. Гистологическое изучение костного мозга показывает обычно гиперплазию в результате миеломноклеточных разрастаний, вытеснение нормальных миелоидных элементов. Цитологическое изучение костномозговых пунктатов выявляет специфическую картину миеломноклеточной пролиферации у 90–96% больных. Получение при пункции грудины или подвздошной кости нормального костного мозга в редких случаях множественно-опухолевых форм миеломы свидетельствует об очаговости опухолевой пролиферации и не снимает диагноза заболевания.

При анализах крови выявляют ускоренную СОЭ, тенденцию к лейкопении (лейкоцитарная формула не изменена), иногда анемию.

Висцеральные поражения.

Висцеральные поражения. У 5–13% больных констатируют гепато– или спленомегалию. Приблизительно у половины из них увеличение органов связано со специфической миеломноклеточной пролиферацией, у остальных цитологический состав пунктатов и отпечатков селезенки выявляет смешанную миеломно-миелоидную или чисто миелоидную трехростковую пролиферацию.

Синдром белковой патологии. Характеризуется прежде всего резким увеличением СОЭ (60 - 80 мм/час). Содержание общего белка крови увеличено, имеется гиперглобулинемия. При обычном электрофорезе сыворотки крови выявляется присутствие патологического белка P₁g - парапротеина, дающего пик между фракциями α_2 и γ_3 , так называемый М-градиент (миеломный). Он обусловлен избыточной продукцией

одного из иммуноглобулинов. При электрофорезе мочи М - градиент и белок Бенс-Джонса (легкие цепи). М-градиент и белок Бенс-Джонса в моче являются патогномоничными признаками миеломной болезни. В основе развивающейся почечной недостаточности лежит восходящий нефросклероз (нефротическое сморщивание почек), причиной которого является реабсорбция белка. Дополнительную роль играют такие факторы, как выпадение в канальцах микромолекулярного парапротеина с развитием очагов внутривисцерального нефрогидроза, кальциноз почек, амилоидоз стромы, лейкоэмическая инфильтрация и восходящая инфекция мочевыводящих путей.

Наряду с указанными выше признаками хронического поражения почек у многих больных наблюдаются явления острого некронефроза, в 23% они остаются единственным субстратом почечной недостаточности. В различных стрессовых ситуациях у больных миеломной болезнью наступает острая почечная недостаточность или резко декомпенсируется имевшийся до этого почечный процесс, нередко с снижением или отсутствием мочи и быстрым нарастанием азотемии.

Параамилоидоз выявляется в среднем у 15% больных миеломной болезнью. Параамилоидоз в отличие от классического вторичного амилоидоза в первую очередь и главным образом поражает органы, богатые коллагеном: внешнюю оболочку сосудов, мышцы (сердце, язык), дерму, сухожилия и суставы. Печень, селезенка, почки обычно не страдают, или амилоидные отложения в них бывают незначительными.

Синдром недостаточности антител

Характерным симптомом миеломной болезни является резкое снижение уровня нормальных иммуноглобулинов.

Показано, что опухолевые плазмциты секретируют растворимое вещество неиммуноглобулиновой природы, тормозящее нормальный ответ В-лимфоцитов на антигенную стимуляцию. Эффект иммунодепрессии опосредуется моноцитами. Вторичная гипогаммаглобулинемия в ряде случаев сопровождается синдромом недостаточности антител, выражающимся склонностью больных к бактериальным инфекционным осложнениям, особенно в дыхательных и мочевыводящих путях.

Гиперкальциемия встречается в терминальных стадиях болезни, особенно при азотемии. У больных возникает мышечная ригидность, гиперрефлексия, сонливость, потеря ориентации, сопорозное состояние. Повышения уровня кальция связано с миеломным остеолитом, усиливающимся при длительном неподвижном положении в постели. Клинические проявления гиперкальциемии: тошнота, рвота, сонливость, потеря ориентации.

Синдром повышенной вязкости характеризуется кровоточивостью слизистых оболочек, кровотечением из носа, расширением вен сетчатки, нарушениями периферического кровотока, нарушенной чувствительностью, синдромом Рейно, в тяжелых случаях изъязвлениями и даже гангреной отдаленных отделов конечностей. Нарушения микроциркуляции в сосудах головного мозга могут служить причиной парапротеинемической комы. При криоглобулинемии эти симптомы резко выражены после охлаждения.

ДИАГНОСТИКА

В 2014 г. Международной группой по изучению множественной миеломы (IMWG) были пересмотрены критерии диагностики ММ.

При установлении диагноза симптоматической ММ должны присутствовать следующие критерии:

1. Плазматические клетки в костном мозге 10% и более и/или плазмноклеточная опухоль в биопсийном материале пораженной ткани.

2. Один или более следующих признаков поражения органов или тканей, связанных с плазмноклеточной пролиферацией:

- гиперкальциемия (сывороточный кальций на 0,25 ммоль/л или на 1 мг/дл превышающий верхнюю границу нормальных значений; или выше 2,75 ммоль/л, или выше 11 мг/дл);
- почечная недостаточность (клиренс креатинина менее 40 мл/мин или креатинин сыворотки более 177 мкмоль/л, или более 2 мг/дл);
- анемия (гемоглобин на 20 г/л ниже нормальных значений или ниже 100 г/л);
- поражение костей (один или более остеолитический очаг, выявленный при рентгенографии или компьютерной томографии (КТ) скелета: при плазмноклеточной инфильтрации костного мозга менее 10% должно выявляться более 1 очага поражения костей для проведения дифференциальной диагностики с солитарной плазмоцитомой с минимальным вовлечением костного мозга).

3. Один или более маркер опухолевой активности:

- более 60% плазматических клеток в костном мозге;
- соотношение вовлеченных/невовлеченных свободных легких цепей (СЛЦ) сыворотки более 100;
- более 1 фокального очага вовлечения костного мозга по результатам магнитно-резонансной томографии (МРТ): каждый очаг должен быть в диаметре не менее 5 мм.

Международным консенсусом были также пересмотрены и критерии диагностики вялотекущей (тлеющей) миеломы. В настоящее время диагноз вялотекущей (тлеющей) миеломы устанавливают при обязательном выявлении двух следующих признаков:

- сывороточный М-компонент (IgG или IgA) ≥ 30 г/л или белок Бенс-Джонса в моче ≥ 500 мг/сут и/или 10–60% клональных плазматических клеток в костном мозге (КМ);
- отсутствие признаков поражения органов и тканей, связанных с плазмноклеточной инфильтрацией или амилоидоза.

• Кроме того была определена группа ультравысокого риска вялотекущей ММ, ее критериями служат:

- $> 60\%$ плазматических клеток в КМ;
- соотношение вовлеченных/невовлеченных свободных легких цепей (СЛЦ) сыворотки > 100 ;
- более 1 фокального очага вовлечения КМ по результатам МРТ.

У таких больных риск прогрессии в симптоматическую ММ в течение 2 лет достигает 70–80%. Подход к терапии у больных вялотекущей миеломой, отнесенных к группе ультравысокого риска, не отличается от симптоматической ММ, т.е. они требуют не наблюдения, а лечения.

Обследование

Больным ММ обязательно проведение следующего обследования:

- Клиническое обследование:
 - сбор анамнеза;

- физикальный осмотр, в том числе пальпация всех доступных пальпации групп периферических лимфатических узлов, печени, селезенки;
- определение статуса по ECOG.

• Лабораторные методы исследования:

- развернутый клинический анализ крови с исследованием гемоглобина, подсчетом лейкоцитарной формулы;
- общий анализ мочи;
- биохимический анализ крови (ЛДГ, мочева кислота, мочевины, креатинин, общий белок, альбумин, ЛДГ, щелочная фосфатаза, калий, кальций);
- определение скорости клубочковой фильтрации (СКФ) расчетным методом по формуле Cockcroft– Gault;
- определение β_2 -микроглобулина в сыворотке;
- коагулограмма;
- электрофорез и иммунофиксация белков сыворотки крови и мочи с количественным определением содержания М-градиента;
- определение содержания иммуноглобулинов сыворотки крови для оценки степени гуморального иммунодефицита;
- исследование СЛЦ Ig при несекретирующей (олигосекретирующей) ММ, вялотекущей миеломе и миеломе ВJ;
- определение группы крови, резус-фактора;
- определение маркеров вирусных гепатитов В и С, ВИЧ;
- морфологическое исследование аспирата костного мозга и/или трепанобиоптата, при отсутствии его поражения – морфологическое исследование биоптата опухолевой ткани.

• Методы лучевой диагностики:

- Рентгенография костей, включая: череп, грудную клетку, все отделы позвоночника в двух проекциях, таз, плечевые и бедренные кости. Рентгенография является наиболее распространенным методом лучевой диагностики поражения костей, однако, этот метод позволяет выявить поражение скелета лишь при наличии структурных изменений, которые возможно визуализировать при деминерализации костной ткани на 30–40%. Это ведет к недооценке генерализованной остеопении и повышению риска ранних компрессионных переломов позвонков.

- Компьютерная томография (КТ) костей является предпочтительным методом исследования костей. Показанием для обязательного использования этого метода являются боли в костях при отсутствии патологии на рентгенограммах. Высокой информативностью обладает метод тотальной низкодозной КТ, позволяющий за несколько минут выполнить исследование всего скелета.

- Магнитно-резонансная томография (МРТ) показана при подозрении на компрессию спинного мозга (для визуализации оболочек спинного мозга) и при подозрении на экстрамедуллярные поражения. Выполнение МРТ обязательно при вялотекущей миеломе, так как позволяет в ряде случаев выявить невидимые на рентгенограммах очаги поражения костного мозга. МРТ позвоночника и таза также является обязательным методом исследования больных с предполагаемым диагнозом солитарной плазмоцитомы.

- Больным вялотекущей миеломой необходимо через 3 мес. провести повторное обследование, включающее общий анализ крови, биохимический анализ крови с

исследованием общего белка, кальция, креатинина, определение скорости клубочковой фильтрации по формуле Cockcroft–Gault, иммунохимическое исследование (электрофорез сыворотки крови и суточной мочи, иммунофиксацию сыворотки и мочи, исследование СЛЦ сыворотки). Если нет показаний к началу специфической терапии, необходимо повторять контрольные обследования с частотой 1 раз в 3 мес.

Дополнительно могут выполняться:

- Иммунофенотипирование клеток аспирата костного мозга с использованием панели CD138/ CD38/CD45/CD19/CD56/CD28 или иммуногистохимическое исследование трепанобиоптата с использованием антител к CD138, κ и λ целесообразно для верификации и определения процента клональных плазматических клеток в случае неясного диагноза.

- Цитогенетическое исследование плазматических клеток (кариотипирование и FISH) рекомендуется для выявления наиболее важных неблагоприятных цитогенетических аномалий: вовлечение генов тяжелых цепей иммуноглобулинов: t(4;14), t(6;14), t(11;14), t(14;16), t(14;20), а также del 17p13, амплификация 1q21. Выявление делеции 13q имеет прогностическое значение только при стандартном цитогенетическом исследовании. План обследования при рецидиве и прогрессировании аналогичен ранее описанному при диагностике ММ. Необходимо учитывать возможность иммунохимического рецидива без клинических проявлений. Исследование β_2 -микроглобулина и альбумина сыворотки при развитии рецидива необязательно, так как прогностическое значение ISS (International Staging System) в рецидиве не установлено. Пункция костного мозга также необязательна. Это исследование необходимо выполнять при несекретирующей или олигосекретирующей ММ и подозрении на развитие миелодиспластического синдрома. Цитогенетическое исследование костного мозга в рецидиве проводят только в рамках фундаментальных научных исследований, которые ведутся в клиниках.

Стадирование

В течение длительного времени наиболее распространенной системой стадирования являлась классификация B.Durie и S.Salmon, предложенная в 1975 г. (табл. 1).

Дополнительным признаком, определяющим подстадию, является состояние функции почек: А – нормальная (креатинин сыворотки менее 177 мкмоль/л или 2 мг/дл). В – сниженная (креатинин сыворотки равен или более 177 мкмоль/л или 2 г/дл). В настоящее

Т а б л и ц а 1

Стадии множественной миеломы (по B.Durie, S.Salmon)
(рекомендации с уровнем доказательности 2A)

Стадия	Признак	Клеточная масса, $10^9/\text{м}^2$
I	Совокупность следующих признаков: Гемоглобин > 100 г/л Нормальный уровень кальция сыворотки Рентгенологически – нормальная структура костей или одиночный очаг поражения; Низкий уровень М-протеина: IgG < 50 г/л IgA < 30 г/л белок Бенс-Джонса < 4 г в сутки	< 0,6 (низкая)
II	Показатели, не соответствующие ни I, ни III стадиям	0,6–1,2 (средняя)
III	Один или более из следующих признаков: Гемоглобин < 85 г/л Кальций сыворотки > 3,0 ммоль/л Множественные поражения костей (более 3 литических очагов) Высокое содержание М-протеина: IgG > 70 г/л IgA > 50 г/л Белок Бенс-Джонса > 12 г/сут	> 1,2 (высокая)

время для определения стадий ММ более широко используют Международную систему стадирования (International Staging System, ISS), основанную на важном прогностическом значении сочетания β_2 -микроглобулина и альбумина сыворотки крови (табл. 2).

Факторы прогноза

К основным факторам неблагоприятного прогноза при установлении диагноза ММ относят: содержание β_2 -микроглобулина > 5,5 мг/л, альбумина < 3,5 мг/л, а также

Т а б л и ц а 2

Международная система стадирования (ISS)
(рекомендации с уровнем доказательности 2A)

Стадия	Показатель	Медиана ОВ, мес
I	β_2 -микроглобулин сыворотки < 3,5 мг/л Альбумин $\geq$ 3,5 мг/л	62
II	β_2 -микроглобулин сыворотки < 3,5 мг/л Альбумин < 3,5 мг/л или β_2 -микроглобулин сыворотки 3,5–5,5 мг/л	44
III	β_2 -микроглобулин $\geq$ 5,5 мг/л	29

показатель ЛДГ, превышающий нормальные значения, выявление del 17p13, наличие экстрамедуллярных поражений. Исходные прогностические признаки позволяют прогнозировать продолжительность жизни больных и ответ на терапию, но не являются определяющими при выборе тактики лечения больных ММ.

Формулирование диагноза

В диагнозе следует указывать стадию и подстадию болезни по B.Durie и S.Salmon, стадию, согласно ISS, тип секретируемого моноклонального белка, протеинурию Бенс-Джонса и основные клинические симптомы.

Пример формулирования диагноза: Множественная миелома, протекающая с парапротеинемией Gκ и протеинурией Бенс-Джонса κ, распространенным остеодеструктивным процессом, внекостным компонентом в области Th4, анемией – IIБ стадия (DurieSalmon), III стадия (ISS). Диализзависимая почечная недостаточность.

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА

Дифференциальную диагностику проводят, прежде всего, с другими вариантами поражения почек при ММ, прежде всего с AL- амилоидозом и БДЛЦ. Клинические и лабораторные отличия приведены в таблице.

Клинические и лабораторные особенности различных вариантов поражений почек при
ММ

	Миеломная нефропатия	AL-амилоидоз	БДЛЦ
Нефротический синдром	нет	часто	48-53%
Артериальная гипертензия	нет	нет	часто
Почечная недостаточность	Быстро-прогрессирующая	Медленно-прогрессирующая	Медленно-прогрессирующая
Системность поражения	нет	да	да
Характер протеинурии	канальцевый	клубочковый	клубочковый или смешанный
Микрогематурия	нет	нет	да
Секретируемые ЛЦ	κ и λ	чаще λ	чаще κ
Количество секретируемых ЛЦ	высокое	низкое	низкое

При подозрении на AL-амилоидоз для подтверждения диагноза необходимо выполнить биопсию подкожно-жировой клетчатки, слизистой желудочно-кишечного тракта, 9 костного мозга. При отрицательных результатах выполняют биопсию почки. Диагноз нефропатии вследствие БДЛЦ устанавливают лишь на основании биопсии почки. Характерным морфологическим признаком, выявляемым при световой микроскопии, является нодулярный гломерулосклероз. Клубочки имеют узловатый вид за счет неравномерного увеличения мезангиального матрикса с различной степенью его клеточности. В базальных мембранах и внеклеточном матриксе возможно обнаружение гомогенного, негативного при окрашивании конго-красным, PAS-позитивного материала с мелкозернистой ультраструктурой. Основной локализацией депозитов ЛЦ являются базальная мембрана канальцев и капилляров клубочков, в меньшей степени — мезангиальный матрикс, базальные мембраны гладкомышечных стенок артерий и интерстиций. Вместе с тем, многие исследователи отмечают гетерогенность изменений при световой микроскопии при БДЛЦ. В ряде случаев, клубочки могут выглядеть неизмененными или отмечается небольшое расширение мезангия. Наиболее информативным методом исследования в диагностике БДЛЦ является иммунофлуоресцентное исследование биоптата почки. Диагноз считают подтвержденным при обнаружении линейно расположенных депозитов вдоль базальных мембран канальцев и/или клубочков, содержащих моноклональные ЛЦ одного типа (чаще к-типа). Нередко депозиты выявляют в других структурах нефрона: в мезангии, интерстиции, сосудах. При электронной микроскопии видны гранулярные электронно-плотные депозиты, расположенные в базальной мембране клубочков, канальцев, стенках артерий, мезангиальном матриксе и интерстиции. В гломерулярной базальной мембране мелкогранулярный электронно-плотный материал локализуется преимущественно субэндотелиально, при локализации в тубулярной базальной мембране — вдоль наружной ее части, обращенной к интерстицию. • При установлении диагноза МН следует исключить действие других факторов, проводящих к ПН при ММ, таких как дегидратация, гиперкальциемия, гипервязкость. Кроме того, развитию острого почечного повреждения при ММ способствует внутривенное введение рентгеноконтрастных веществ, применение некоторых лекарственных препаратов: нестероидных противовоспалительных средств, ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента, аминогликозидов, амфотерицина В.

ЛЕЧЕНИЕ

Показания к началу лечения Больным вялотекущей миеломой специфическая терапия не рекомендуется. Больные с ультравысоким риском вялотекущей миеломы нуждаются в терапии, как и больные симптоматической ММ. Показанием для начала лечения является установление диагноза симптоматической миеломы.

Определение стратегии лечения

Тактика ведения больных моложе 65 лет и пожилых больных отличается. Для лечения первичных больных ММ моложе 65 лет без серьезной сопутствующей патологии используют высокодозную химиотерапию (ВХТ) с трансплантацией аутологических гемопоэтических стволовых клеток (аутоТГСК). Больным старше 65 лет или молодым больным с тяжелыми сопутствующими заболеваниями следует рекомендовать

комбинации на основе новых лекарственных препаратов без ВХТ с последующей ауто-ТГСК. В последнее десятилетие в России для лечения ММ были зарегистрированы следующие препараты таргетного действия и показания к их применению:

Бортезомиб

- индукционная терапия – в качестве терапии I линии;
- лечение рецидива (re-treatment);
- поддерживающая терапия.

Леналидомид

- индукционная терапия – в качестве терапии II линии, а также при недостаточной эффективности или непереносимости бортезомиба;
- лечение рецидива;
- поддерживающая терапия.

Бендамустин

- индукционная терапия – в качестве терапии I–II линии у больных с впервые диагностированной ММ старше 65 лет, не являющихся кандидатами для проведения ВХТ, с клиническими проявлениями нейропатии, препятствующей использованию терапии с включением талидомида и бортезомиба;
- лечение рецидива.

Помалидомид

- при резистентно-рецидивирующем течении ММ у больных, получавших бортезомиб и леналидомид на предыдущих этапах лечения.

При выборе схемы индукционной терапии необходимо учитывать также сопутствующие заболевания больного и осложнения ММ. При кардиальной патологии целесообразно исключить из терапии антрациклиновые антибиотики. Для лечения больных с почечной недостаточностью терапией выбора являются курсы, содержащие бортезомиб и дексаметазон. Предпочтительными являются трехкомпонентные схемы. Если на момент диагностики тяжесть состояния больного была обусловлена не только распространенным опухолевым процессом, но также септическими осложнениями, кровотечением, диабетом, гепатитом, то индукционную противоопухолевую терапию проводят сразу после разрешения указанных осложнений.

Лечение больных с впервые диагностированной ММ

Не кандидаты на ВХТ с ауто-ТГСК

Более 40 лет химиотерапия (ХТ) мелфаланом и преднизолоном (схема МР) была стандартной терапией больных ММ, которым не планировалась ВХТ. Лечение проводили до максимального противоопухолевого эффекта, а затем еще 3–6 мес, т.е. до фазы плато. В настоящее время для лечения пожилых больных с впервые выявленной ММ следует использовать программы с включением нового лекарственного препарата бортезомиба. В рандомизированном исследовании VISTA проведено сравнение терапии по схеме МР и сочетания бортезомиба с мелфаланом и преднизолоном (VMP) у пациентов с впервые диагностированной ММ. Значительное преимущество лечения по схеме VMP по

сравнению с МР-терапией выявлено по всем показателям, включая общую эффективность, частоту полных ремиссий (ПР), время до прогрессирования (ВДП), общую выживаемость (ОВ). Результаты этого исследования стали основанием для использования программы VMP в качестве современной стандартной терапии I линии больных ММ, которым не планируется проведение ВХТ с ауто-ТГСК. В двух рандомизированных исследованиях III фазы было показано, что еженедельное введение бортезомиба при использовании программы VMP вместо введения препарата дважды в неделю не снижает эффективности лечения, но позволяет значительно уменьшить токсичность, в том числе и частоту развития периферической полинейропатии. Программу VMP с введением бортезомиба 1 раз в неделю также целесообразно использовать у пожилых больных ММ. Высокоэффективным методом ведения первичных больных ММ является сочетание бортезомиба с дексаметазоном (VD). В связи с высокой токсичностью дексаметазона в высокой дозе у пожилых больных возможно снижение дозы препарата или его замена на преднизолон. Комбинация бендамустина (рибомустина) с преднизолоном (схема ВР) недавно введена в арсенал лечения больных с впервые диагностированной ММ старше 65 лет, не являющихся кандидатами для проведения ВХТ, с клиническими проявлениями нейропатии, препятствующей использованию терапии с включением талидомида и бортезомиба. Основанием для использования этой программы стали результаты рандомизированного исследования по сравнению ее эффективности с традиционной ранее терапией по схеме МР. В исследовании показана более высокая частота ПР и более длительная медиана времени до неудач лечения при использовании ВР, но при этом не выявлено улучшения ОВ. В других странах для лечения пожилых больных с впервые диагностированной ММ используют сочетание талидомида с мелфаланом и преднизолоном (схема МРТ), программы на основе леналидомида: леналидомид с дексаметазоном в низкой дозе (схема Rd), сочетание леналидомида с мелфаланом и преднизолоном (схема МРР). Лечение по схеме МРР с последующей поддерживающей терапией леналидомидом превосходит по эффективности химиотерапию МР, включая частоту ПР, ВБП.

Таблица 3

Рекомендации по снижению доз препаратов у пожилых больных ММ

Лекарственный препарат	Уровень дозы		
	0	1	2
Бортезомиб	1,3 мг/м ² дни: 1, 4, 8, 11-й каждые 3 недели	1,3 мг/м ² 1 раз в неделю дни: 1, 8, 15, 22-й каждые 5 недель	1,0 мг/м ² 1 раз в неделю дни: 1, 8, 15, 22-й каждые 5 недель
Леналидомид	25 мг/сут дни: 1–21-й каждые 4 недели	15 мг/сут дни: 1–21-й каждые 4 недели	10 мг/сут дни: 1–21-й каждые 4 недели
Дексаметазон	40 мг/сут дни: 1, 8, 15, 22-й каждые 4 недели	20 мг/сут дни: 1, 8, 15, 22-й каждые 4 недели	10 мг/сут дни: 1, 8, 15, 22-й каждые 4 недели
Мелфалан	0,25 мг/кг или 9 мг/м ² дни: 1–4-й каждые 4–6 недель	0,18 мг/кг или 7,5 мг/м ² дни: 1–4-й каждые 4–6 недель	0,13 мг/кг или 5 мг/м ² дни: 1–4-й каждые 4–6 недель
Преднизолон	60 мг/м ² дни 1–4-й	30 мг/м ² дни 1–4-й	15 мг/м ² дни 1–4-й
Циклофосфамид	100 мг/сут дни: 1–21-й каждые 4 недели	50 мг/сут дни: 1–21-й каждые 4 недели	50 мг через день дни: 1–21-й каждые 4 недели

Особое место в лечении ММ занимает ведение пожилых ослабленных больных. Популяция пожилых больных гетерогенна, включает как сохранных больных, находящихся в хорошем физическом состоянии многие годы, так и ослабленных пациентов нуждающихся в помощи. Ключевой проблемой лечения пожилых и ослабленных больных является переносимость лечения. При выборе схемы лечения и

соответствующей редукции доз необходимо учитывать возраст. Кроме возраста на выбор схемы лечения влияют такие неблагоприятные факторы как коморбидность, астенизация, наличие признаков инвалидности. Коморбидность определяется по присутствию 2 сопутствующих болезней и более, медицинских диагнозов (включая патологию почек, легких, печени, сердца, пищеварительного тракта, костного мозга). Наличие 2 сопутствующих болезней и более говорит о несохранности пациента. Астенизация (ослабленность) характеризуется наличием 3 основных признаков и более: слабости, потери массы тела, низкой физической активности, плохой выносливостью и медленной походкой. Инвалидность (беспомощность, нетрудоспособность) включает физические и медицинские расстройства, затруднения в обеспечении личной гигиены, решении бытовых задач. Пациентам, неимеющим неблагоприятных факторов, следует назначать лечение в полной дозе, в то время как для пациентов, имеющих, по крайней мере, один неблагоприятный фактор (возраст старше 75 лет, сопутствующие заболевания с нарушением функции органов, астенизацию или признаки инвалидности) рекомендуется соответствующая редукция доз препаратов (табл. 3). При лечении пожилых несохранных больных дозу бортезомиба следует снизить до 1 мг/м² или вводить его 1 раз в неделю. Дозы мелфалана и преднизолона также должны быть снижены. Кроме того, возможна замена мелфалана на циклофосфамид (50 мг в сутки или введение препарата в дозе 1 г каждый 21-й день). Для лечения этой группы больных также может быть назначена терапия по схеме VP.

Несмотря на высокую эффективность программ лечения, включающих бортезомиб, терапия мелфаланом и преднизолоном (МР) может быть использована у пожилых больных с неудовлетворительным физическим состоянием, сопутствующей патологией, при непереносимости бортезомиба. Также может быть назначена терапия циклофосфамидом и преднизолоном. Дексаметазон в высоких дозах может быть применен в качестве кратковременной терапии отдельных пациентов с гиперкальциемией, почечной недостаточностью, цитопенией, компрессией спинного мозга, требующей проведения локальной лучевой терапии. Обсуждаемым вопросом остается длительность индукционной терапии у больных, не являющихся кандидатами на ВХТ. Так, на этапе индукции пожилых больных должно быть выполнено не менее 9 курсов. В случае недостижения глубокого противоопухолевого ответа (полной ремиссии – ПР и очень хорошей частичной ремиссии – ОХЧР) возможен перевод больного на режимы со сниженной токсичностью. При лечении больных, которым не выполняли ауто-ТГСК, а программа терапии включала только индукционный этап, все большее значение приобретает поддерживающая терапия.

Трансплантационный этап включает в себя:

- Мобилизацию гемопоэтических стволовых клеток крови. Периферическая кровь является наиболее предпочтительным источником ГСК. Однако при невозможности проведения мобилизации, в качестве источника гемопоэтических клеток возможно использование костного мозга (рекомендации с уровнем доказательности 3). Целью мобилизации является заготовка достаточного количества CD34⁺-клеток для выполнения двух ауто-ТГСК. Мобилизацию ГСК целесообразно выполнять максимально рано после завершения индукционной терапии (интервал от завершения последнего индукционного

курса до введения циклофосфида – не более 4 нед). Наиболее часто используемым режимом мобилизации является сочетание химиотерапевтических препаратов (циклофосфана в дозе 2–4 г/м², вепезида, цитозара, курсов DPACE, CAD, VD-PACE, DНАР и др) и гранулоцитарного колониестимулирующего фактора (Г-КСФ). В некоторых случаях возможно применение Г-КСФ в монорежиме на фоне стабильного состояния кроветворения. При проведении повторной мобилизации или при недостаточной эффективности текущей можно использовать Г-КСФ в сочетании с плериксафором.

- Предтрансплантационное кондиционирование с последующей трансфузией аутологичных гемопоэтических стволовых клеток. Интервал от мобилизации до начала предтрансплантационного кондиционирования, по возможности, не должен превышать 4–6 нед. Наиболее предпочтительный режим кондиционирования включает в себя высокие дозы мелфалана (200 мг/м²). Больным с выраженным нарушением функции почек (клиренс креатинина < 30 мл/мин), но не находящимся на программном гемодиализе, а также больным старшего возраста (65–70 лет) целесообразно снижать дозу мелфалана при предтрансплантационном кондиционировании до 140 мг/м². Дозу мелфалана для пациентов, находящихся на программном гемодиализе, определяет трансплантационный центр и обычно она составляет 140–200 мг/м², гемодиализ проводят в -4-й, -2-й (перед введением мелфалана) и в 0-й день (перед трансфузией лейкоконцентрата).

Лечение рецидивов ММ

Показанием к началу лечения являются признаки клинического рецидива/прогрессирования ММ.

Признаками клинического рецидива являются:

- появление новых плазмочитом или очагов остеодеструкций;
- увеличение размера имеющихся плазмочитом или очагов остеодеструкций;
- гиперкальциемия (более 2,65 ммоль/л);
- снижение гемоглобина на 20 г/л и более;
- повышение креатинина сыворотки более 177 мкмоль/л, несвязанное с другими причинами;
- гипервискозный синдром, требующий терапевтического вмешательства.

При иммунохимическом рецидиве/прогрессировании, когда отсутствуют клинические симптомы, характерные для ММ, оправдана тактика «наблюдай и жди». Однако выделяют значимый иммунохимический рецидив, когда требуется начало противорецидивной терапии. Возобновление противоопухолевого лечения показано: – при удвоении содержания М-градиента при повторном исследовании, выполненном с интервалом не более 2 мес; – при наличии в двух последовательных исследованиях хотя бы одного из следующих признаков: увеличение М-градиента на 10 г/л и более, или увеличение экскреции белка Бенс-Джонса с мочой на ≥ 500 мг/сут, или увеличение вовлеченных СЛЦ на ≥ 200 мг/л (при аномальном соотношении СЛЦ) или увеличение вовлеченных СЛЦ

более чем на 25%. Выбор программы лечения рецидивов зависит от эффективности предшествующей терапии, длительности ремиссии, состояния и возраста больного, характеристики рецидива, сопутствующей патологии и осложнений, сопровождавших первоначальную терапию. Немедленного начала терапии требуют ситуации, когда имеется клинический рецидив/прогрессия. Длительность предшествующей ремиссии – важный фактор, определяющий следующую линию терапии. При поздних рецидивах (спустя 6–12 мес после предшествующего лечения) возможно возобновление первичной терапии. При ранних рецидивах (развившихся в течение 1 года после предшествовавшего лечения) и рефрактерной ММ необходима смена программы лечения с использованием препаратов с другим механизмом действия. ВХТ с последующей ауто-ТГСК при рецидиве целесообразно проводить только в том случае, если первая ВХТ сопровождалась продолжительной (более 2 лет) ремиссией. Также при выборе средств лечения рецидива следует учитывать ранее применявшиеся препараты.

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/м² в/в 1, 4, 8 и 11 дни каждого 21-дневного цикла) назначен в комбинации с бортезомибом (0,7-1,3 мг/м² в/в 1, 4, 8 и 11 дни). ОО (> MR) установлен у 48 % бортезомиб-наивных больных, 22 % — бортезомиб-пред-леченных и 13 % — бортезомиб-рефрактерных

больны

Определение эффективности лечения

Оценку эффективности лечения ММ проводят согласно международным критериям, предложенным в 2006 г., по изменению уровня моноклонального белка в сыворотке крови и моче. Любой полученный от вет необходимо подтвердить дважды результатами повторных исследований. Оценка эффекта по уровню моноклонального белка в сыворотке крови и моче применима для больных с «измеряемой» болезнью. Заболевание считают «измеряемым» при концентрации М-протеина в сыворотке ≥ 10 г/л или в суточной моче ≥ 200 мг. При отсутствии моноклонального белка в сыворотке крови и моче, по данным электрофореза и иммунофиксации (несекретируемой миеломе), но при его выявлении методом Free light, «измеряемым» считают уровень вовлеченных СЛЦ ≥ 100 мг/л. Соотношение κ/λ СЛЦ также должно быть аномальным. Нормальное соотношение κ/λ СЛЦ составляет 0,26–1,65. Вовлеченными в патологический процесс являются моноклональные СЛЦ. При секреции κ -СЛЦ соотношение κ/λ СЛЦ $> 1,65$, а λ -СЛЦ определяют как «невовлеченные». Если моноклональные СЛЦ имеют изотип λ , то соотношение κ/λ СЛЦ $< 0,26$. У таких пациентов λ СЛЦ считают «вовлеченными», а κ СЛЦ — «невовлеченными». У больных с почечной недостаточностью нормальным соотношением κ/λ СЛЦ считается 0,37–3,1. Для оценки противоопухолевого эффекта при ММ в 2006 г. Международной группой по изучению ММ году разработаны Единые критерии ответа на терапию.

Полная ремиссия (ПР) устанавливается при отсутствии парапротеина в сыворотке и моче по данным иммунофиксации. Количество плазматических клеток в миелограмме должно быть менее 5%. Костные и внекостные плазмоцитомы при полной ремиссии отсутствуют. При миеломе, «измеряемой» только по уровню СЛЦ, для оценки эффекта используется метод определения уровня СЛЦ Free light. Для установления ПР необходимо нормальное соотношение СЛЦ к/λ (0,26–1,65).

Строгая полная ремиссия (сПР) определяется у больных с ПР при нормальном соотношении СЛЦ и отсутствии клональных плазматических клеток в костном мозге по данным иммуногистохимического или иммунофенотипического методов анализа.

Очень хорошую частичную ремиссию (ОХЧР) определяют, когда М-протеин в сыворотке крови и моче определяется только при иммунофиксации, но не при электрофорезе или отмечается снижение уровня М-протеина в сыворотке на 90% и более, а М-протеина в моче до уровня менее 100 мг/сут. Для болезни, «измеряемой» только по уровню СЛЦ, требуется снижение разницы уровня «вовлеченных» и «невовлеченных» СЛЦ на 90% и более.

При частичной ремиссии (ЧР) в сыворотке уровень М-градиента должен уменьшиться на 50% и более, а в моче на 90% и более, при этом абсолютное количество М-протеина в моче должно быть менее 200 мг/сут. Размеры костных и внекостных плазмоцитом должны уменьшиться на 50% и более. При миеломе, «измеряемой» только по уровню СЛЦ, ЧР устанавливается при снижении разницы уровня вовлеченных и невовлеченных СЛЦ на 50%.

О прогрессировании болезни свидетельствует ряд признаков: повышение уровня М-градиента на 25% и более от наименьшего достигнутого уровня: в сыворотке увеличение на ≥ 5 г/л, в моче увеличение ≥ 200 мг/сут. Для пациентов с «неизмеряемыми» уровнями М-белка в крови или моче: изменение разницы между уровнями «вовлеченных» и «невовлеченных» СЛЦ (абсолютное повышение должно составлять > 100 мг/л). Также о прогрессировании свидетельствует увеличение числа плазматических клеток в костном мозге (абсолютное число не менее 10%), появление новых очагов в костях или увеличение размеров ранее определяемых, появление костных и внекостных плазмоцитом или увеличение их размеров, гиперкальциемия (скорректированный уровень кальция сыворотки $> 11,5$ мг/дл или $2,65$ ммоль/л), которую можно связать с плазмоклеточной пролиферацией.

Рецидив после полной ремиссии устанавливают по следующим признакам: повторному появлению М-протеина в сыворотке крови или моче, выявляемому при электрофорезе или иммунофиксации; определению в костном мозге более 5% плазматических клеток; появлению любого другого признака прогрессирования (новых плазмоцитом, новых остеолитических очагов или гиперкальциемии и др.).

Клинический рецидив характеризуется одним или более из признаков, подтверждающих распространение болезни и/или наличием признаков CRAB: развитием новых или увеличение размера существующих плазмоцитом, остеодеструкций (повышение величины суммы произведений перпендикулярных диаметров измеряемых очагов на 50% и не менее 1 см), гиперкальциемией (более $2,65$ ммоль/л), снижением концентрации гемоглобина на ≥ 20 г/л, повышением содержания креатинина в сыворотке на 2 мг/дл и более, или свыше 177 мкмоль/л.

Рецидивирующая миелома – рецидив после проведения, по крайней мере, одной предшествующей схемы лечения и несоответствие критериям для рецидивирующей/рефрактерной миеломы.

Рецидивирующая/рефрактерная миелома – рецидив заболевания во время терапии, или прогрессирование заболевания в пределах 60 дней после самой последней терапии.

Малый ответ у больных с рецидивирующей/рефрактерной миеломой характеризуется снижением М-белка в крови на 25–49 % и суточной экскреции М-белка с мочой на 50–89 %, (однако этот показатель все еще выше 200 мг/сут), уменьшением исходного размера костных и внекостных плазмоцитом на 25–49 %, отсутствием увеличения размера или количества литических костных очагов (развитие компрессионного перелома не исключает наличие ответа).

Определения конечных точек времени при оценке показателей выживаемости

Для описания исходов при миеломе используется несколько оценок выживаемости, таких как ОВ, ВДП, БСВ и БРВ, длительность ответа (ДО).

Время до прогрессии заболевания (ВДП) – период времени от начала лечения до прогрессирования заболевания

Выживаемость без прогрессии (ВБП) – период времени от начала лечения до прогрессирования заболевания или смерти (независимо от причины смерти).

Бессобытийная выживаемость (БСВ) – определение для БСВ зависит от того, что принимается за «событие», за исключением смертельного исхода и прогрессирования заболевания.

Безрецидивная выживаемость (БРВ) – период времени от начала полной ремиссии (ПР) до рецидива.

Общая выживаемость (ОВ) – период времени от установления диагноза до смерти.

Длительность ответа (ДО) рассчитывают только у больных, достигших частичной ремиссии (ЧР). Период времени от первого достижения ЧР до прогрессии заболевания.

Время без лечения, время до следующей терапии – период времени от завершения одной линии терапии до начала следующей.

Динамическое наблюдение

В процессе проводимой ХТ электрофорез белков сыворотки крови и мочи следует выполнять каждые 2–3 месяца, при отсутствии М-протеина необходима иммунофиксация белков сыворотки крови и мочи. У больных олиго- или несекретирующей миеломой следует проводить исследование СЛЦ. После окончания лечения иммунохимические исследования крови и мочи выполняют каждые 3 месяца. Исследование костного мозга рекомендуется только для подтверждения ПР и оценки эффективности лечения при несекретирующей миеломе. Рентгенографию костей выполняют по клиническим показаниям.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Злокачественные новообразования занимают второе место среди причин смертности населения Российской Федерации и включены в список социально значимых заболеваний, формируемый Правительством РФ. Сокращение смертности от онкологических заболеваний является одним из целевых направлений Концепции развития демографической политики РФ до 2025 года. Множественная миелома является одной из наиболее часто встречающихся злокачественных патологий системы крови, при которой

прогноз, как и при любой онкопатологии, зависит от своевременности и полноты проведенных диагностических исследований и, следовательно, своевременного начала этиологического лечения. Прогнозируемая пятилетняя выживаемость у больных миеломой, получивших лечение на первой стадии онкологического процесса, составляет порядка 50%, на второй стадии -40% и только 15% - на третьей стадии. Поэтому выявление множественной миеломы, а также других злокачественных новообразований в начальной стадии заболеваний является актуальной задачей повседневной врачебной практики.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. Национальные клинические рекомендации по диагностике и лечению множественной миеломы. Hematology and Transfusiology. 2016; 61(1, Suppl. 2)
2. Менделеева Л.П., Вотякова О.М., Покровская О.С., Рехтина И.Г., Бессмельцев С.С., Голубева М.Е. и др. Национальные клинические рекомендации по диагностике и лечению множественной миеломы. Гематология и трансфузиология. 2014; 1, приложение 3: 1- 24.2014.
3. NCCN Clinical Practice guidelines in Oncology (NCCN Guidelines) Multiple Myeloma Version 2.2014
4. Честнова Т.В., Макарьев А.И., Фролов В.К. Множественная миелома, дебютировавшая гипервискозным синдромом. Трудности диагностического поиска (случай из практики) // Вестник новых медицинских технологий. 2018. №4. С. 90-95.
5. Бессмельцев С.С., Абдулкадыров К.М. Множественная миелома. Москва: Специальное Издательство Медицинских Книг, 2016. С. 315-318.
6. Бессмельцев С.С., Абдулкадыров К.М. Множественная миелома. Руководство для врачей. М.: МК. 2016; 504 с.
7. Murphy PT, Baldeo C, O'Kelly P, Sargant J, Thornton P, McCloy M, Conlon P, Magee C, Denton M, Quinn J. Dialysis-dependent renal failure at diagnosis continues to be associated with very poor outcome in multiple myeloma. Br J Haematol. 2014;165(6):890-891.
8. Пазина Т.Ю., Корнева Е.А., Орлов Д.С., Шамова О.В. Множественная миелома: патогенез и новые подходы к терапии. Птогенез. 2017; 15 том, 1 номер, С.4-10.
9. Белоусов К.А., Митина Т.А., Чуксина Ю.Ю., Голенков А.К., Катаева Е.В., Трифонова Е.В., Черных Ю.Б., Высоцкая Л.Л., Захаров С.Г., Клинушкина Е.Ф., Митин А.Н. Эффективность леналидомида, бортезомиба и преднизолонa (RVP) при лечении пациентов с впервые выявленной множественной миеломой. Онкогематология, 14 (1), 14-19.
10. Менделеева Л.П. Как мы лечим множественную миелому в реальной клинической практике. Ежегодный гематологический форум Центрального Федерального округа. Тула, 26 мая 2018 г.