Множественная миелома

диагностика и лечение

Рекомендации для пациентов и их близких

Межрегиональная Общественная Организация
помощи пациентам с гематологическими
заболеваниями "Мост Милосердия".

МОСТ МИЛОСЕРДИЯ
межрегиональная общественная организация
mm-blood.ru
mmpatient.ru

Потапенко В.Г.

Множественная миелома

диагностика и лечение

Данная брошюра не претендует на полноту информации
и не преследует цель заменить консультацию или лечение
у медицинских специалистов.

Санкт-Петербург

2022

Потапенко Всеволод Геннадьевич, врач-гематолог городской больницы №31 Санкт-Петербурга. В 2009 году окончил Первый Санкт-Петербургский медицинский университет имени академика И.П.Павлова, интернатуру и ординатуру по специальностям терапия и гематология, кандидат медицинских наук. Совмещает лечебную, преподавательскую и научную работу.

Уважаемый читатель, у Вас в руках брошюра, посвященная множественной миеломе. Это результат бесед со многими больными и их близкими, попытка ответить на вопросы, которые они задавали. Главная цель пособия – подготовить пациента к беседе с врачом, объяснить общие понятия, чтобы сделать лечение более понятным для больного.

Когда впервые сталкиваешься с болезнью и лечишься, важно видеть других людей, уже прошедших лечение. Для этого мы поместили сюда фотографии пациентов, от которых болезнь отступила. А еще мы включили фотографии врачей, возвращающих здоровье своим пациентам. Фотографий лишь несколько, в то время как в крупных российских столичных и региональных больницах работают тысячи высококлассных специалистов, а количество пациентов, которым они помогли и кого продолжают лечить, исчисляется десятками тысяч.

Автор признателен всем пациентам и коллегам Городской клинической больницы № 31 (Санкт-Петербург), Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им И.П. Павлова и руководителю Межрегиональной общественной организации помощи пациентам с гематологическими заболеваниями «Мост милосердия» Чирун Оксане Владимировне за помощь в работе над брошюрой.

Автор будет благодарен за любые критические замечания и предложения пациентов и коллег.

С уважением,

врач-гематолог, к.м.н. Потапенко В.Г.

potapenko.vsevolod@mail.ru

ОГЛАВЛЕНИЕ

Множественная миелома: причины, симптомы и диагностика 8

Что такое множественная миелома и почему она появляется 8

Симптомы множественной миеломы 9

Какие формы миеломы бывают и как их диагностируют 10

Анализы костного мозга: аспирационная биопсия для цитологического анализа и трепанобиопсия для гистологического анализа 11

Иммунологические, цитогенетические и молекулярные анализы 13

Миеломный белок (парапротеин, М-градиент) 15

Рентгенологическое исследование костей 17

Три варианта миеломной болезни: активная, тлеющая и солитарная плазмоцитома 19

Лечение пациентов с множественной миеломой 22

Противоопухолевая терапия 22

Общие принципы химиотерапии 22

Как понять, что лечение эффективно 26

Клинический анализ крови: гемоглобин, тромбоциты, лейкоциты 26

Биохимический анализ крови 27

Основные препараты для лечения множественной миеломы 28

Ингибиторы протеасом: бортезомиб, карфилзомиб и иксазомиб 29

Иммуномодуляторы: талидомид, леналидомид и помалидомид 31

Моноклональные антитела: даратумумаб, элотузумаб и изатуксимаб 33

Селективные ингибиторы ядерных белков: селинексор 34

Глюкокортикостероидные гормоны: дексаметазон, преднизолон, метилпреднизолон 34
Клеточная терапия: трансплантация костного мозга и лечение Т-клетками с химерным антигенным рецепторами 35
Высокодозная химиотерапия с поддержкой собственными столовыми клетками (аутологичная трансплантация костного мозга) 35
Аллогенная трансплантация стволовых клеток крови (аллогенная трансплантация костного мозга) 39
Терапия Т-клетками с химерным антигенным рецептором 42
Лечение биспецифическими антителами 44
Сопроводительное лечение, питание при химиотерапии 44
Как сохранить кости при миеломной болезни 45
Что делать, если пострадали почки, и как повысить гемоглобин 47
Обезболивание 48
Как защитить себя от инфекции: вакцинация, профилактический прием антибиотиков и противовирусных препаратов 50
Профилактика и лечение полинейропатии 51
Как вовремя заметить рецидив 53
Как миелома влияет на образ жизни и привычки 53
Отдых, баня, туризм и посещение жарких стран 53
Редкие типы множественной миеломы и похожие заболевания 55
Моноклональная гаммапатия неясного значения 56
Амилоидоз 57
POEMS-синдром или остеосклеротическая миелома 59
Парапротеин-ассоциированные полинейропатии 62
Заключение 65
Краткий словарь медицинских терминов 66

Множественная миелома: причины, симптомы и диагностика

Что такое множественная миелома и почему она появляется

Множественная миелома – это медленнотекущее опухолевое заболевание плазматических клеток (греч. myelos (костный) мозг + …oma окончание в названиях опухолей). Причина появления миеломы, как и многих других заболеваний крови, пока неясна. Чаще и мужчины и женщины болеют миеломой старше 50 лет, средний возраст примерно 70 лет.

Плазматические клетки – часть иммунной системы. Они рассеяны по всем её органам. Эти клетки можно сравнить с офицерами иммунной системы: плазмоцитов мало, развиваются они долго, их основная работа – поиск, анализ врага и управление защитными силами. Плазматические клетки распознают болезнетворные микробы, сообщают о них другим клеткам иммунитета, а также вырабатывают (секретируют) специальные иммунные молекулы – иммуноглобулины (immunoglobulins - Ig).

Если продолжать сравнение, то иммуноглобулины – оружие иммунитета, которым уничтожают микробов. Молекула иммуноглобулина крупная и состоит из четырёх молекул поменьше, которые называются «цепи». Этих цепей четыре, из них две лёгкие и две тяжёлые (рис.1). Как детский конструктор на магнитах, отдельные цепи сами «складываются» в единую большую молекулу иммуноглобулина.

Молекула иммуноглобулина. Синим изображены легкие цепи, бордовым – тяжелые.

Если плазматические клетки начинают слишком быстро размножаться и в крови образуется много миеломного белка, то начинается миеломная болезнь.

Симптомы множественной миеломы

У множественной миеломы несколько основных признаков. Во-первых, поскольку опухолевые плазмоциты вытесняют здоровые кроветворные клетки из костного мозга, то развивается малокровие (анемия), из-за чего появляется слабость и одышка при движении. Во-вторых, миеломные клетки вырабатывают много дефектного иммуноглобулина (парапротеина), который откладывается в почках и ухудшает их работу. Небольшая анемия и почечная недостаточность обычны при миеломе.

Самый частый симптом миеломы – боли в костях. Дело в том, что при миеломной болезни слишком активными становятся клетки-остеокласты. Остеокласты участвуют в перестройке и адаптации (приспособлении) кости: убирают ненужную костную ткань, когда на кости снижается нагрузка. Если нагрузка возрастает, то другие клетки, наоборот, укрепляют кость. Миеломные клетки заставляют остеокласты быстрее разрушать костную ткань. От этого кости становятся хрупкими. Возникает остеолизис (греч. osteon кость + … lysis разрушение), когда появляются маленькие участки разрежения костной ткани. Первым обычно страдает позвоночник, из-за чего часто возникает боль в спине, которая отдаёт в ребра и поясницу. Иногда таким пациентам ошибочно ставят диагноз «обострение остеохондроза» или «радикулит», так как симптомы болезней очень похожи. При магнитно-резонансной томографии (МРТ), или других исследованиях костей, обнаруживают очаги остеолизиса, и тогда пациента направляют к гематологу или онкологу. С началом лечения кости перестают разрушаться, поврежденные участки зарастают костно-хрящевой тканью, боль уходит и крепость костей восстанавливается.

Прочность костям придаёт кальций. Когда кости разрушаются, то может возникнуть гиперкальциемия: критическое увеличение количества кальция в крови. Это в первую очередь нарушает работу нервной системы, и возникают слабость, заторможенность,

судорожные подёргивания и другие симптомы. По счастью, вместе с началом противоопухолевого лечения жалобы быстро проходят.

Миеломные клетки обычно рассеяны по организму, но случается, что они формируют одиночную опухоль. Такие скопления называют «мягкотканный компонент», или «плазмоцитома». Плазмоцитомы хорошо видны при МРТ или компьютерной томографии (КТ). Если плазмоцитомы появляются в позвонках, то они могут сдавливать спинной мозг, что вызывает боль. На сдавленных участках нервные клетки не проводят сигналов к мышцам, и больные начинают жаловаться на слабость в ногах. Нейрохирургам иногда приходится через маленькие разрезы устранять давление, а при необходимости специальными устройствами укреплять позвоночник. Все это уменьшает боль, улучшает подвижность и в итоге помогает лечению.

Случается, что миелома протекает вообще без симптомов. Это так называемая тлеющая, или бессимптомная форма. О разных формах миеломной болезни мы расскажем далее.

Какие формы миеломы бывают и как их диагностируют

В диагностику миеломы вовлечены врачи многих специальностей. Используется сложнейшая аппаратура, чтобы обнаружить опухолевые клетки, определить, насколько далеко зашла болезнь, и помочь врачу-гематологу ее эффективно лечить.

Как уже говорилось, при множественной миеломе бесконечно делятся плазматические клетки, поэтому, чтобы поставить диагноз, нужно выявить избыток этих клеток и доказать, что они миеломные. Кроме того, необходимо выявить миеломный белок (парапротеин), потому что, с одной стороны, это доказывает заболевание, а с другой – позволяет оценивать результаты лечения.

Организм здорового взрослого человека содержит примерно полтора литра костного мозга, который производит клетки крови. Активнее всего это происходит в тазовых костях и грудине. А так

как плазматические клетки относятся к клеткам нормального кроветворения, то миеломных клеток особенно много внутри костей. Анализы костного мозга очень важны для диагностики различных заболеваний крови, поэтому поговорим о них подробнее.

Анализы костного мозга: аспирационная биопсия для цитологического анализа и трепанобиопсия для гистологического анализа

Чтобы поставить диагноз, прогнозировать течение болезни и назначить наиболее эффективное лечение, необходимо всего 1-2 миллилитра костного мозга для анализа. Процедура проста, выполняется под местным обезболиванием и занимает всего несколько секунд. Берется мозг с помощью обычного шприца и специальной тонкой короткой иглы. В зависимости от желания пациента и навыка доктора берут его либо из грудины, либо из тазовой кости чуть выше ягодицы, отступив от позвоночника примерно 5 см. На медицинском языке эта манипуляция называется аспирационной биопсией костного мозга (лат. aspiratio засасывание, (лат.biopsy - взятие ткани на анализ), а в связи с тем, что для попадания внутрь кости необходимо усилие, то неофициальное название процедуры – пункция (лат. punctio укол). Взятое вещество наносится тонким слоем на стекло и отправляется в лабораторию для изучения содержащихся в нем клеток, то есть цитологического (греч. citos клетка) анализа. Ответ может быть готов через несколько часов.

В мазке врач лаборатории определяет количество клеток и то, какой процент из них составляют плазматические. У здоровых людей плазматических клеток около 1%, при некоторых заболеваниях возможно повышение до 10%, но если их число превышает 10%, то диагноз «миелома» очень вероятен.

Бывают редкие ситуации, когда простой аспирационной биопсии

мало. Так случается, например, если есть очевидное разрушение костей, но плазматических клеток в аспирате недостаточно для диагноза; тогда делают трепанобиопсию костного мозга.

Слово «трепанобиопсия» означает взятие малой частицы кости длиной около 1 см, толщиной 1 мм. Такая частица берется чаще всего из тазовой кости, где можно делать и аспирационную биопсию. Анализ берут под местным обезболиванием с помощью полой иглы, которая чуть толще, чем для аспирации. Вся процедура занимает менее 5 минут. После биопсии можно сразу заниматься привычными делами, хотя, чтобы уменьшить риск гематомы, лучше 15-20 минут полежать на спине. Результат трепанобиопсии, а правильнее сказать гистологического, тканевого (греч. histos ткань) анализа обычно готов через несколько дней.

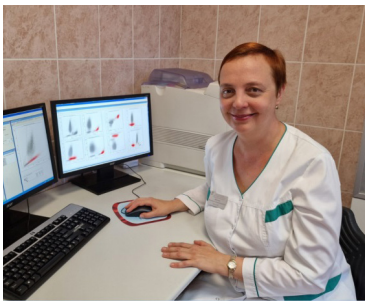
Значение анализа костного мозга в начале заболевания велико. В дальнейшем же его роль снижается, так как эффективность лечения можно контролировать по более простым показателям крови и мочи.

В редких ситуациях ставят диагноз «миелома» по взятому фрагменту из опухоли позвонка или другого места.

Смирнов Дмитрий Робертович, врач-патоморфолог, работает по специальности более 25 лет. Патолог делает чрезвычайно важную работу: с него часто начинается диагностика миеломы, которую проводят по взятым на анализ кусочкам тканей. Только после получения результатов можно назначить правильное лечение.

Иммунологические, цитогенетические и молекулярные анализы

Несмотря на то, что плазматические клетки типичны по виду, ошибки все же случаются. Поэтому в последние десятилетия в практику внедрены более сложные и точные иммунологические, молекулярные и генетические анализы. Дело в том, что, подобно человеку, все здоровые клетки имеют свой особенный паспорт, только у опухолевых клеток эти паспорта абсолютно одинаковы вплоть до «номера и серии». С помощью специальных красок их номера можно «прочитать» и доказать, что клетки миеломные. Это исследование называется иммунологическим. Если его делать в капле костного мозга, то исследование называется иммуноцитофлуориметрическим, а если используется кусочек кости с костным мозгом внутри, то иммуногистохимическим. При иммуноцитофлуориметрическом анализе исследуются клетки, пропускаемые через специальные датчики, поэтому в обиходе доктора называют это исследование «проточник». В России, как и в других развитых странах, иммунологические методы обязательны в диагностике опухолевых болезней крови, в том числе и миеломы.



Щёкина Людмила Александровна, врач клинической лабораторной диагностики. Более 25 лет занимается иммунологической диагностикой заболеваний крови. Опыт врача и современная аппаратура позволяют точно и быстро ставить правильный диагноз.

В некоторых больницах используют еще более сложную диагностику – генетическую. Упаковки генов называются хромосомами, и у каждой клетки в ядре содержится 46 хромосом в 23 парах, в которых записана вся основная информация о

человеческом организме. В заболевших клетках бывает, что каких-то хромосом не хватает, а каких-то больше нормы. С помощью специального цитогенетического анализа (синоним – кариотипирование, от греческого слова karyon ядро) можно узнать, есть ли поломки хромосом.

Есть еще более новые и сложные технологии – FISH и полимеразная цепная реакция (ПЦР). ПЦР дешевле, проще, точнее, чем FISH, и состоит в многократном копировании в пробирке копий предполагаемого дефектного гена. При FISH, флюорисцентной гибридизации, наоборот, происходит прямое соединение (гибридизация) светящегося вещества с хромосомами пациента, что позволяет сразу выявить предполагаемую поломку.

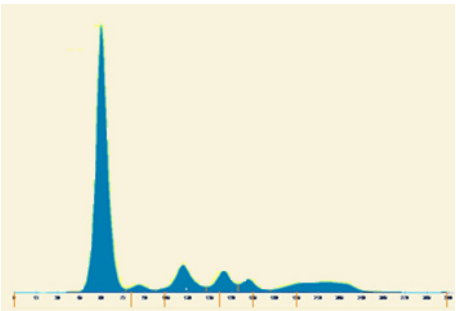
Лыщев Антон Анатольевич, врач клинической лабораторной диагностики, кандидат медицинских наук. Более 30 лет работает в области молекулярной диагностики заболеваний крови, один из пионеров внедрения достижений медицинской генетики в повседневную клиническую практику.

Результаты FISH, ПЦР и кариотипирования не требуются для установления диагноза, а позволяют скорее предвидеть, как будет протекать болезнь. Хотя в некоторых клиниках уже переходят к индивидуальному подбору терапии для каждого пациента с учетом молекулярно-генетических особенностей миеломных клеток.

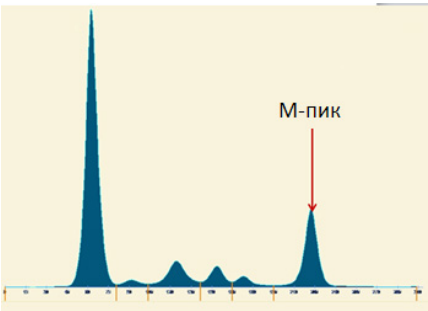
Миеломный белок (парапротеин, М-градиент)

Врачи могут довольно легко понять, хорошо ли действует лечение, наблюдая за особым белком, который обычно вырабатывают миеломные клетки. Он есть не только в крови, но в моче, попадая туда через почки. Если миеломного белка становится больше, значит болезнь усиливается, если меньше - болезнь отступает.

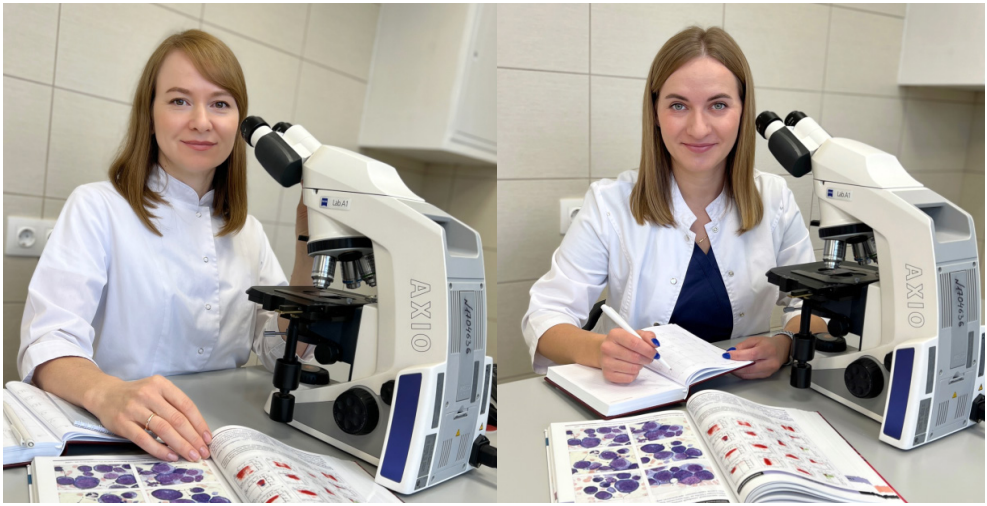
Все белки – это крупные молекулы, и у каждого белка своя роль в организме. Белковые молекулы поликлональны, они, словно легковые автомобили на улице: все похожи, но немного отличаются друг от друга, например, по модели или хотя бы государственному номеру. Белок, который выявляется при миеломной болезни, моноклональный. Слово «моноклональность» означает, что все молекулы являются точной копией друг друга, как если бы все машины были похожи друг на друга до последнего винтика и краски на кузове. Это косвенно говорит о том, что его и вырабатывают одинаковые опухолевые клетки. Миеломный белок имеет много названий: М-белок, М-протеин, М-градиент, М-пик, парапротеин и другие. Измеряют его содержание в процентах от общего белка или в граммах на литр с помощью электрофореза, то есть разделением белков на разные виды под действием электрического тока.



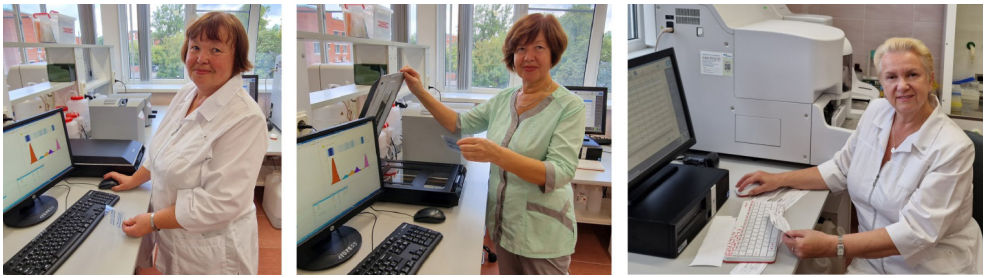
Распределение белков крови в норме.



М-пик (М-градиент) при миеломной болезни.



В современных лабораториях больниц работают врачи-морфологи. Они контролируют работу автоматических анализаторов, смотрят кровь и другие жидкости под микроскопом, что помогает точному диагнозу. На фото врачи-морфологи: Филиппова Лилия Николаевна (слева) и Серпутько Таисия Сергеевна (справа).



Специалисты биохимики: Миронова Ольга Петровна, кандидат биологических наук (в центре), Петрова Нина Николаевна (слева) и Черноокая Наталья Юрьевна (справа) работают более 35 лет. Специалисты лаборатории - «глаза» гематологов. Работа лабораторий позволяет «заглянуть в кровь», поставить точный диагноз и узнать, как проходит лечение, насколько хорошо оно действует.

По виду секретируемого, то есть вырабатываемого миеломными клетками, иммуноглобулина, а также по определяемой лёгкой цепи выделяют иммунохимические варианты миеломной болезни: IgG, IgM, IgA, IgE и IgD. При этом указывают тип лёгкой цепи (каппа или лямбда). В редких случаях, что плазматические клетки не синтезируют, не производят белок, такой вариант миеломной болезни называют несекретирующим. В некоторых ситуациях сборка крупной молекулы нарушается, и в крови находятся только лёгкие цепи. Впервые лёгкие цепи описал доктор Бенс-Джонс, поэтому такой тип миеломы называется миеломой с секрецией легких цепей, или миеломой с секрецией белка Бенс-Джонса. Все иммунохимические варианты множественной миеломы сейчас лечатся одинаково.

Рентгенологическое исследование костей

Как мы уже говорили, при миеломной болезни обязательный признак заболевания – поражение костей. У части пациентов, кроме этого, могут быть скопления миеломных клеток в мягких тканях и в костях (плазмоцитомы), о чем мы уже писали в разделе про диагностику. Чтобы оценить, какие кости поражены, и есть ли плазмоцитомы, используют как старые методы: сцинтиграфию скелета, проекционную рентгенографию костей, так и новые. К новым относится магнитно-резонансная томография (МРТ), компьютерная томография (КТ) и самый информативный метод – совмещенная позитронно-эмиссионная и компьютерная томография (ПЭТ/КТ). Поговорим о каждом из них.

Проекционная рентгенография костей изобретена очень давно. Исследование доступно во всех регионах России, однако оно плохо тем, что мелкие плазмоцитомы и очаги остеолизиса могут остаться незамеченными, а это влечет риск ошибки в лечении.

Сцинтиграфия костей – метод, когда в организм вводят специальное вещество (радиофармпрепарат), которое

накапливается в местах, где есть воспаление или опухолевые клетки, и обмен веществ идёт активнее, чем нормальный. Эти места видны на снимках. Метод широко использовался в прошлом веке, но сейчас его применяют редко. Ему свойственно накопление препарата там, где болезни нет, а также отсутствие накопления при мелких поражениях, что искажает результаты.

Новые методы, такие как МРТ и КТ, обладают схожей информативностью, но есть некоторые отличия в процессе исследования. При МРТ приходится долго лежать одной позе, не шевелясь, что неудобно, а некоторые больные этого не могут совсем. Кроме того, у многих пациентов есть металлические зубные протезы или другие конструкции, что мешает МРТ. Поэтому технически КТ выполнить проще, т.к. исследование занимает считанные минуты и удобнее для больных. Оценка костной ткани – задача, требующая меньшего времени, поэтому нередко достаточно КТ с пониженной дозой – низкодозового КТ.

При лечении миеломы используют много рентгенологических исследований, поэтому некоторые пациенты спрашивают, насколько безопасна лучевая диагностика? Человек от природы устойчив к излучению: немного радиации постоянно попадает на нас с солнечным светом и исходит от Земли. Нормальный радиационный фон может в несколько раз отличаться в разных районах нашей планеты, поэтому природа заложила в нас механизмы устойчивости и большой «запас прочности». Доза, которую получает пациент при компьютерной томографии или обычной (проекционной) рентгенографии, ничтожна и остается в рамках той лучевой дозы, которую получает каждый человек, живущий на Земле. Современная лучевая диагностика безопасна и может применяться тогда, когда нужно, и столько раз, сколько нужно.

Недавно в лечении пациентов с миеломой стали использовать более информативный метод – ПЭТ/КТ, когда

с помощью специального радиофармпрепарата определяют обмен веществ в опухолевых очагах, а с помощью низкодозного КТ выясняют, где находятся и какого они размера. Важный плюс этого метода и в том, что он позволяет оценить эффективность лечения. Видимая по КТ структура костей после лечения может сохраняться долго даже после выздоровления, но если отмеченный по ПЭТ обмен веществ в них пришел в норму, то значит, шанс на длительное выздоровление увеличился. ПЭТ/КТ дорого стоит и есть не везде, однако открываются новые центры и во многих регионах заключены договоры с соседями, чтобы пациент мог бесплатно пройти это важное исследование.

Поспелов Виктор Алексеевич, врач-рентгенолог, более 15 лет занимается лучевой диагностикой. Точная работа отделения рентгенологии – залог правильной диагностики, а значит и действенного лечения.

Три варианта миеломной болезни: активная, тлеющая и солитарная плазмоцитома

Множественная миелома протекает в трех формах:

- активная,
- тлеющая (бессимптомная),
- солитарная плазмоцитома.

Каждая из этих форм имеет свои особенности в лечении.

Миелома бывает системная и локальная. Локальная форма называется солитарной плазмоцитомой (англ. solitary единичный). При солитарной плазмоцитоме миеломные клетки образуют

единственную опухоль и в других местах (в первую очередь в костном мозге) опухолевых клеток нет. Важно подчеркнуть, что плазмоцитомы бывают и при активной миеломной болезни, когда поражены кости или есть другие жалобы.

Обычно плазмоцитомы появляются на позвонках, вызывая сильную боль при сдавлении спинного мозга или другие симптомы. При солитарной плазмоцитоме количество парапротеина в крови может быть незначительным, и других очагов распада костной ткани, почечных нарушений и анемии нет. При плазмоцитомах системная химиотерапия малоэффективна, однако солитарная миелома редко переходит в системную, а плазмоцитомы хорошо поддаются местному облучению (лучевой терапии).

Пациент 73 лет в течение двух с половиной лет жил с тлеющей миеломой. Потом болезнь перешла в активную форму: появились боли в костях и анемия. Через месяц после начала химиотерапии боли прошли. На фото туристическая поездка по Золотому кольцу через месяц после завершения лечения.

Системных форм миеломной болезни две: тлеющая и активная. Тлеющая миелома встречается относительно редко, хотя, вероятно, истинная её распространенность больше, поскольку у таких пациентов жалоб и поводов обратиться к врачу нет: кости,

концентрация гемоглобина и кальция, работа почек у них в норме. Поэтому зачастую тлеющая миелома – это случайная находка при профилактическом обследовании или обращению к врачу по другому поводу. При такой бессимптомной форме есть небольшой избыток плазмоцитов в костном мозге, и/или выявляется парапротеин в крови. Прогноз при тлеющей миеломе хороший, но необходимо посещать гематолога и регулярно сдавать анализы крови и мочи. К счастью, несмотря на то, что тлеющая миелома – это злокачественное заболевание, но и без лечения пациенты живут также долго, как если бы тлеющей миеломы не было.

Чаще всего гематологи лечат пациентов с активной миеломой. В зависимости от величины опухоли, объёма изменения в костях, степени анемии (недостатка гемоглобина в крови) и количества миеломного белка выделяют три стадии миеломной болезни. Поскольку при миеломной болезни могут страдать почки, то добавляют индексы: А, если почки работают нормально или с небольшими отклонениями, и В, если работа их нарушена. Подавляющее большинство больных обращаются к врачу на III стадии болезни. В наше время все стадии, кроме IA, лечат одинаково.

Современные схемы противоопухолевой и сопроводительной терапии позволяют действенно лечить множественную миелому и сохранять хорошее самочувствие на многие годы.

В последние десятилетия научились хорошо лечить больных с миеломой. В обычную повседневную практику введены и постоянно появляются новые более эффективные лекарства. Учитывают при этом, что большинство больных – люди пожилые, у которых есть и другие возрастные заболевания, поэтому врачи особенно следят за тем, чтобы лечение было безопасным. Лечению гематологических больных в России уделяют большое внимание, поэтому у нас для лечения пациентов с миеломной болезнью используют современные лекарства.

Существует два вида лечения: противоопухолевое и сопроводительное. Противоопухолевая терапия направлена на то, чтобы удалить из организма как можно больше опухолевых клеток. Сопроводительное лечение проводится для того, чтобы снизить риск побочных эффектов и затормозить влияние множественной миеломы на организм. Сочетание противоопухолевой и сопроводительной терапии – залог успеха.

Расскажем о каждом виде лечения.

Противоопухолевая терапия

Множественную миелому научились лечить с середины прошлого века. В 80-х годах в клиниках стала широко применяться интенсивная химиотерапия для пациентов моложе 70 лет. С начала XXI века возможности химиотерапии пополнились целыми классами новых препаратов.

Поговорим об общих принципах и о конкретных лекарствах, которые используются для лечения.

Общие принципы химиотерапии

В борьбе против опухоли есть две главные цели: максимально уменьшить опухоль и поддержать достигнутый положительный результат. Множественную миелому лечат курсами. Обычно курс

длится одну – три недели. Между курсами делают паузы в одну или две недели. Во время курса и между курсами пациенты могут вести привычную жизнь.

В химиотерапии очень важно соблюдать график введения лекарств, поэтому в курсе точно расписаны дни лечения и перерывы. Улучшение начинается уже после первых введений. Каждые один-два месяца врач оценивает результаты контрольных анализы, чтобы понять есть ли эффект от лечения и быть уверенным, что оно идёт хорошо.

Длительность всего лечения также определена. Как правило, лечение проводят до максимального результата, но делают не более 4-8 курсов. Потом некоторым пациентам проводят закрепляющую высокодозную терапию. О ней мы еще поговорим.

После первичной терапии некоторым пациентам, а также большинству после высокодозной терапии проводят и поддерживающее лечение. При поддерживающей терапии лекарства применяют или ограниченный срок, или до того, как болезнь вновь начинает прогрессировать. Тогда терапию меняют.

Во время первого курса происходит основной распад опухолевых клеток. Очень важно оценить, как больной переносит химиотерапию, поэтому часто для первого курса пациента кладут в больницу. Потом лечение продолжают уже под наблюдением гематолога амбулаторно. Согласно правилам перед каждым курсом назначают клинический и биохимический анализ крови.

К достоинствам современных схем относится хорошая переносимость и удобство в применении многих лекарств. Теперь многие препараты выпускаются в виде таблеток, что позволяет пациенту приходить на инъекции препаратов лишь три-четыре раза за курс.

В лечении миеломной болезни врачи действуют этапами (линиями) терапии. В каждой линии предпочитают использовать

Пациент 72 года. Через два года после постановки диагноза. Поступил в коме, с острой почечной недостаточностью, получал гемодиализ. После первого курса сознание и почки пришли в норму. Продолжает лечение, живет привычной жизнью, работает на садовом участке и водит машину. Один раз в месяц посещает врача, а один раз в три месяца получает капельницу для укрепления костей.

комбинации из двух или трех препаратов. Три препарата лучше, чем два подавляют миеломные клетки, а это особенно важно в самом начале лечения, когда можно добиться многолетней ремиссии, то есть ослабления болезни.

Если миелома не поддается или вернулась (рецидивировала), то тоже стараются проводить терапию тройными комбинациями. В этом случае нужно помнить о нескольких важных вещах. Во-первых, в лечение должны входить те цитостатические лекарства, которых ранее в терапии не было, и к которым опухолевые клетки еще не приспособились. Во-вторых, достичь долгой ремиссии у пациентов с устойчивой миеломой чрезвычайно трудно, особенно если это пожилой пациент, у которого много других заболеваний, и следовательно, невозможна интенсивная химиотерапия. В такомслучаекомбинированная терапия чревата снижением

качества жизни из-за осложнений и необходимости постоянно находиться в стационаре. Поэтому иногда «перебирание» препаратов в составе двухкомпонентных схем хотя и не подавляет миелому полностью, зато снимает симптомы и продлевает жизнь с хорошим качеством.

Многие больницы проводят клинических исследованиях новых препаратов. Участие в клинических испытаниях бесплатное и только добровольное. Новые лекарства действуют лучше старых, однако их прием требует от врача и пациента дополнительных действий. Например, пациент должен подробно сообщать, что меняется в его самочувствии, вовремя принимать препараты, приходить на сдачу анализов, чтобы врач мог контролировать процесс лечения. Клинические исследования открывают доступ пациенту к лекарствам будущего, которые станут обычными через годы.

Пациентка заболела в 76 лет. В начале болезни были сильные боли в спине. После первого же курса боли стали проходить, пациентка вернулась к повседневной жизни. Празднование 80-летнего юбилея.

Как понять, что лечение эффективно

Помогает ли больному лечение или нет, врачи оценивают по субъективным и объективным признакам. Субъективные признаки – это жалобы больного, его собственные ощущения, уменьшение боли, слабости. Объективные признаки – это результаты анализов.

К важным признакам относится содержание парапротеина в крови и моче. Если количество парапротеина растёт, то диагностируют прогрессирование, то есть усиление миеломы. Если количество миеломного белка не меняется, то наступила стабилизация, болезнь затормозилась. Если количество белка упало больше, чем на 50%, то такой результат считают частичным ответом. В случае если парапротеин полностью исчез из крови и мочи, количество гемоглобина и плазматических клеток пришло в норму, то диагностируют полный ответ.

Далее речь пойдет о важных показателях крови, изменение которых помогает врачу понять, насколько хорошо действует лечение.

Клинический анализ крови: гемоглобин, тромбоциты, лейкоциты

Гемоглобин. Это белок, переносящий кислород от лёгких к клеткам всего организма. Он содержится в красных кровяных тельцах – эритроцитах, благодаря которым кровь красного цвета (от греч. ἐρυθρός красный и κύτος вместилище, тело, клетка). Когда гемоглобин снижается, то клетки «голодают» без кислорода, и человек слабеет. В начале или при усилении заболевания миеломные клетки вытесняют здоровые клетки, производящие гемоглобин, из костного мозга. Эффективное лечение повышает гемоглобин, но многие противомиеломные препараты, особенно при высокодозной терапии, угнетают кроветворение. Однако анемия, возникающая от химиотерапии, быстро проходит сама.

Тромбоциты. Эти клетки ответственны за остановку

кровотечения, когда мы поранились (от греч. θρόμβος сгусток и κύτος клетка). Их намного меньше, а запас прочности у них выше, чем у эритроцитов, поэтому непосредственно от миеломной болезни их количество снижается очень редко. Чаще их концентрация падает от лекарств, но и тут снижение обычно невелико.

Лейкоциты. Они обеспечивают иммунную защиту от инфекций (от греч. λευκός белый и κύτος вместилище, тело; буквально – белые клетки). Как и число тромбоцитов, при миеломной болезни их количество снижается редко.

Биохимический анализ крови

Общий белок. Анализ общего белка показывает концентрацию всех белков, находящихся в крови. Миеломный белок (парапротеин) – часть общего белка, поэтому при миеломной болезни за счет него концентрация общего белка может повышаться.

Парапротеин. Это белок, который секретируют, то есть производят, миеломные клетки. Стоит отметить, что при анализе количества парапротеина в крови или в моче важно определить не столько концентрацию, сколько тенденцию, направление движения ее изменения: к уменьшению или к увеличению. Изменение концентрации парапротеина позволит врачу понять, действует ли терапия. Обычно снижение парапротеина – признак скорой ремиссии, оно говорит об уменьшении количества опухолевых клеток в организме.

Креатинин, мочевина. Эти показатели отражают, насколько хорошо работают почки. Эффективное лечение ведет к восстановлению работы почек и снижению концентрации креатинина.

Кальций. Кальций имеет большое значение для крепости костей. До начала лечения и при прогрессировании, когда идет активное разрушение костной ткани, кальций в крови может повышаться. Такое состояние называется гиперкальциемией и требует быстрого начала терапии.

Свободные легкие цепи. Легкие цепи – компонент иммуноглобулинов. Лёгких цепей два типа: каппа и лямбда, и в норме их соотношение варьирует в диапазоне 0.26 -1.65. При анализе на свободные легкие цепи измеряют концентрацию здоровых поликлональных легких цепей, которых в норме немного содержится в крови. При миеломе к ним примешиваются и дефектные (моноклональные) цепи. Поэтому значимость анализа довольно низкая, но все же его используют при амилоидозе, несекретирующей миеломе, а также чтобы проверить сохраняется ли полный ответ.

Основные препараты для лечения множественной миеломы

Сейчас все химиопрепараты можно разделить на два вида: с низкой и с высокой избирательностью. Препараты с низкой избирательностью, такие как: цитарабин, адриабластин, цисплатин, винкристин – раньше широко использовались в лечении. Они подавляют все быстро делящиеся клетки, поэтому помимо противоопухолевого эффекта «под удар» попадали и другие клетки: в первую очередь волосяные, что приводило к выпадение волос при химиотерапии. Сейчас пока еще используют более эффективные и менее токсичные циклофосфан и мелфалан, но на первое место выходят препараты с высокой избирательностью.

Препараты, действующие строго на опухолевые клетки, еще называют таргетными (от английского *target* - мишень). Они высоко эффективны, но, к сожалению, и у них тоже может быть нежелательное побочное действие. Если побочные эффекты появляются, то обязательно об этом нужно сообщить лечащему врачу.

Далее расскажем о том, как действуют и переносятся основные группы препаратов, которые применяют в лечении множественной миеломы.

Ингибиторы протеасом: бортезомиб, карфилзомиб и иксазомиб

Протеасомы – это белки, отвечающие за очистку клеток от молекулярного мусора. У миеломных клеток они особенные, поэтому при воздействии на них заболевшие клетки погибнут, а здоровые клетки останутся нетронутыми. Появление препаратов, ингибирующих (тормозящих) протеасомы, – одно из выдающихся открытий последних десятилетий, которое улучшило лечение больных с миеломой.

Один из таких ингибиторов, бортезомиб, входит в состав первой линии лечения во всем мире. Этот таргетный препарат вошел в практику российских врачей с первого десятилетия нового века. Бортезомиб хорошо переносится и обладает высокой противоопухолевой активностью. Улучшение наступает в течение 2-3 месяцев после начала лечения и длится нескольких месяцев и даже лет после его окончания.

Бортезомиб малотоксичен, но нежелательные явления все же бывают. Одно из частых – полинейропатия, то есть нарушение работы мелких нервов в конечностях. Полинейропатия может появляться (усиливаться) через несколько месяцев после начала лечения. Пациента беспокоит покалывание, онемение, снижение чувствительности пальцев и стоп. Если лечение бортезомибом вовремя не остановить, то возникает боль и человек не может выполнять мелкие действия: писать, застегивать пуговицы и др. После отмены препарата полинейропатия за несколько месяцев проходит сама. Сейчас бортезомиб применяют в меньших дозах и вводят его подкожно, поэтому полинейропатия встречается реже и лечение переносится легче.

К другим нежелательным явлениям бортезомиба относится диарея, то есть послабление стула в первые дни лечения, но она проходит сама. Потом, несмотря на продолжение лечения, стул может стать нормальным.

Карфилзомиб относится к следующему поколению ингибиторов протеасом. Препарат вводится внутривенно капельницей один или два раза в неделю. После карфилзомиба полинейропатия развивается редко, чаще возникает одышка при умеренной физической нагрузке. После прекращения лечения одышка исчезала. Раньше это происходило часто, когда препарат только входил в обычную практику и врачи подбирали дозы. Теперь применяют меньшие дозы, поэтому лечение стало переноситься значительно лучше.

Пациентка 85 лет. В начале болезни, около года назад, обнаружили разрушение костей. Получила курс лечения бортезомибом, преднизолоном и мелфаланом. Достигнута ремиссия. Пациентка профессиональный художник и продолжает заниматься любимым делом.

Иксазомиб тоже относится к «младшим братьям» бортезомиба. Возможно, поэтому и побочные эффекты похожи: бывает послабление стула, запор, сыпь и все та же полинейропатия. Однако своевременное снижение дозы препарата приводит к тому, что 99% пациентов продолжают его прием. Кроме того, препарат выпускается в таблетированном виде, его удобно пить, и принимается он всего один раз в неделю.

Все три ингибитора протеасом могут вызвать обострение герпетической инфекции, поэтому врач профилактически может

назначить противовирусные препараты, например ацикловир. Сегодня накоплен большой практический опыт применения ингибиторов, и доктора много раз убеждались, что хоть и есть минимальный риск побочного действия, но лекарства эффективны и позволили перейти на новый уровень в лечении больных с множественной миеломой.

Иммуномодуляторы: талидомид, леналидомид и помалидомид

Иммуномодуляторы – это поистине уникальный класс лекарств. Они действуют и непосредственно на опухолевую клетку, и активируют несколько звеньев иммунной системы, чтобы они тоже уничтожали дефектные плазмоциты. Плюс препаратов – выпуск в капсулах или в таблетках, что облегчает их прием без необходимости посещать медучреждения для инъекций.

Первым препаратом, применявшимся еще в 90-х годах, был талидомид. Сначала его использовали как снотворное для беременных, но когда обнаружили его цитостатическую активность, то на какое-то время талидомид запретили. Потом после периода забвения неожиданно обнаружили его значительное противомиеломное действие, и препарат стал широкого применяться уже в лечении больных с болезнями крови. Из побочных эффектов может быть полинейропатия, поэтому долго принимать его пациенты не могли. В России препарат пока еще запрещен, поэтому в лечении миеломы он используется очень редко. Некоторые пациенты из РФ приобретали его за рубежом, однако сейчас, когда появились следующие поколения иммуномодуляторов – леналидомид и помалидомид, потребность в применении талидомида отпала.

Леналидомид часто используется после бортезомиба, хотя у молодых пациентов, если нужно сразу максимально подавить опухолевый клон и подготовить больного к закрепляющему лечению, рекомендуют его использовать уже не после, а вместе с бортезомибом. Леналидомид более эффективен и безопасен,

чем талидомид. Препарат редко оказывает побочное действие, хотя некоторые пациенты отмечают умеренные тянущие боли в ногах и высыпания на коже. Несмотря на то, что риск побочных эффектов присутствует, пациенты, как правило, хорошо переносят леналидомид. При снижении дозы нежелательные явления проходят.

Другой препарат этой группы – помалидомид. Считается, что он также активен, как и леналидомид, причем даже если к леналидомиду выработалась устойчивость, то помалидомид еще будет действовать. Одно из самых частых осложнений от помалидомида − нейтропения, то есть уменьшение количества нейтрофилов крови. Эти клетки защищают нас от инфекции, поэтому при тяжелой нейтропении, например, может начаться воспаление легких. Чтобы вовремя заметить изменения в крови, в течение первых нескольких недель лечения помалидомидом врач может назначить клинический анализ крови. Потом потребность в частом контроле отпадает.

К важным осложнениям лечения иммуномодуляторами относятся тромбозы, хотя их риск довольно низкий. У некоторых больных кровь становится более густой. Могут образовываться сгустки (тромбы), которые перекрывают сосуды, нарушая ток крови. Чаще страдают вены ног и легких. Если тромбоз случился на ноге, то появляется отёк и красное воспалённое болезненное пятно. Если тромб образовался в легком, то могут появится одышка, кашель, боль в груди, резчайшая слабость. При появлении подобных симптомов на фоне приема леналидомида необходимо быстро обратиться к врачу. Совсем небольшая доза ацетилсалициловой кислоты разжижает кровь и уменьшает риск тромбозов.

Нужно помнить, что иммуномодуляторы обычно действуют и как снотворное, поэтому принимают их на ночь. Некоторые пациенты чувствуют слабость, а у кого-то, напротив, улучшается сон и качество жизни.

Моноклональные антитела: даратумумаб, элотузумаб и изатуксимаб

Многие годы врачи пытались создать принципиально новые классы лекарств. К таким относятся моноклональные антитела.

Здоровый иммунитет распознает микробы по молекулам на их поверхности. Эти молекулы называют антигенами, а частицы, которые в ответ вырабатываются (генерируются) иммунитетом – антителами. «Антиген» – сокращение от «антителогенераторы», а словом «антитело» называют белок со способностью действовать на конкретные мишени-антигены.

В последние десятилетия врачи научились синтезировать лекарственные антитела, только в качестве антигенов выступают молекулы не микробов, а молекулы опухолевых клеток. В целом появление лекарственных антител произвело переворот в медицине, поскольку такие препараты избирательно действуют на опухолевые клетки и поэтому очень эффективны.

В лечении множественной миеломы используют три основных препарата. Даратумумаб и изатуксимаб действуют на антиген CD38, а элотузумаб на SLAMF7. Они чаще всего назначаются в комбинации с другими таргетными препаратами.

Моноклональные антитела за счет своей высокой противоопухолевой избирательности хорошо переносятся. В связи с тем, что это белковые молекулы, побочные эффекты редки, а те, что бывают, похожи на аллергию: зуд, сыпь, повышение температуры и снижение давления. Чтобы их избежать, перед введением препаратов профилактически используют жаропонижающее и противоаллергическое лекарство. Кроме того, моноклональные антитела вводят капельницей в течение нескольких часов, а чтобы пациент мог встать и, например, дойти до туалета, используют гибкие иглы-катетеры.

Время идет, и появляются принципиально новые классы моноклональных антител. В последние годы появились

коньюгаты, то есть молекулы-связки моноклонального антитела и химиопрепарата. Коньюгаты намного активнее, так как позволяют создать рядом с опухолевой клеткой высокую концентрацию лекарства. Один из таких препаратов, белантомаб, скоро будет доступен и в России.

Селективные ингибиторы ядерных белков: селинексор

Лечение множественной миеломы постоянно пополняется новыми классами препаратов. В 2020 году в практику стал входить селинексор – первый представитель новой группы препаратов, влияющих на белки ядра опухолевой клетки. У больных даже после многих курсов химиотерапии доказана его эффективность. Препарат пока отсутствует в России, но в связи с его высокой результативностью можно ожидать, что он появится и у нас.

Глюкокортикостероидные гормоны: дексаметазон, преднизолон, метилпреднизолон

Давно известна высокая активность против миеломы глюкокортикостероидных гормонов: дексаметазона, преднизолона и метилпреднизолона. Они усиливают действие других препаратов, поэтому используются почти во всех линиях лечения. В целом они хорошо переносятся, но у некоторых больных могут повышать артериальное давление. Всем пациентам со склонностью к гипертензии лучше иметь аппарат для измерения давления и лекарства для его быстрого понижения. К другим нежелательным эффектам относится повышение сахара в крови, бессонница и перепады настроения.

Кроме того, прием глюкокортикостероидов может привести к язве желудка. Одновременный прием препаратов, снижающих кислотность (омепразола, фамотидина…), предотвращают это осложнение, поэтому всем пациентам параллельно назначаются лекарства, защищающие желудок.

Глюкокортикостероиды принимаются очень короткими курсами, не превышающими четырех-пяти дней, поэтому побочные эффекты, если и успевают возникнуть, то быстро проходят, когда больной заканчивает курс.

Клеточная терапия: трансплантация костного мозга и лечение Т-клетками с химерным антигенным рецепторами

Появление клеточной терапии позволило лечить пациентов с миеломой значительно лучше. Первым методом, вошедшим в широкую практику, стала высокодозная химиотерапия с поддержкой собственными стволовыми клетками, или, как ее раньше называли, аутологичная трансплантация костного мозга. Потом стала применяться аллогенная трансплантация, где основным излечивающим инструментом выступают донорские клетки. Новый важный шаг – лечение Т-клетками с химерным антигенным рецептором (Chimeric antigen receptor T-cells, или сокращённо CAR-T- терапия) и биспецифическими антителами.

Рассмотрим каждый вариант клеточного лечения отдельно.

Высокодозная химиотерапия с поддержкой собственными столовыми клетками (аутологичная трансплантация костного мозга)

Что такое высокодозная химиотерапия с поддержкой собственными стволовыми клетками (синоним – аутологичная трансплантация костного мозга, или аутологичная трансплантация стволовых клеток крови) и как она проходит?

Когда стала развиваться химиотерапия, врачи увидели, что чем выше доза лекарства, тем лучше подавляются миеломные вредные клетки. Правда, клетки иммунитета тоже страдают, пусть и временно, а это увеличивает риск инфекции.

Как же сохранить иммунитет? Учёные знают, что на иммунитет работают много групп клеток, у которых только один

предшественник – материнская клетка, или стволовая клетка крови. Стволовые клетки в большинстве своём находятся внутри костей вместе с другими клетками костного мозга. Они живут там как в доме, где их защищают, питают и ухаживают за ними. Немного стволовых клеток циркулирует и в крови.

Врачи быстро поняли, что бесполезно переносить в организм отдельные группы иммунных клеток, потому что их некому будет заменить, когда они проживут и проработают свой срок. А вот если ввести в организм стволовые клетки, то это даст возможность иммунитету быстрее прийти в норму и, следовательно, позволит уменьшить число инфекционных осложнений химиотерапии. Но как забрать клетки? Как их хранить и вводить?

Нашли решение в конце 60-х годов. Поначалу клетки забирали только напрямую из подвздошных костей там же, где делают трепанобиопсию костного мозга. Подвздошная кость очень толстая на границе ягодицы и поясницы, там нет крупных нервов и сосудов, поэтому риск осложнений минимален. Сама процедура занимает около часа, может быть болезненной, поэтому процедуру проводят под общим наркозом. После неё пациента немного беспокоят умеренные боли, но они вполне позволяют ему в течение двух-трех дней вернуться к повседневной жизни.

Позже научились брать клетки из крови. Для взятия и возвращения крови в две вены ставят гибкие иглы (катетеры). Затем их подсоединяют к длинным пластиковым системам, похожим на капельницы. Врач-трансфузиолог подключает специальный аппарат, который в течение трех-четырех часов фильтрует кровь (проводит цитаферез): из одной вены кровь попадает в аппарат, где извлекаются стволовые клетки, и через вторую иглу кровь возвращается. Пациент в это время чувствует себя нормально и может смотреть телевизор, говорить по телефону. Правда, иногда трудно, к примеру, дойти до туалета, так как аппарат довольно громоздкий.

В связи с тем, что поначалу использовали только клетки, взятые из подвздошной кости (стволовые клетки костного мозга), эта медицинская технология и получила название «аутологичная трансплантация костного мозга», или «аутотрансплантация стволовых клеток крови» (аутоТСКК). Ауто – значит «свой», потому что больному пересаживают его собственные стволовые клетки. Когда были опубликованы первые результаты нового метода лечения, во многих странах стали открываться трансплантационные центры, и теперь в мире ежегодно выполняется более 25000 аутоТСКК.

Процедура аутоТСКК состоит из двух частей. Сначала пациенту вводят специальные лекарства, которые повышают концентрацию стволовых клеток в крови. Переносятся препараты хорошо, поэтому во многих центрах это лечение проводится амбулаторно. Затем забирают стволовые клетки из крови, о чём мы рассказали выше. Если принято решение получить стволовые клетки через проколы, то пациента на 2-3 дня госпитализируют. Заготовленные стволовые клетки смешивают с диметилсульфоксидом (этот раствор защищает клетки от разрушения при низких температурах) и замораживают до того времени, когда они понадобятся.

Пациент 60 лет с множественной миеломой. Поступил с сильной болью в костях. После второго курса боль прошла. Химиотерапия была продолжена, пациент достиг ремиссии, после чего была сделана закрепляющая аутоТСКК. Через 1 месяц после выписки на велопрогулке.

Второй этап лечения проходит в больнице. Пациенту проводят короткий высокодозный курс химиотерапии и в последний день размораживают и вводят стволовые клетки крови. «Вводят» – значит, просто капают в вену, как обычную донорскую кровь. Дальше материнские клетки сами «знают», как найти свой дом. Обычно второй этап лечения занимает около 3-5 недель. Напомним, что при аутоТСКК основным методом лечения является химиотерапия, а заготовленные заранее стволовые клетки уменьшают риск осложнений. После выписки из больницы пациенты быстро возвращаются к своей обычной жизни.

Рябчикова Виктория Владимировна, заведующая отделением химиотерапии и трансплантации костного мозга Городской клинической больницы №31 Санкт-Петербурга. Отделение было открыто одним из первых в России в 1991 году. За время работы аутотрансплантация была выполнена более чем 700 пациентам.

Слово «трансплантация» многих пугает. Пациенты часто спрашивают врачей: «Что может произойти со мной от химии или от инфекций, когда иммунитет будет слабым?». За время существования аутоТСКК количество осложнений с каждым годом все меньше, поскольку улучшается сама технология и внедряются новые методики.

Конечно, лечение любого заболевания может быть небезопасно. Однако и в зарубежных, и в российских

центрах частота тяжелых осложнений составляет менее 3%; она такая же, как, например, при обычном остром аппендиците. АутоТСКК – прорыв в лечении миеломной болезни. АутоТСКК позволяет увеличить длительность ремиссии, улучшить качество жизни на многие годы.

В Российской Федерации тоже есть трансплантационные центры и строятся новые. Постоянно ведётся подготовка специалистов и научная работа, что позволяет своевременно и качественно лечить больных. Всем пациентам до 65-70 лет без тяжелых сопутствующих заболеваний для закрепления результата первичной химиотерапии необходим один или два курса высокодозной химиотерапии. Это лечение проводят во всем мире, и благодаря своей эффективности оно по праву считается «золотым стандартом» в лечении пациентов с миеломной болезнью.

Аллогенная трансплантация стволовых клеток крови (аллогенная трансплантация костного мозга)

Аллогенная трансплантация – один из методов клеточной терапии, при котором иммунные клетки донора убивают опухолевые клетки пациента. Идея лечить с помощью донорских стволовых клеток родилась, вероятно, тогда, когда ученые начали думать о том, почему и каким образом возникают опухоли. Полагают, что в каждом человеке каждый день появляется множество злокачественных клеток, но они тут же уничтожаются специальными надзорными клетками иммунитета. Однако если опухоль все же возникла, значит, иммунитет работает плохо и надо его поменять на здоровый, донорский. Это и есть в самом общем виде смысл аллогенной, то есть донорской, пересадки стволовых клеток крови (сокращенно - аллоТСКК).

Объясним, что происходит в организме при донорской трансплантации, и сравним иммунитет с армией. У армии есть множество частей и, конечно же, огромное количество разного

оружия. Представим, что нам нужно в стране заменить свою армию другой. Естественно, это чревато тем, что новая армия (иммунная система), оказавшись в чужом государстве, может расценить его как врага и «ударить из всех орудий». Тогда у пациента разовьется реакция «трансплантат против хозяина» (РТПХ), когда «чужие» клетки полученного иммунитета будут плохо действовать на организм пациента. Чтобы избежать этого, приходится на короткое время отбирать оружие у такой армии, то есть давать пациенту лекарства, тормозящие новый иммунитет. Но тогда появятся внешние враги (вирусы, микробы), видя незащищенную территорию. В результате первые месяцы после аллоТСКК велик риск тяжелой РТПХ или инфекционных осложнений. Поэтому докторам приходится постоянно лавировать: с одной стороны, они назначают препараты, тормозящие иммунитет (иммуносупрессанты), а с другой – назначают лекарства от инфекции. Примерно через 100 дней после аллоТСКК клетки донорского костного мозга приспособятся к новому организму и риск РТПХ уменьшится. С помощью аллоТСКК давно и успешно лечат острые лейкозы. В лечении больных миеломой во всем мире и в России тоже активно применяется этот метод.

Каким же должен быть донор и где его взять? Вот ключевой вопрос аллоТСКК, потому что максимальная совместимость донора и больного - одно из главных условий, снижающее риск РТПХ. Идеально, когда языки и реалии армий похожи, поэтому лучшим донором является кровный брат или сестра пациента. Но даже если они есть, то необходимое совпадение генов находят не всегда, и в таком случае обращаются за помощью в международный регистр доноров.

На сегодняшний день в регистре проанализирована (протипирована) кровь нескольких десятков миллионов тех людей по всему миру, кто когда-то сдал кровь на анализ. Спустя много лет данные вероятного донора могут совпасть с кем-то из заболевших

людей. Этого человека попробуют найти, но он, возможно, переехал, или сам заболел, или уже не хочет быть донором. Шанс того, что найдется донор в международном регистре, составляет около 30-40%. Если донор нашёлся и согласился сдать немного своих стволовых клеток, то его обследуют, еще раз подтвердят совместимость, полное здоровье и возможность быть донором. Создание регистра – очень сложный и затратный процесс, и многие годы в России не было своего регистра. В последнее десятилетие и здесь достигнуты хорошие результаты: все больше и больше людей проходит типирование, российский регистр постоянно пополняется, и все больше больных получает трансплантации от российских доноров.

Как мы уже писали в разделе по аутологичной трансплантации, клетки могут брать либо напрямую из подвздошных костей, либо из крови с помощью цитафереза. Самое важное, о чем нужно помнить, что процедура безопасна. Но если есть хоть какие-то риски для донора (тяжелое заболевание или непереносимость лекарств), то от взятия клеток предпочитают отказаться. Безопасность донора всегда на первом месте.

Врач-трансфузиолог Куликова Лилия Сергеевна проводит с помощью аппарата цитафереза сбор клеток крови у донора. За многие годы докторами больницы освоена различная аппаратура и методики получения клеток.

Взятые стволовые клетки помещают в специальный контейнер, и курьер доставляет их в трансплантационный центр. Донорские стволовые клетки

вводят внутривенно, как обычное переливание крови, после чего они сами находят свой новый дом и в течение трех-четырех недель приживаются. Потом, если все в порядке, пациента выписывают под амбулаторное наблюдение поликлиники трансплантационного центра.

После выписки несколько недель пациент посещает амбулаторного гематолога. На регулярных осмотрах и при сдаче анализов доктора контролируют процесс приживления донорского костного мозга, предупреждают возможные осложнения. Если все идет нормально, то постепенно отменяют препараты, и пациент в течение полугода – года может полностью вернуться к нормальной жизни.

К сожалению, вопреки всем плюсам осложнения при аллоТСКК тоже случаются, поэтому этим способом лечат не всех больных. Трансплантацию стараются проводить только пациентам моложе 60 лет и без тяжелых сопутствующих заболеваний.

Терапия Т-клетками с химерным антигенным рецептором

Еще в прошлом столетии были изучены строение и работа клеточного иммунитета. Как мы уже говорили в разделе о моноклональных антителах, основной механизм, с помощью которого организм распознает и удаляет микробы и опухолевые клетки, является реакция «антиген-антитело». Иначе говоря, иммунитет непрерывно анализирует антигены и производит антитела. Антитела помечают заболевшие клетки и микробы, другие клетки иммунной системы распознают метку и уничтожают их. Если лечебные моноклональные антитела используются довольно давно, то за сложнейшими процессами клеточного иммунитета ученые могли только наблюдать. Подчинить себе клетки до последних лет не получалось.

Клеточный иммунитет состоит из нескольких групп клеток. Т-клетки («клетки-солдаты») – одна из таких групп. Их задача

– уничтожение заболевших клеток, которые они распознают с помощью специальных молекул-рецепторов. Механизм появления рецепторов такой же, как и появление антител. Каждый рецептор уникален и приспособлен для уничтожения конкретного вида клеток. Опухоль развивается тогда, когда заболевшие клетки ускользают от иммунного надзора. Врачи научились с помощью специальных методик менять эти рецепторы, восстанавливая нормальную функцию Т-клеток. Получение и использование Т-клеток с частью привнесенного (химерного) антигенного рецептора называется CAR-Т-терапия (Chimeric antigen receptor T-cells, или сокращённо CAR-T)

Чтобы получить «тренированные» Т-клетки, необходимо с помощью короткого сеанса цитафереза взять немного Т-клеток из крови больного. После этого к клеткам добавляют раствор с миеломным антигеном и веществами, которые в течение 3-4 недель обеспечат размножение клеток и проникновение этого антигена в состав Т-клеточного рецептора. Теперь он содержит чужеродный материал и поэтому называется химерным. Химерные Т-клетки после введения пациенту сами начинают «охотиться» за миеломными клетками.

После CAR -Т-терапии возможны осложнения. Одно из самых тяжелых – синдром выброса цитокинов. Цитокины – специальные молекулы белка, «химические посланники», с помощью которых клетки через кровь передают друг другу сигналы. Когда сигнальных цитокинов в кровь выбрасывается слишком много, то расстраивается работа всего организма. Это сопровождается повышением температуры, слабостью, снижением артериального давления и другими симптомами. Сейчас научились эффективно справляться и с этим синдромом.

К сожалению, CAR-Т-терапия ещё очень дорога. На международном рынке в наши дни доступно два коммерческих «набора» для построения химерного рецептора: идекабтаджен и

цилтакабтаджен, однако работа с каждым пациентом требует очень сложной аппаратуры, дорогостоящих расходных материалов, времени и труда высококвалифицированных сотрудников. В России методика CAR-T-терапии пока недоступна для широкого применения, однако в течение последних лет сделано многое, чтобы эта технология появилась и стала возможной для всех.

Лечение биспецифическими антителами

Биспецифические антитела - принципиально новый класс препаратов. Приставка «би», говорит о том, что у этих антител – две мишени: они «настроены» не только на опухолевые клетки, но и на здоровые Т-клетки. Первый препарат, теклистамаб (teclistamab), был зарегистрирован в конце 2022 года. С его помощью Т-клетки сближаются с опухолевыми и уничтожают их. Осложнения терапии похожи на побочные эффекты Car-T-терапии. Высокая эффективность лечения биспецифическими антителами даже у больных после многих линий лечения дает надежду, что класс займет прочное место в лечении пациентов с множественной миеломой.

Сопроводительное лечение

Лечение пациента с множественной миеломой довольно долгое. Чтобы терапия хорошо переносилась и минимально влияла на качество жизни, используют сопроводительное лечение. Оно включает меры по питанию, режиму труда и отдыха, защите костей, почек, повышению концентрации гемоглобина и обезболиванию. Обо всём этом расскажем далее.

Питание при химиотерапии

Многие годы питанию придавалось чрезмерное значение. Некоторые пациенты и врачи привыкли, что химиотерапия обязательно должна сопровождаться диетическими

ограничениями. Так думали до 90-х годов прошлого века. С того времени, с одной стороны, химиотерапия стала значительно легче, а с другой – появились новые научные данные. Диеты часто ограничивают качество жизни больных и могут привести к недополучению ценных питательных веществ, поэтому врачи решили вновь проверить, насколько нужно ограничивать пациентов. Результаты оказались довольно неожиданными. За последние 20 лет вышло несколько крупных исследований, показавших, что пользы от диеты нет никакой.

В большинстве больниц ограничений, нет и пациентам разрешают есть ту пищу, которую они любят и к какой привыкли. Конечно, есть отдельные ситуации, когда у пациента, например, сахарный диабет или болезнь коснулась пищеварительного тракта. Тогда нужно исключать некоторые продукты из рациона, но это скорее исключение, чем правило. Все вопросы питания лучше обсудить с врачом в начале лечения.

Тем не менее, в некоторых больницах, особенно трансплантационных, соблюдение диеты относится к внутренним требованиям. Однако в том, что конкретно можно есть, а что нельзя, есть разногласия. Повторим, что с позиции современной науки польза диеты чрезвычайно сомнительна. Тем не менее все вопросы питания лучше обсудить с лечащим врачом.

Как сохранить кости при миеломной болезни

Как мы уже говорили, при миеломной болезни часто повреждаются кости, потому что слишком активны особые клетки – остеокласты. Чтобы сохранить костную ткань, используют препараты (блокаторы), которые тормозят активность этих клеток: бисфосфонаты и ингибиторы RANKL-рецепторов. Значение этих препаратов столь велико, что всеми врачебными сообществами рекомендовано применение ингибиторов остеокластов в лечении больных с множественной миеломой.

Бисфосфонаты (золендроновая, ибандроновая или памидроновая кислоты) используются уже давно. Они доступны, и эффективность их доказана многими исследованиями. Чаще всего назначают золендроновую кислоту. Лекарство вводится внутривенно. Раньше препарат вводили каждый месяц, однако недавно доказали, что можно вводить реже: один раз в три месяца. Это уменьшает риски осложнений, а эффективность остается такой же. Всего курс лечения занимает до двух лет.

Новый препарат, деносумаб (блокатор RANKL-рецепторов), применяется относительно недавно. Его вводят подкожно. Он существенно дороже и опыт его применения меньше. Что же лучше: новый деносумаб или проверенная золендроновая кислота? На этот вопрос отвечают исследования последних лет. Если вводить деносумаб один раз в месяц, или золендроновую кислоту один раз в месяц, или золендроновую кислоту один раз в три месяца, то эффект одинаков. Поэтому во многих центрах продолжают использовать золендроновую кислоту в сниженных дозах: 8 введений в течение двух лет.

Бисфосфонаты и ингибиторы RANKL-рецепторов вызывают примерно одинаковые побочные эффекты. Так, например, в течение нескольких дней после введения может возникнуть гриппоподобный синдром: высокая температура, недомогание, ломота в костях и суставах.

Встречается и еще одно нежелательное явление – асептический некроз кости нижней или верхней челюсти. Некроз – нарушение питания ткан, который может проявляться болью, отеком и покраснением десны, а может даже приводить к смещению и выпадению зубов. Вероятность его мала: около 1%. Если есть кариес или другие проблемы с зубами, то риск немного повышается. По этой же причине лучше во время применения или в течение 14 дней после воздержаться от похода к стоматологу. Зато риск некроза существенно уменьшается, если за две недели до начала

лечения блокаторами остеокластов или через две недели после вылечить зубы.

Помимо блокаторов остеокластов для укрепления кости нужен кальций и витамин-Д. Потому если анализ крови показывает дефицит витамина-Д, то пациентам назначают витамин в таблетках.

Физкультура имеет большое значение в процессе лечения. Приятная и без изнурения физическая нагрузка, такая как шведская ходьба, плавание, легкий бег и гимнастика укрепляют мышцы и кости, способствуют повышению тонуса и помогают лучше перенести лечение.

Таким образом, блокаторы остеокластов и препараты кальция, легкая физическая нагрузка сохраняют и улучшают крепость костей, уменьшают риск переломов, улучшают результаты лечения и повышают качество жизни больных с множественной миеломой.

Что делать, если пострадали почки, и как повысить гемоглобин

Как мы говорили в начале брошюры, чаще всего при миеломе страдают почки, поэтому у части пациентов в начале лечения уже есть почечная недостаточность. При сильном повреждении почек для очищения крови (гемодиализа) используют аппарат «искусственная почка». Но даже в такой тяжелой ситуации начало лечения ведет к улучшению состояния, а у части больных работа почек восстанавливается полностью.

Почки отвечают не только за очистку крови, но и за кроветворение. В них вырабатывается особое вещество – эритропоэтин, который в свою очередь стимулирует выработку гемоглобина. Если почки повреждены, то возникает дефицит эритропоэтина, и может снизиться гемоглобин, иначе говоря, появляется анемия. Анемия ведёт к слабости, одышке при минимальной нагрузке. В такой ситуации быстро помогает переливание крови.

Пациентка 62 года, через 5 лет после начала заболевания. Поступала с острым почечным повреждением и тяжелой анемией. После начала химиотерапии почки и гемоглобин в течение двух месяцев пришли в норму. В Сочи на отдыхе.

Есть и другой вариант. Эритропоэтин научились синтезировать, он есть в аптеках и очень давно помогает пациентам с хронической почечной недостаточностью. Поэтому можно сделать анализ крови на концентрацию эритропоэтина и при результатах ниже пороговых с успехом проводить заместительное лечение. Препарат вводится подкожно несколько раз в месяц. Через несколько недель количество гемоглобина обычно приходит в норму. Терапия эритропоэтином сейчас используется широко, поскольку позволяет уменьшить число переливаний крови и стабилизировать концентрацию гемоглобина.

Обезболивание

Многие пациенты, особенно в начале лечения, жалуются на боль. Если это длительная постоянная боль, то помогут обезболивающие. Однако бывают состояния, требующие немедленных действий: обращения к врачу или вызова скорой помощи. Перечисленные ниже ситуации бывают очень редко, но все же о них лучше знать и быть к ним готовым.

- Признаки тромбоза глубоких вен: боль, покраснение,

уплотнение, местное повышение температуры кожи, особенно если эти признаки появились на задней поверхности голени под коленом.

Появление одного тромба может повлечь за собой появление других, в том числе в легких, а это уже чревато тяжелым воспалением и другими последствиями. Пациенту с подозрением на тромбоз лучше быстро обратиться к врачу. Срочное назначение «кроворазжижающих» лекарств останавливает формирование тромба. В некоторых ситуациях (например, если есть угроза отрыва тромба) иногда вводят специальные лекарства, растворяющие его, или с помощью специальных приборов удаляют тромб прямо из сосуда.

- Внезапное появление острой боли в спине (может быть опоясывающей, отдавать в ноги или в ягодицы), которая сопровождается онемением, потерей подвижности ног, невозможностью ходить, непроизвольным мочеиспусканием и дефекацией.

Появление такой боли может говорить о переломе позвонка и ущемлении спинного мозга. Быстрое, в течение 1-2 суток, обращение к врачу позволит поставить диагноз, сделать малую нейрохирургическую операцию, убрать сдавление и полностью восстановить чувствительность, подвижность ног и функцию тазовых органов.

- Возникшая внезапно боль в грудной клетке, особенно, если она сопровождается выраженной слабостью, потливостью и чувством нехватки воздуха. Такие симптомы могут говорить о попадании тромба в сердце или легкое. Быстрая помощь позволяет предотвратить осложнения и даже, при попадании в больницу в течение нескольких часов, с помощью специальных лекарств растворить тромб и полностью устранить все симптомы.

Теперь поговорим о лечении привычной боли. Есть две группы обезболивающих лекарств: нестероидные противовоспалительные

средства (НПВС) и наркотические препараты: трамадол, морфин, промедол, тапентадол, фентанил…. Они выпускаются в виде таблеток, в виде пластырей для наклеивания на кожу или в виде раствора для инъекций.

Нередко пациенты или их близкие опасаются, что прием наркотических препаратов может вызвать зависимость. Из-за таких опасений пациенты, у которых НПВС неэффективны или противопоказаны, вынуждены терпеть боль. В то же время многолетний опыт применения показывает, что наркотические анальгетики, назначенные врачом, хорошо переносятся и подходят для долго приёма без риска привыкания.

Достаточная доза обезболивающих препаратов позволяет увеличить подвижность больного, сохранить мышечный тонус, крепость костей, улучшить качество жизни и переносимость лечения.

Как защитить себя от инфекции: вакцинация, профилактический прием антибиотиков и противовирусных препаратов

Лечение цитостатическими препаратами зачастую снижает иммунитет, поэтому раньше пациенты принимали для профилактики несколько лекарств. Сейчас потребность в них все меньше, но иногда их все же назначают.

В период лечения бортезомибом, карфилзомибом и иксазомибом, даратумумабом и изатуксимабом может проявиться вирус герпеса. Герпес – одна из самых распространенных вирусных инфекций человека. Более 90% людей на Земле являются его носителями. Очень неприятен опоясывающий герпес, или опоясывающий лишай, который вызывается вирусом герпеса III типа (лат. herpes zoster). Чтобы предотвратить пробуждение этого вируса, многим больным назначают в профилактических дозах ацикловир на период химиотерапии.

В начале лечения миеломы из-за снижения иммунитета может проявиться редкая грибковая инфекция – пневмоциста, поэтому в некоторых центрах в первом курсе назначают бисептол. Этот препарат используется в малых дозах и эффективно предотвращает пневмоцистоз.

Важную роль в борьбе против инфекции играет вакцинация. В последние годы тысячи пациентов благодаря антиковидной вакцине были спасены от короновируса. Но пациентов с болезнями крови вакцинировали и раньше. Такие микробы как пневмококк и синегнойная палочка могут вызвать воспаление легких, гайморит, отит, воспаление кожи и подкожной клетчатки. Вакцинация снижает риск появления этих болезней. Эффективность вакцины несколько меньше, чем у здоровых людей, поэтому рекомендуют провести иммунопрофилактику до начала или после окончания терапии.

Профилактика и лечение полинейропатии

Применение бортезомиба и талидомида оказалось настоящим прорывом в лечении больных с миеломой. Однако эти препараты могут вызывать поражение нервных окончаний, или полинейропатию. Чаще всего страдают наиболее крупные и длинные нервы, поэтому жалобы начинаются со стоп. Признаки полинейропатии это онемение, а затем жжение. Обычно полинейропатия может появляться или усиливаться через несколько месяцев после начала лечения.

Можно ли её предотвратить? Раньше бортезомиб вводился внутривенно, и переход на подкожные инъекции существенно уменьшил частоту полинейропатии. Кроме того, пациентам старше 65 лет во многих больницах стали сразу снижать дозу и количество инъекций с двух до одного введения в неделю, и это тоже улучшило результат. В некоторых работах есть рекомендация не носить тесную обувь и тесные носки. Кроме того, если у пациента

нет сахарного диабета, если он не злоупотребляет алкоголем и нет других предрасполагающих факторов, то и риск полинейропатии низкий.

Что делать, если онеменение и боль все же появились? В первую очередь нужно сообщить об этом врачу. Тогда дозу снижают или даже временно отменяют препарат. Дальше уже будет работать время, так как после устранения причины в течение нескольких месяцев нервная ткань восстановится сама.

Раньше считали, что витамины группы-В и антидиабетические препараты сами по себе как-то могут уменьшить жалобы. Антидиабетическая терапия у больных без диабета крайне малоэффективна. Научные данные показали бесполезность и витаминотерапии у пациентов с миеломой, за тем лишь редким исключением, когда анализ крови показывает дефицит этого витамина.

Если боли сильные, то необходимо принимать обезболивающие лекарства. Нестероидные противовоспалительные средства практически не помогают. При лечении нейропатии часто дают лекарства, которые не столько снимают воспаление, сколько успокаивают раздраженную химией нервную систему. Для этого используют антидепрессанты с антинейропатическим эффектом или противосудорожные препараты (например, прегабалин или габапентин). В качестве третьей ступени могут назначить и легкие наркотические обезболивающие. К ним трудно привыкнуть, они снимают боль и облегчают жизнь пациенту, пока полинейропатия не пройдет сама.

Как вовремя заметить рецидив

В лечении больных с множественной миеломой достигнуты значительные успехи, но рецидивы все же нередки. Как вовремя заметить рецидив? Какие анализы нужно сдавать и где наблюдаться?

После окончания химиотерапии необходимо наблюдаться у гематолога. Как правило, чтобы оценить устойчивость хорошего ответа на лечение, достаточно контролировать концентрации креатинина, гемоглобина и парапротеина в крови и в моче с частотой один раз в три месяца. Время сдачи анализов и повторных консультаций определяет наблюдающий врач.

Как миелома влияет на образ жизни и привычки

Эффективная противоопухолевая и сопроводительная терапия позволяют пациентам с миеломой в той или иной степени вести привычный образ жизни. В этом разделе пойдет речь о тех вопросах, которые обычно волнуют наших пациентов.

Отдых, баня, туризм и посещение жарких стран

Многие любят ходить в баню, сауну и бассейн, поэтому часто спрашивают, можно ли после лечения перегреваться. Тем более, что в русскоязычном Интернете циркулируют слухи, что это, якобы, может повлиять на длительность ремиссии. Когда было мало что известно о природе опухолевых заболеваний, то врачи на всякий случай старались всеми силами уменьшить любые влияния на организм, в том числе те, что связаны с переменой климата и высокой температурой. Так и появилась уже устаревшая рекомендация воздержаться от далеких путешествий и перегрева тела. Сегодня, когда ученые и врачи далеко продвинулись в понимании многих процессов, стало ясно, что путешествовать и посещать баню можно без всяких рисков.

Пациентам с миеломой, как впрочем и здоровым людям, загорать нежелательно. Загар относится к защитной реакции организма, и долгое нахождение на солнце приводит к болезням кожи. Если же очень хочется позагорать, то нужно использовать крем для загара с SPF (уровень защиты от солнца) более 30. Научных доказательств вреда от туристических поездок в жаркие страны, посещения бани и сауны в настоящее время нет. После того как лечение завершилось, можно вести привычный образ жизни.

Многие пациенты перед болезнью занимались спортом, поэтому их интересует, можно ли продолжать спортивные тренировки? восстанавливаются ли кости до прежнего уровня? Кость – очень плотная структура и, хотя рентгенологические изменения в костях обычно видны, но крепость со временем приходит в норму. В целом спорт не противопоказан. Более того, спортивные нагрузки способствует укреплению кости.

Эксперты рекомендуют воздержаться от силовых (например, тяжелая атлетика) и контактных (единоборства) видов спорта, по крайней мере, в первые месяцы после лечения. Желательно заниматься спортом с более равномерным распределением нагрузки на тело: плаванием, велоспортом, ходьбой и др.

Пациент 52 года с ремиссией множественной миеломы. В начале заболевания – паралич ног из-за сдавления спинного мозга плазмоцитомой. После начала лечения, химиотерапии и аутотрансплантации сила в ногах вернулась. Баня после охоты.

Редкие типы множественной миеломы и похожие заболевания

Типичные проявления миеломной болезни, в первую очередь парапротеин крови, могут встречаться и при других заболеваниях. Некоторые из них похожи на миелому и лечатся так же, а какие-то требуют совершенно другого подхода. В этом разделе мы поговорим о некоторых заболеваниях, связанных с парапротеином.

Как мы уже упоминали, парапротеин – это дефектный иммуноглобулин, молекула которого состоит из фрагментов (цепей). Если речь идет о множественной миеломе, то парапротеин образуется относительно быстро, легко определяется в крови и в моче и приводит к некоторым типичным проявлениям миеломы, например, почечной недостаточности. Плазматических клеток при миеломе, как правило, довольно много. В заболеваниях, подобных миеломе, все значительно сложнее.

Есть целая группа заболеваний, которые тоже связаны с производством парапротеина. Это парапротеинозы. Здесь выработка дефектного белка происходит дольше и в меньших объемах, и в течение многих лет он откладывается (складируется) во внутренних органах. Обычно число плазматических клеток лишь незначительно больше нормы.

Самые частые из них – моноклональная гаммапатия неясного значения и некоторые типы лимфом (в первую очередь лимфоплазмоцитарная); есть чрезвычайно редкие – амилоидоз и POEMS-синдром.

Состояния, при которых может быть парапротеин:

- Плазмоклеточная реакция (появление небольшого количества парапротеина в ответ на инфекционные или другие заболевания)
- Амилоидоз
- POEMS синдром
- Болезнь Франклина

- Болезнь Вальденстрема (лимфоплазмоцитарная лимфома)
- Парапротеин-ассоциированная полинейропатия
- Болезнь холодовых агглютининов
- Криоглобулинемия
- Болезни печени
- Вялотекущие лимфомы (болезнь Вальденстрема)
- Моноклональная гаммапатия неясного значения и др.

Моноклональная гаммапатия неясного значения

Парапротеин сам по себе в крови встречается довольно часто, и с возрастом вероятность его присутствия в организме повышается. Говорят, что если бы люди жили больше чем 100 лет, то парапротеин можно было бы найти у половины. Однако, подобно родинке на коже, он не мешает, поэтому никто не ищет парапротеин у всех подряд. Хотя, иногда его обнаруживают при случайном обследовании.

Выявление небольшого (менее 30 г/л) количества парапротеина в крови у пациента без жалоб и без других признаков миеломной болезни позволяет диагностировать моноклональную гаммапатию неясного значения (МГНЗ). Если же нет разрушения костей, но количество белка превышает 30 г/л и/или плазматических клеток в костном мозге более 10%, то диагностируют тлеющую миелому. МГНЗ и тлеющая миелома относятся к доброкачественным заболеваниям.

Несмотря на очевидный благоприятный прогноз при МГНЗ необходимо помнить о важном факте. Есть много заболеваний вроде парапротеин-ассоциированной полинейропатии, при которых парапротеин – это сопутствующее, случайно обнаруженное вещество в организме. Поэтому если появились жалобы (сыпь, косоглазие, боль в суставах и др.), на первый взгляд не похожие на болезнь крови, лучше еще раз обратить на них внимание врача.

К сожалению, минимальный риск перехода МГНЗ в миелому всё-таки есть, хотя он и составляет примерно 1% в год. Поэтому пациентов с моноклональной гаммаппатией неясного значения направляют на диспансерный учет гематолога. Таких пациентов лишь наблюдают, ибо потребности в химиотерапии у них нет и прогноз при МГНЗ благоприятный.

Амилоидоз

Слово амилоидоз образовано от греческих слов amylon «крахмал» и eidos «вид», поскольку при анализе в клетках больного организма находят вещество амилоид. Оно, как и крахмал, окрашивается в синий цвет, когда его обрабатывают йодом и серной кислотой. Амилоидозом чаще заболевают люди старше 40 лет, и средний возраст больных около 65 лет.

У амилоидоза много вариантов. Выделяют виды с отложением транстиретина, альфа-цепей фибриногена, аполипопротеина и других веществ. Самый частый вариант – AL-амилоидоз с отложением легких цепей иммуноглобулинов. О нем и пойдет речь далее.

Амилоидоз может быть как первичным, так и возникать на фоне других заболеваний, обычно на фоне миеломной болезни. Некоторые ученые считают, что амилоидоз − это такой вариант миеломы. Тем более, что эти болезни и лечатся по одним принципам.

Для точного диагноза необходимо найти амилоид в пораженном органе. Чаще всего делают биопсию почек, печени или подкожного жира. Количество парапротеина в крови и плазматических клеток в костном мозге обычно незначительное.

Какие симптомы типичны для амилоидоза? В связи с тем, что амилоид должен где-то «храниться», то один из главных признаков – увеличение и уплотнение печени, почек, сердца или кожи с нарушением их работы. Поначалу работа больного органа

ухудшается незначительно, и болезнь многие годы проявляется только отклонениями в анализах.

Чаще всего первый признак амилоидоза – почечная недостаточность. Изменение почек присутствует примерно у 70% больных. Оно проявляется сильными отеками ног, значительным упадком сил, тошнотой, рвотой и другими симптомами. Процесс восстановления проходит медленно, хотя иногда после начала лечения больному быстро становится лучше. Если поражение почек зашло слишком далеко, то поможет гемодиализ.

Может нарушиться и работа печени. Вначале это показывают только анализы. Если страдает желудочно-кишечный тракт, то в кишечнике плохо всасываются питательные вещества, нарушается стул и пациенты могут терять в весе.

Самое опасное при амилоидозе это вовлечение в процесс сердца: оно работает с перебоями, больные

Пациент 67 лет. Три года назад появились боли в стопах и отеки. Установили диагноз амилоидоз с тяжелым повреждением почек и нервов. После начала лечения боли быстро прошли. Сейчас амилоидоз остановлен, пациент чувствует себя нормально, хотя продолжает принимать минимальную поддерживающую химиотерапию, а также 3 раза в неделю проходить гемодиализ. Между процедурами ведет привычную жизнь, в том числе собирает ягоды, грибы, водит машину и работает на садовом участке.

слабеют, у них отекают ноги. Такое случается немногим более чем у половины пациентов с амилоидозом. При обследовании с помощью УЗИ видно, что стенки сердца стали толще, появилась жидкость в сердечной сумке, объём выброса крови за одно сокращение снижается. Анализ крови выявляет, что увеличилось количество веществ, указывающих на разрушение сердечных клеток: тропонина Т и натрий-уретического пропептида.

Прогноз пациентов с амилоидозом раньше был довольно печальный. С развитием медицины в целом ситуация стала лучше. В тяжелых ситуациях молодым пациентам проводят даже пересадку сердца, печени или почек. Эти невероятно сложные операции в последние годы стали доступны и в России.

Большие перспективы в лечении больных с амилоидозом дает и противомиеломная химиотерапия. Помогают иммуномодуляторы, ингибиторы протеосом и моноклональные антитела. Доказанной эффективностью у молодых пациентов обладает высокодозная химиотерапия с поддержкой собственными стволовыми клетками, которая проводится в нашей стране и при амилоидозе.

POEMS-синдром или остеосклеротическая миелома

POEMS-синдром относится к очень редким вариантам множественной миеломы. Название состоит из первых букв английских терминов, которые переводятся как полинейропатия, органомегалия, эндокринные нарушения, миелома и кожные изменения (POEMS – Polyneuropathy, Organomegaly, Endocrine disoder, Myeloma, Skin changes). Кроме этого бывают диарея, повышенная потливость, нарушение зрения и изменения состава крови.

У разных пациентов симптомы POEMS могут различаться. При органомегалии увеличиваются селезенка, печень и/или лимфатические узлы. Эндокринные нарушения − это задержка полового созревания (у женщин нет менструации, мужчины

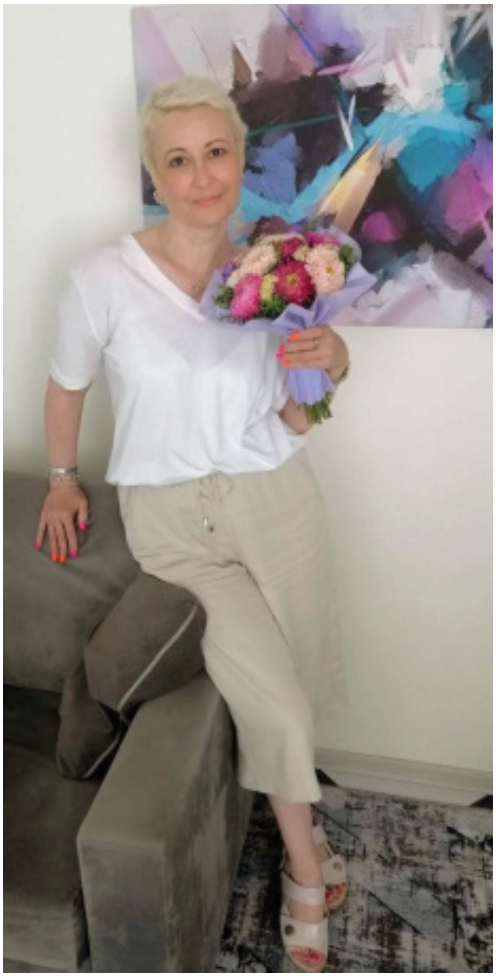
теряют потенцию), это хрупкость костей, «скачки» артериального давления, нарушение работы поджелудочной железы. Кожа становится толще, темнеет, иногда краснеет, волосы на теле растут сильнее, а ногти белеют. Тем не менее эти проявления могут быть, а могут и отсутствовать. Всегда есть полинейропатия, которая вызывает основные жалобы: боль, онемение, нарушение подвижности и слабость в конечностях.

POEMS встречается редко, и симптомы его разнообразны, вследствие этого диагноз иногда ставят с задержкой. Наиболее важные, частые и достаточные для диагноза признаки – полинейропатия (до начала лечения) и выявление клональных В-клеток в костном мозге. Чаще всего POEMS связан с миеломой и в данном случае В-клетки, вырабатываемые костным мозгом, это миеломные клетки.

Миелома при POEMS развивается медленно. Кроме того, гистологический анализ показывает большое количество волокнистой ткани в костях (остеосклероз), которая в норме поддерживает и укрепляет все структуры костного мозга, но при POEMS значительно разрастается. Такую миелому называют остеосклеротической. Иногда очаги остеоклероза видны при МРТ-исследовании костей. Разрушения костей, заметные при обычной миеломе, при POEMS отсутствуют.

Один из самых важных анализов – определение концентрации сосудисто-эндотелиального фактора роста (vascular endothelial growth factor - VEGF). Это белок, способствующий образованию и росту сосудов. Концентрация этого вещества чрезвычайно повышается при POEMS, поэтому этот анализ имеет большое значение. В России до недавнего времени концентрацию VEGF крови не определяли. Сейчас анализ можно сделать в Москве и Санкт-Петербурге. Со временем количество лабораторий, где можно сделать этот анализ, будет увеличиваться.

POEMS-синдромом болеют и мужчины и женщины в возрасте около 50 лет. К сожалению, POEMS-синдром плохо поддаётся стандартному противомиеломному лечению. Тем не менее прогноз при таком заболевании обычно хороший. Большинству пациентов, даже с тяжелой полинейропатией, можно провести высокодозную химиотерапию с поддержкой собственными стволовыми клетками. Несмотря на то, что метод может на короткое время даже усилить полинейропатию, но потом силы восстанавливаются, жалобы уменьшаются и пациенты выздоравливают. Среднее время жизни после постановки диагноза «POEMS-синдром» составляет около 15 лет, при этом пациенты, которые прошли аутотрансплантацию, живут значительно дольше.



Пациентка 50 лет с POEMS-синдромом. Перед началом лечения передвигалась только в инвалидной коляске из-за тяжелой полинейропатии. Фото через год после аутотрансплантации.

Парапротеин-ассоциированные полинейропатии

Полинейропатии – целый класс заболеваний с разными причинами и лечением. К отдельному виду относится полинейропатия, ассоциированная с парапротеином. Пациенты с этим заболеванием обычно обращаются к врачу с болью и онемением стоп, а при поиске причин у них обнаруживают парапротеин в крови.

Парапротеин-ассоциированная полинейропатия немного похожа на миелому. Хотя анализ костного мозга показывает, что количество плазматических клеток, которые и производят парапротеин, увеличено лишь незначительно. Кроме того, в отличии от миеломы, разрушения костей, анемии, повышения концентрации кальция и поражения почек нет. При обследовании пациентов с парапротеин-ассоциированной полинейропатией самое главное исключить POEMS синдром, так как они лечатся по-разному.

Чтобы было понятно, какие типы полинейропатии бывают, опишем в самых общих чертах строение и работу нерва. Нерв – это клетка с очень длинными отростками-аксонами, по которым, как по электрическому проводу, распространяется электрический сигнал от центральной нервной системы и обратно. Чтобы сигнал не передавался на соседние «провода», каждый аксон покрыт изоляцией − миелиновой оболочкой. Для понимания, какая часть клетки поражена, можно сделать биопсию: взять маленький кусочек нерва на анализ. Хотя есть и другое исследование – электронейромиография, которая, подобно электрокардиографии, тоже позволяет с высокой точностью провести диагностику без операции.

В организме живых существ постоянно действует иммунная система, которая непрерывно удаляет попадающие в нас из ротовой полости, с кожи и из кишечника микробы. Но есть целая группа заболеваний, их называют аутоиммунными,

когда иммунитет ошибочно «бьет по своим». Парапротеин-ассоциированная полинейропатия возникает, если иммунная система ошибочно распознала нервную ткань как чужую. Потом появились патологические клетки, которые начали вырабатывать антитела, повреждающие нервную ткань.

В зависимости от того, что конкретно поражено, выделяют два типа полинейропатии. Если страдает аксон, то такой тип полинейропатии называется аксональным.

При аксональной парапротеин-ассоциированной полинейропатии симптомы обычно мало выражены и на качество жизни они влияют мало. Симптоматическое лечение, как правило, помогает хорошо. Аксональной полинейропатии свойственно многолетнее и в целом доброкачественное течение.

Демиелинизирующая полинейропатия, когда повреждается не столько аксон, сколько миелиновая «изоляция», протекает более агрессивно. В течение нескольких лет может быстро усилиться боль и слабость в ногах вплоть до невозможности выполнять сложную работу или даже передвигаться без поддержки. Пациенты с демиелинизирующей полинейропатией нуждаются в активной симптоматической и иммуносупрессивной терапии.

Пациентов с парапротеин-ассоциированной полинейропатией мало, и научных данных об этой болезни пока немного. Но несмотря на то, что у пациентов присутствует парапротеин, лечение очень отличается от противомиеломного.

При парапротеин-ассоциированной полинейропатии используют весь спектр препаратов для лечения аутоиммунных болезней. Часто назначают длительный прием глюкокортикостероидов (преднизолона, метилпреднизолона и др.). Очень эффективное лекарство при демиелинизирующей парапротеин-ассоциированной полинейропатии - внутривенный иммуноглобулин. Лечение чрезвычайно дорогостоящее, так как препарат применяется в больших дозах. Он помогает более чем

половине пациентов и очень хорошо переносится.

Другое лекарство, ритуксимаб, давно применяется при аутоиммунных процессах в целом и при демиелинизирующей полинейропатии в частности. Препарат вводится внутривенно капельницами один раз в три или в шесть месяцев в течение одного-двух лет. Механизм его действия основан на удалении тех клеток, которые производят антитела к нервам. Лекарство может начать действовать после первого введения, либо в течение нескольких месяцев. Препарат очень хорошо переносится и в России используется очень широко.

Если ритуксимаб, глюкокортикостероиды и внутривенный иммуноглобулин не эффективны, то применяют малые дозы цитостатических препаратов: циклофосфамид, азатиоприн, циклоспорин-А и другие лекарства.

Пациентка 51 год с ремиссией демиелинизирующей парапротеин-ассоциированной полинейропатии. До начала лечения могла передвигаться только с тростью. Сила в мышцах и чувствительность стала возвращаться уже после первого введения. Через месяц после начала лечения вернулась к привычной жизни. Ремиссия сохраняется в течение 3 лет после окончания лечения ритуксимабом. Прогулка по Петергофу.

Заключение

Дорогие друзья, мы поговорили о болезнях плазматических клеток. Некоторые из них протекают легко и не требуют лечения, в других случаях необходимо больше усилий и терпения. Это болезни редкие и малоизученные, однако уже существуют эффективные лекарства, широко применяемые в нашей стране.

Будем действовать вместе, и мы добьемся успеха!

Аллогенная трансплантация. Метод лечения болезней крови, при котором заболевшему человеку вводят здоровые донорские кроветворные клетки (стволовые клетки). Основной лечебный эффект достигается за счет иммуноадоптивного эффекта, то есть донорские клетки сами находят и уничтожают опухолевые клетки.

Амилоидоз. Болезнь отложения легких цепей иммуноглобулинов во внутренних органах (печени, почках, нервной системе…). Это приводит к нарушению работы органов. Методики лечения амилоидоза и миеломной болезни похожи.

Анемия. Снижение концентрации гемоглобина ниже 120 г/л у женщин и ниже 130 г/л у мужчин.

Антиген. Молекулы, на которые вырабатываются антитела. Сокращение от «антитело» и «генератор».

Аутологичная трансплантация. Метод лечения, при котором пациенту вводят его собственные кроветворные клетки, заготовленные заранее. Это уменьшает побочное действие высокодозной химиотерапии и делает метод лечения безопаснее.

Белок Бенс-Джонса. Особый вид легких цепей, вырабатываемых больными плазматическими клетками, однако в крови они практически не определяются. Легкие цепи фильтруются через почки в мочу, где их можно обнаружить. Определение концентрации белка Бенс-Джонса используют для оценки эффективности лечения.

Белантомаб. Препарат, сочетающий высокую избирательность моноклонального антитела и сцепленного химиопрепарата, за счет чего создается высокая концентрация цитостатика вблизи опухолевой клетки.

Бета-2 микроглобулин. Маленькая молекула, которую определяют в крови. Высокие концентрации говорят об активности миеломы. Низкие концентрации говорят о том, что миелома менее агрессивна, она находится на ранней стадии или в стадии ремиссии.

Бисфосфонаты. Это группа лекарств (золендроновая кислота, памидроновая кислота…), останавливающих разрушение костной ткани, способствуя сохранению ее плотности. Используются также для лечения гиперкальциемии.

Бортезомиб. Первый представитель группы таргетных препаратов: ингибиторов протеосом.

Вальденстрема болезнь. То же, что лимфоплазмоцитарная лимфома. Вид вялотекущей лимфомы, когда вырабатывается парапротеин. Жалобы могут быть похожи на миеломные.

Выброса цитокинов синдром. Осложнение клеточной, чаще CAR–T-терапии. Похож на тяжелое течение гриппа.

Высокодозная химиотерапия с поддержкой собственными стволовыми клетками. То же, что аутологичная трансплантация.

Гемодиализ. Искусственное очищение крови у больных с тяжелым почечным повреждением с помощью аппарата «искусственная почка».

Глюкокортикостероиды. Класс препаратов, аналогичных гормонам надпочечников человека. В больших дозах оказывают выраженное противоопухолевое действие, а также усиливают действие других препаратов.

Даратумумаб. Моноклональное антимиеломное антитело, направленное на антиген CD38.

Деносумаб. Препарат похож по механизму действия на бисфосфонаты, предотвращает разрушение костей.

Изатуксимаб. Моноклональное антимиеломное антитело, направленное на антиген CD38.

Иксазомиб. Ингибитор протеосом второго поколения.

Иммуноглобулины. Иммунные молекулы, которые вырабатываются плазматическими клетками и прикрепляются к микробной клетке, делая ее видимой для других иммунных клеток.

Ингибиторы протеосом. Класс лекарственных препаратов, куда входят бортезомиб, карфилзомиб и иксазомиб.

Иммуномодуляторы. Класс лекарственных препаратов, куда входят талидомид, леналидомид и помалидомид.

Криоглобулинемия. Феномен выпадения в осадок белков при охлаждении. Проявляется сыпь или другие жалобы. Может сопровождать гепатит-С, некоторые болезни крови и суставов.

Легкие цепи. Составные части иммуноглобулина. Каждая молекула иммуноглобулина состоит минимум из двух легких и двух тяжёлых цепей.

Леналидомид. Иммуномодулятор второго поколения.

Карфилзомиб. Ингибитор протеосом второго поколения

Креатинин. Показатель анализа крови, по которому оценивают работу почек.

Литический очаг. Это участок поврежденной кости, неглубокая ямка или маленькая полость, когда кости становятся более хрупкими. На рентгенограмме очаг выглядит как темное пятнышко.

Моноклональные антитела. Молекулы белка с абсолютно одинаковыми строением и свойствами, которые используются в диагностике (для иммунологических исследований) и в лечении.

Моноклональное антитело лекарственное. Синтезированные искусственно крупные молекулы с высокоизбирательным противоопухолевым эффектом, похожие на человеческие. В лечении миеломы и подобных болезней используют даратумумаб, элотузумаб, изатуксимаб, ритуксимаб и др.

Низкодозовая рентгеновская компьютерная томография. То же, что и обычное КТ, но с меньшей дозой облучения, достаточной для исключения остеолитического процесса в скелете.

Паллиативная медицина. Это раздел медицины, изучающий симптомы болезни и направленный на борьбу с ними (тошнотой, болью и др.) для улучшения качества жизни.

Парапротеин. Белок, который вырабатывают миеломные клетки. Его определяют в крови или в моче. Используют для наблюдения за эффективностью лечения.

Периферическая полинейропатия. Это повреждение нервных волокон конечностей. Вначале проявляется онемением, покалыванием, подергиванием. Со временем может присоединиться боль.

Плазматические клетки. Специальные клетки иммунной системы, которые вырабатывают защитные иммуноглобулины – антитела. При миеломе плазматических клеток становится слишком много, и антитела теряют свою защитную функцию.

Плазмоцитома. Группа миеломных клеток, образовавших измеряемую опухоль. Может быть в рамках распространенной миеломной болезни и как единственное проявление болезни (солитарная плазмоцитома). Хорошо поддается лучевой терапии.

Позитронно-эмиссионная томография. Метод исследования локального метаболизма. Часто совмещен с рентгеновской компьютерной томографией. Служит для определения вероятности злокачественного роста в очаге заболевания.

Полимеразная цепная реакция. Метод генетической диагностики, направленный на поиск и многократное умножение количества копий предполагаемого гена.

Полный ответ. Это результат лечения, при котором опухолевых клеток настолько мало, что их нельзя обнаружить современными методами диагностики.

Помалидомид. Иммуномодулятор второго поколения.

Прогрессирование (прогрессия). Появление новых плазмоцитом, увеличение почечной недостаточности и концентрации кальция в крови, снижение концентрации гемоглобина.

Проточник. На медицинском сленге иммунологическое исследование клеток в жидких средах.

Рандалла болезнь. Болезнь отложения легких цепей. Может развиваться как осложнение миеломы и некоторых лимфом. Похожа на амилоидоз.

Ремиссия. (лат.remissio). Период, когда признаки болезни отсутствуют, но полного излечения нет. Термин используют при хронических заболеваниях.

Селинексор. Новый класс противомиеломных лекарств. Действует на белки ядра опухолевой клетки.

Стабилизация. Это результат лечения, когда нарастание опухолевой массы остановилось.

Таргетные препараты. Лекарства с высокой противоопухолевой избирательностью.

Талидомид. Препарат класса иммуномодуляторов первого поколения.

Тлеющая миелома. По прогнозу благоприятная форма множественной миеломы. Без тревожащих проявлений и без потребности в лечении. Длительность жизни больных такая же, как у здоровых людей.

Трепанобиопсия. Взятие материала на анализ с помощью полой иглы.

Флюоресцентная гибридизация. Метод генетической диагностики, состоящий во внесении в пробу светящихся веществ для связи с геном. Если ген найден, и связь произошла, то при исследовании под микроскопом видны светящиеся точки.

Франклина болезнь. Болезнь отложения тяжелых цепей. Может развиваться как осложнение миеломы и некоторых лимфом. Похожа на амилоидоз.

Холодовых агглютининов болезнь. Вид гемолитической анемии. Может определяться парапротеин в крови.

Цитаферез. Процедура получения необходимых клеток из крови или костного мозга.

Частичный ответ. Это результат лечения, при котором миеломные клетки присутствуют в организме, но количество парапротеина уменьшилось больше чем на 50%.

Эритропоэтин. Стимулятор образования эритроцитов. Вырабатывается почками. Почечная недостаточность приводит к уменьшению эритропоэтина и снижению концентрации гемоглобина.

Эритроцит. Клетка-переносчик кислорода от легких ко всем органам и тканям.

Элотузумаб. Моноклональное антимиеломное антитело, направленное на антиген SLAMF7.

CAR-T-терапия. Вид клеточной терапии, когда иммунные Т-клетки пациента перенацеливают на опухолевые.

POEMS синдром. Особый вид миеломной болезни с благоприятным прогнозом, который проявляется полинейропатией и может сочетаться с увеличением внутренних органов, кожными изменениями и эндокринными жалобами.

FISH. То же, что флюоресцентная гибридизация.

Редактор: Потапенко Т.А.