

Справочник пациента

МИЕЛОМА: ПРОСТО О СЛОЖНОМ

 **со**действие

Санкт-Петербург
2023



АВТОРЫ

Сергей Владимирович Волошин

Руководитель научно-исследовательского отдела химиотерапии гемобластозов, депрессий кроветворения и трансплантации костного мозга Федерального государственного бюджетного учреждения «Российский научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии Федерального медико-биологического агентства» (ФГБУ РосНИИГТ ФМБА России); доцент кафедры факультетской терапии Федерального бюджетного военного образовательного учреждения высшего образования «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации; главный внештатный специалист — гематолог ФМБА России; член Совета общественных организаций по защите прав пациентов при ТО Росздравнадзора по Санкт-Петербургу и Ленинградской области, канд. мед. наук.

Андрей Дамирович Гарифуллин

Заведующий клиническим отделением гематологии, химиотерапии и трансплантации костного мозга с блоком интенсивной терапии; старший научный сотрудник отдела химиотерапии гемобластозов, депрессий кроветворения и трансплантации костного мозга Федерального государственного бюджетного учреждения «Российский научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии Федерального медико-биологического агентства», канд. мед. наук.

Благодарим

за предоставленный материал для раздела «О доверии врачу»

Ольгу Владимировну Чераневу, руководителя офиса социальных проектов и научно-образовательных мероприятий АНО ДПО «Пермский институт повышения квалификации работников здравоохранения», заместителя председателя Правления ПКОО «Профессиональное медицинское сообщество Пермского края», врача-педиатра, психолога-консультанта.



ПРЕДИСЛОВИЕ

Предлагаемая читателю брошюра посвящена одному из наиболее часто встречающихся новообразований кроветворной и лимфоидной тканей — множественной миеломе. Издание адресовано тем, кто имеет признаки данного заболевания, кому предстоит пройти ряд диагностических процедур, а также для людей с уже установленным диагнозом и членам их семей, друзей.

Мы надеемся, что пособие доступным языком расскажет о диагностике, лечении, профилактике миеломы, а также поможет справиться с некоторыми страхами и переживаниями, связанными с этим заболеванием.

Не стесняйтесь попросить вашего лечащего врача уделить вам время для ответа на интересующие вас вопросы. Это поможет лучше понять сущность заболевания, его течение, обсудить возможные варианты лечения и самостоятельно предпринять действия для улучшения качества жизни. На все интересующие вас вопросы вы получите ответы, участвуя в большом количестве образовательных мероприятий (Школ пациентов), проводимых совместно медицинскими и пациентскими организациями.

Как пользоваться этой брошюрой?

Для вашего удобства пособие разбито на несколько разделов. Брошюру можно прочитать полностью или перейти непосредственно к интересующему вас разделу для получения конкретной информации.



СОДЕРЖАНИЕ

РАЗДЕЛ I. Что такое миелома?	4
РАЗДЕЛ II. Причины и факторы риска развития миеломы.....	11
РАЗДЕЛ III. Симптомы, характерные для миеломы.....	13
РАЗДЕЛ IV. Диагностика множественной миеломы	14
РАЗДЕЛ V. Стадирование при множественной миеломе	24
РАЗДЕЛ VI. Лечение. Всегда ли оно необходимо?	28
РАЗДЕЛ VII. Лечение активной (симптоматической) миеломы.....	34
РАЗДЕЛ VIII. Лечение при рецидиве или прогрессировании миеломы.....	46
РАЗДЕЛ IX. Клинические исследования	48
РАЗДЕЛ X. Контроль над симптомами множественной миеломе	51
РАЗДЕЛ XI. Побочные эффекты лекарственного лечения ...	60
РАЗДЕЛ XII. Оценка интенсивности болевого синдрома, его контроль	64
РАЗДЕЛ XIII. Медицинская реабилитация, медицинские показания и противопоказания к применению методов реабилитации	69
РАЗДЕЛ XIV. Особенности ведения пациентов с множественной миеломой в период пандемии COVID-19	74
РАЗДЕЛ XV. Юридическая помощь	82
РАЗДЕЛ XVI. О доверии врачу.....	87
РАЗДЕЛ XVII. ВООГ «Содействие»	92
Литература	93
Послесловие	96

ЧТО ТАКОЕ МНОЖЕСТВЕННАЯ МИЕЛОМА?

Множественная миелома (миелома) — это онкологическое заболевание кроветворной системы, которое исходно возникает в костном мозге, располагающемся в губчатом пространстве кости. (К таким костям относятся бедренные и плечевые кости, грудина, лопатки, ребра, ключицы, тела позвонков и кости таза.)

В норме костный мозг продуцирует стволовые клетки, которые развиваются в три основные типа клеток крови (рисунок 1):

- эритроциты (красные клетки крови) — переносят кислород ко всем клеткам организма;
- тромбоциты — обеспечивают сворачивание крови при развитии кровотечения;
- лейкоциты (белые клетки крови) — обеспечивают противомикробную защиту.

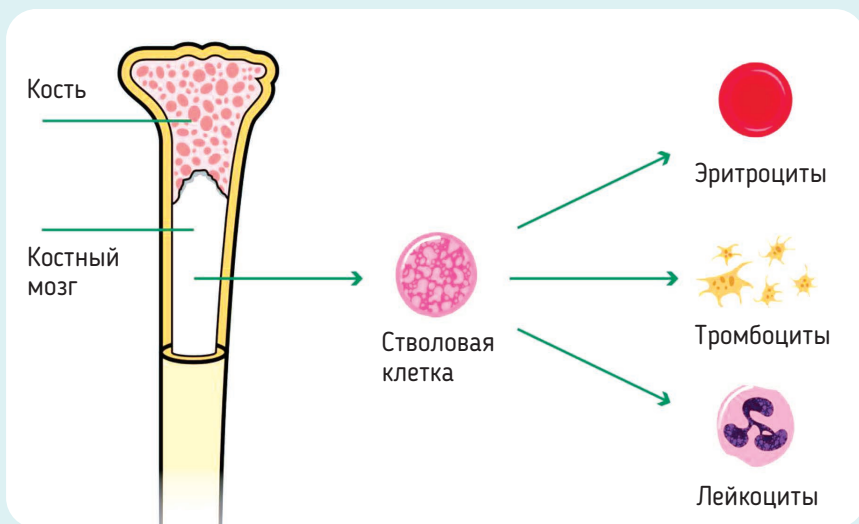


Рис. 1. Продукция клеток крови в костном мозге

ПЛАЗМАТИЧЕСКИЕ КЛЕТКИ

Миелома развивается из плазматических клеток, являющихся одним из подтипов лимфоцитов. В норме плазматические клетки продуцируют специфические белки — иммуноглобулины, известные под названием «антитела». Эти иммуноглобулины циркулируют в крови и участвуют в формировании иммунитета, необходимого для эффективной борьбы с различными инфекционными агентами (вирусы, бактерии, патогенные грибы). При встрече организма с инфекцией костный мозг производит большее, чем в норме, количество плазматических клеток и, соответственно, белков-иммуноглобулинов — чтобы эффективно противостоять инфекционному процессу.

При миеломе нормальные плазматические клетки перерождаются (трансформируются) в атипичные (опухолевые или «миеломные») плазматические клетки (рисунок 2). Эти клетки, несмотря на отсутствие активной инфекции, производят большое количество патологического иммуноглобулина, называемого



Рис. 2. Изменения в костном мозге при множественной миеломе

моноклональным (М) протеином. В литературе также используются другие его названия: М-протеин, М-компонент, М-градиент, М-белок.

У здорового человека плазматические клетки в конце своего жизненного цикла подвергаются запрограммированной гибели. При миеломе данный процесс нарушается, что приводит к чрезмерному накоплению опухолевых длительно живущих плазматических клеток в костном мозге (рисунок 3), способных распространяться по всему организму и поражать помимо костного мозга мягкие ткани в различных частях тела. Именно по этой причине миелому стали называть множественной.

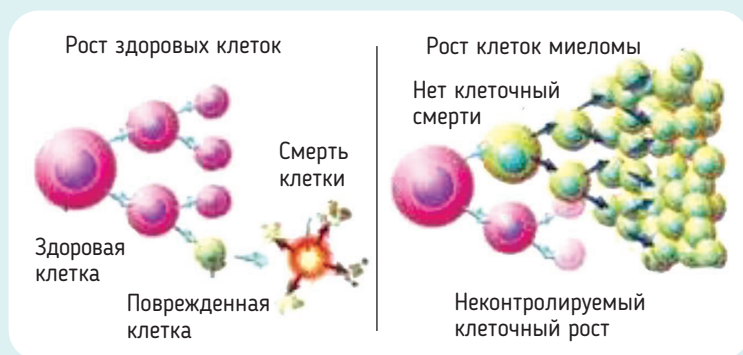
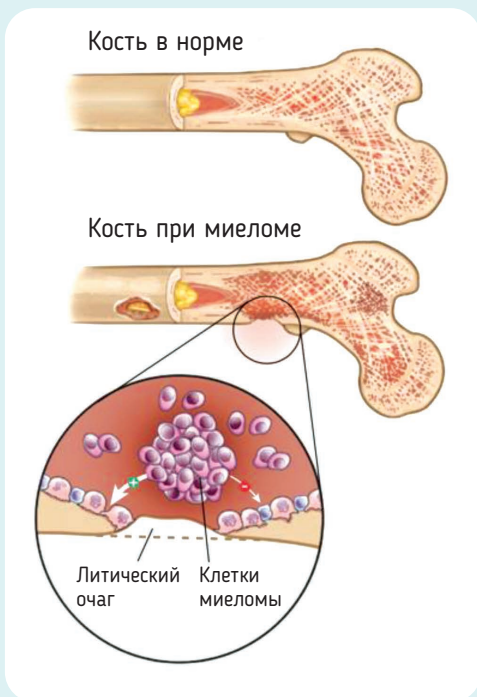


Рис. 3. Контролируемое и неконтролируемое деление плазматических клеток

Со временем опухолевые плазматические клетки вытесняют нормальные кроветворные клетки, препятствуя образованию здоровых клеток крови в костном мозге и своевременному выходу их в периферическую кровь в достаточном количестве. Кроме того, пораженные клетки повреждают костную ткань, вызывая ее истончение, что может сопровождаться развитием болевого синдрома и в ряде случаев патологическими переломами. Области поврежденной костной ткани называют очагом остеолизиса, или остеодеструкцией (рисунок 4).

Рис. 4. Здоровая и пораженная при миеломе костная ткань



ВИДЫ МИЕЛОМЫ

Выделяют различные варианты множественной миеломы — в зависимости от типа секретируемого иммуноглобулина и/или легких цепей. Иммуноглобулин имеет специфическую структуру, состоящую из двух частей: две тяжелые и две легкие цепи (**рисунок 5**).

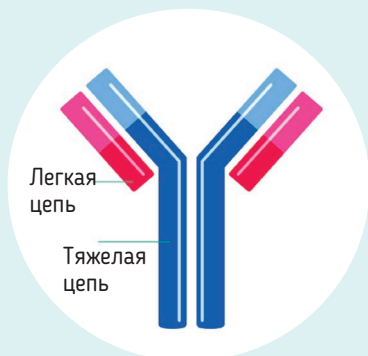


Рис. 5. Строение иммуноглобулина

Каждый тип иммуноглобулина (Ig) может содержать **один** из пяти возможных вариантов тяжелых цепей (A, D, E, G, M) и **один** из двух возможных вариантов легких цепей (каппа или лямбда). Наиболее частым является IgG-тип миеломы, затем IgA. Варианты IgM, IgD и IgE — крайне редки и встречаются менее чем у 5% пациентов.

В 25% случаев миеломы отсутствует выработка цельной молекулы иммуноглобулина, но при этом происходит избыточная продукция исключительно легких цепей. Если легкие цепи выявляются только в крови, то миелома носит название «миелома легких цепей», если выявляются только в моче — «миелома Бенс-Джонса».

Существует еще один редкий вариант заболевания — «несекретирующая миелома», характеризующийся крайне низким или полным отсутствием секреции патологических иммуноглобулинов и легких цепей в крови и моче.

Как правило, вид миеломы не является определяющим фактором при выборе варианта лечения, однако в ряде случаев может объяснять некоторые особенности течения заболевания.

ВЛИЯНИЕ ВИДА МИЕЛОМЫ НА ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ ЗАБОЛЕВАНИЯ

Наиболее часто встречается тип миеломы — IgG. Другие типы миеломы имеют ряд характерных особенностей. Так, миелома IgA чаще других вариантов миеломы сопровождается вовлечением в процесс органов и тканей за пределами костных структур с формированием опухолевых образований, называемых внекостномозговыми плазмочитомами. Миелома IgD сопровождается более частым и ранним развитием плазмочелочного лейкоза, характеризующимся наличием большого числа циркулирующих в крови плазматических клеток. Миелома IgD наиболее часто сопровождается нарушением функции

почек с развитием почечной недостаточности. Миелома «легких цепей» и миелома Бенс-Джонса достаточно часто приводят к отложению легких цепей в почках и других органах, это вызывает нарушение их функций. Реже отложение легких цепей иммуноглобулинов происходит на нервных окончаниях, вызывая ощущения онемения и покалывания, обозначаемые термином «нейропатия», или «периферическая полинейропатия».

Однако необходимо помнить, что заболевание может характеризоваться самыми разнообразными клиническими проявлениями вне зависимости от иммунологического варианта миеломы.

ДРУГИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ, СХОЖИЕ ПО ПРИРОДЕ С МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМОЙ

Некоторые заболевания, для которых также типичным является наличие избыточной секреции патологического иммуноглобулина, схожи со множественной миеломой по природе, но, как правило, не требуют лечения. Нередко множественной миеломе с характерными клиническими проявлениями может предшествовать **моноклональная гаммапатия неопределенного значения (МГНЗ)** и тлеющая (вялотекущая, асимптоматическая) миелома. При диагностике этих состояний врач-гематолог осуществляет динамическое наблюдение за пациентом и не назначает лечение до тех пор, пока не разовьется активная (симптоматическая) множественная миелома.

Вряде случаев миеломные клетки могут изолированно накапливаться в одном или нескольких областях организма. Данное состояние получило название «солитарная плазмоцитома». При выявлении плазмоцитомы, исходящей из кости, говорят о костномозговой (интрамедуллярной) плазмоцитоме; при поражении плазматическими клетками органов и анатомических структур вне костной ткани, например лимфатического узла, миндалин, — о внекостномозговой

(эстрamedуллярной) плазмоцитоме. Такой вид изолированной миеломы требует назначения локальной лучевой терапии. У части пациентов с солитарной плазмоцитомой может развиваться множественная миелома, и здесь требуется пожизненное динамическое наблюдение для определения показаний к началу специфической противомиеломной терапии.

Науке до сих пор неизвестно, что именно приводит к развитию миеломы, но существует несколько факторов, повышающих риск ее возникновения:

- **МГНЗ.** Практически у всех пациентов множественная миелома развивается из предшествующей МГНЗ, при этом далеко не у всех пациентов с МГНЗ развивается требующая лечения (активная) множественная миелома.
- **Возраст.** Множественная миелома — заболевание пожилых людей. Средний возраст пациентов — 60 лет, частота выявления миеломы растет с увеличением возраста. Менее 5% всех пациентов с ММ составляют лица в возрасте до 40 лет.
- **Расовая принадлежность.** Миелома встречается в два раза чаще у лиц негроидной расы, чем у европеоидной.
- **Радиация.** Считается, что у людей, подвергшихся воздействию высоких доз радиационного излучения (вследствие техногенных катастроф; у работников атомной энергетики), увеличивается риск развития миеломы.
- **Избыточный вес.** Имеются показания о влиянии избыточного веса на частоту развития миеломы. Поддержание нормального веса тела может снизить риск развития миеломы и других онкологических заболеваний.
- **Ослабленная иммунная система.** Вирусы [вирус иммунодефицита человека (ВИЧ), вирусы гепатитов, вирус герпеса человека VIII типа и др.], лечение лекарственными препаратами (например, иммуносупрессивная терапия после трансплантации органов) существенно снижают иммунитет, что увеличивает риск развития активной миеломы.

- **Аутоиммунные заболевания.** Развиваются в случаях, когда иммунная система ошибочно распознает здоровые ткани собственного организма как чужеродные и повреждает их. Эти повторяющиеся повреждения могут привести к возникновению опухолевых клеток и отсутствию распознавания их иммунной системой, действие которой преимущественно направлено на повреждение здоровых тканей. При этом в организме происходит накопление опухолевых клеток и развиваются онкологические заболевания, в том числе и множественная миелома.
- **Профессиональная деятельность.** Существует предположение, что пациенты, имеющие длительный контакт с вредными веществами (бензин, диоксины, дефолианты, пестициды, растворители, горюче-смазочные материалы, чистящие вещества), выхлопными газами подвержены более высокому риску развития миеломы. Убедительные доказательства в поддержку этой версии пока отсутствуют.

Таким образом, на развитие множественной миеломы могут оказать влияние один или несколько потенциально провоцирующих факторов, однако в подавляющем большинстве случаев эти факторы установить невозможно.

Важно помнить, что миелома, как и другие онкологические заболевания, не передается другим людям при непосредственном контакте, по наследству. Частота появления миеломы у родственников аналогична частоте выявления заболевания в общей популяции населения, но есть описание и отдельных семейных случаев.



РАЗДЕЛ III СИМПТОМЫ, ХАРАКТЕРНЫЕ ДЛЯ МИЕЛОМЫ

В самом начале развития миеломы симптомы могут отсутствовать или иметь низкую интенсивность. У части пациентов миелома выявляется при плановых обследованиях (профосмотры, диспансеризация) или при обращении за медицинской помощью по поводу других заболеваний.

Множественная миелома может быть заподозрена при наличии следующих симптомов (изолированно или в различных сочетаниях):

- поражение костей скелета, которое может сопровождаться болевым синдромом, развитием переломов, повышением уровня кальция в крови, компрессией (сдавлением) спинного мозга, нейропатией;
- снижение гемоглобина (анемия), сопровождающееся развитием немотивированной слабости и повышенной утомляемостью;
- уменьшение количества лейкоцитов (может привести к рецидивирующим инфекциям, часто с затяжным течением);
- выявление патологического иммуноглобулина (М-компонент) или его фрагментов (свободные легкие цепи) в крови и/или моче;
- повышенный уровень кальция в крови (может сопровождаться жаждой, уменьшением или увеличением количества суточной мочи, немотивированным беспокойством, дезориентацией, тошнотой и рвотой, запорами);
- нарушение нормального функционирования органов, пораженных миеломой.

Другие редкие и неспецифичные симптомы — снижение аппетита и потеря веса.

НЕОБХОДИМЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ ПРИ МИЕЛОМЕ

Во многих случаях диагностический процесс начинается с обращения к терапевту или иному специалисту при болях, утомляемости, инфекционных заболеваниях. При этом, как правило, назначаются определенные диагностические процедуры, включающие различные анализы крови, мочи, инструментальные методы исследований. При подозрении на миелому пациент направляется к врачу-гематологу для проведения дополнительных специфических исследований — уточнить варианты заболевания. В ряде случаев диагноз «множественная миелома» устанавливается уже во время госпитализации пациента с более серьезными симптомами: патологические переломы костей скелета, компрессия спинного мозга с развитием неврологической симптоматики, нарушение функции почек и других внутренних органов.

Обследование пациентов с подозрением на миелому включает в себя:

- различные анализы крови;
- анализ мочи;
- исследование костного мозга;
- инструментальные методы исследования костей скелета (рентгенография; магнитно-резонансная томография; компьютерная томография; позитронно-эмиссионная томография, совмещенная с компьютерной томографией).

Анализ крови

Являются чрезвычайно важным методом диагностики и включают:

■ Электрофорез и иммунофиксация белков сыворотки. Обеспечивают количественное и качественное определение М-компонента, позволяют установить

вариант заболевания и осуществлять мониторинг эффективности терапии.

■ Клинический анализ крови с подсчетом лейкоцитарной формулы. Определяет уровень лейкоцитов, эритроцитов, гемоглобина и тромбоцитов.

■ Скорость оседания эритроцитов (СОЭ). Этот тест показывает, слипаются ли эритроциты больше, чем обычно. Патологический белок окутывает эритроциты, вызывая их слипание в виде «монетных столбиков». Зачастую при миеломе уровень СОЭ резко повышен именно по этой причине.

■ Мочевина, креатинин и электролиты. Дает информацию, как хорошо работают ваши почки.

■ Уровень кальция. Может быть повышен в крови за счет разрушения костной ткани миеломными клетками и вымывания кальция из кости в кровоток.

■ Уровень бета-2-микроглобулина. Свидетельствует об активности миеломы и отражает стадию заболевания.

■ Уровень альбумина в крови. Может снижаться на поздних стадиях миеломы и при прогрессировании заболевания, также его уровень учитывается для определения стадии заболевания.

■ Исследование уровня легких цепи сыворотки (метод Freelite). Этот тест позволяет обнаружить легкие цепи иммуноглобулинов в крови и определить их количество. Тест полезен для выявления редких вариантов миеломы (миелома «легких цепей» и несекретирующая миелома), а также для контроля активности болезни.

Исследование суточной мочи

Позволяет определить наличие патологического белка Бенс-Джонса. Для этого необходимо собирать мочу в течение 24-х часов. Вы можете уточнить информацию о правильности проведения сбора и хранения суточной мочи для данного исследования у врача.

Биопсия костного мозга

Если у пациента в крови или моче выявлен патологический белок, необходимо проведение исследования костного мозга. Биопсия обычно выполняется из задней части костей таза, реже из грудины (рис. 6).

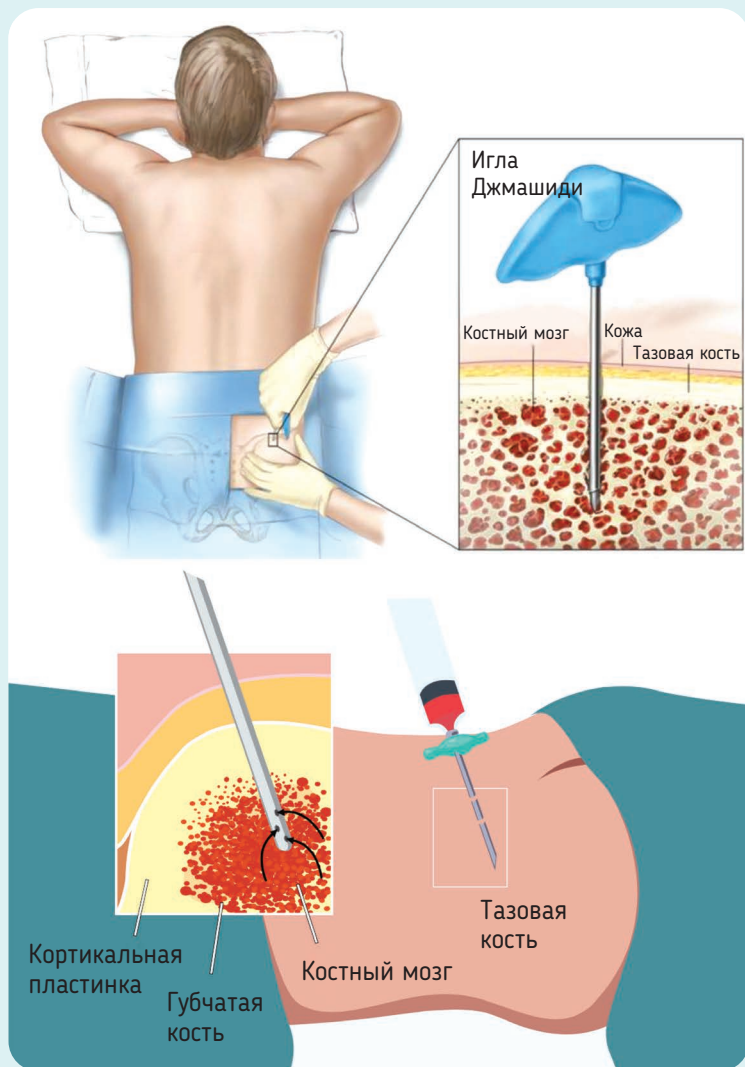


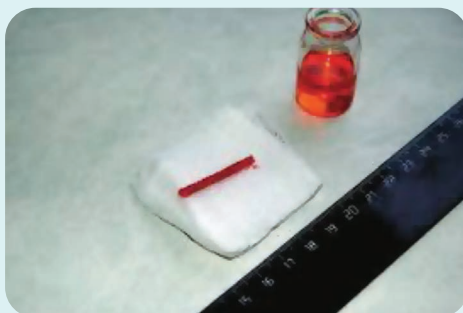
Рис. 6. Проведение биопсии костного мозга

Образец направляется в лабораторию для микроскопического изучения аспирата (жидкая часть) для выявления и характеристики патологических плазматических клеток, что позволяет сформулировать окончательный диагноз — множественная миелома.

Биопсия костного мозга может быть выполнена в палате или процедурном кабинете стационара, в клиничко-диагностическом отделении (амбулаторно) и длится обычно 15–20 минут. Процедура начинается с проведения местной анестезии кожи и надкостницы (растворами лидокаина, ультракаина, новокаина или др. анестетиков) — для обеспечения максимального комфорта. Необходимо предупредить врача о наличии известной аллергической реакции на тот или иной анестетик. Врач вводит аспирационную иглу непосредственно в кость, затем набирает в шприц определенное количество аспирата костного мозга.

Также может быть взят небольшой фрагмент костной ткани — из кости и расположенного в ней костного мозга (трепанобиопсия). Эта процедура дополнительно занимает около 10–ти минут и выполняется из того же участка. При этом в кость вводится игла большего диаметра, имеющая вид полого цилиндра. После завершения манипуляции в просвете цилиндра остается костный фрагмент, содержащий необходимый для исследования костный мозг, который помещают в специальный раствор перед транспортировкой в лабораторию (рисунок 7). Место проведения

Рис. 7. Вид трепанобиоптата костного мозга цилиндрической формы



биопсии изолируется стерильным материалом; его можно удалить через 24 часа после проведения аспирационной биопсии, через 72 часа — после трепано-биопсии. Необходимо избегать попадания воды и других жидкостей на участок проведения биопсии в указанные отрезки времени.

После проведения процедуры возможно развитие небольшого кровотечения, которое в большинстве случаев останавливается прижатием стерильной марлевой салфетки, а при необходимости — применением специальной гемостатической губки. Возможно образование небольшой поверхностной гематомы (синяка) и появление незначительной болезненности в месте проведения биопсии. Обычно боль возникает через несколько часов после завершения процедуры, имеет низкую интенсивность и проходит в течение одного-трех дней. При выраженном болевом синдроме (крайне редко) возможно использование обезболивающих лекарственных препаратов.

Цитогенетическое исследование (кариотипирование) и FISH-исследование

Каждая клетка организма содержит хромосомы, которые состоят из генов. Гены контролируют всю деятельность клетки, программируя ее жизнь, деление и гибель. В крупных медицинских учреждениях проводят исследования образцов костного мозга больных множественной миеломой для выявления генетических нарушений в патологических («больных») плазматических клетках.

Образец костного мозга (аспират) помещают в специальную питательную среду для культивирования в лаборатории. Метод позволяет визуализировать хромосомы под микроскопом, оценить их размер, форму, количество и выявить определенные, характерные для миеломы нарушения. Этот метод называется кариотипированием.

Тест, называемый флуоресцентной гибридизацией *in situ* (FISH), может быть использован для поиска точечных, специфических для миеломы цитогенетических изменений. Эти изменения подразделяются на количественные (увеличение числа хромосом — гипердиплоидия, уменьшение числа хромосом — гиподиплоидия) и структурные (транслокации — когда участок одной хромосомы меняется местами с участком другой хромосомы, делеции — не хватает фрагмента хромосомы, амплификации — один из участков хромосомы удваивается). Некоторые изменения, такие как транслокация $t(4;14)$, $t(14;20)$; $t(14;16)$, делеция короткого плеча 17 хромосомы ($del17p$, $17p-$), амплификация длинного плеча 1 хромосомы ($amp1q+$), могут свидетельствовать о более агрессивном течении миеломы у части пациентов; другие изменения [гипердиплоидия, $t(6;14)$, $t(11;14)$ и др.] считаются прогностически благоприятными.

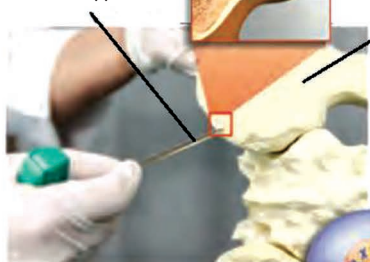
Секвенирование

Геномное секвенирование — метод, основанный на исследовании ДНК опухолевых клеток. Отсутствуют убедительные данные о возможности передачи множественной миеломы по наследству, а изменения в ДНК наиболее вероятно связаны с мутациями в плазматических клетках.

Конечной целью исследований генома является разработка индивидуализированных методов лечения конкретного пациента или группы больных с определенными выявленными данными методами нарушениями. В частности, известно, что улучшение результатов лечения пациентов с транслокацией $t(4;14)$ достигается при использовании терапии Бортезомиба (ингибитор протеасом), по сравнению с другими вариантами лечения. Влияние результатов исследования генома на выбор конкретной программы лечения требует дальнейшего изучения. Тем

Пункция костного мозга

Игла типа Ямшиди



Костный мозг

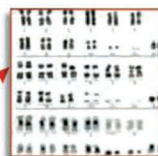
Тазовая кость

Хромосома

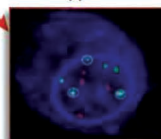
Клетка миеломы

Цитогенетическое исследование

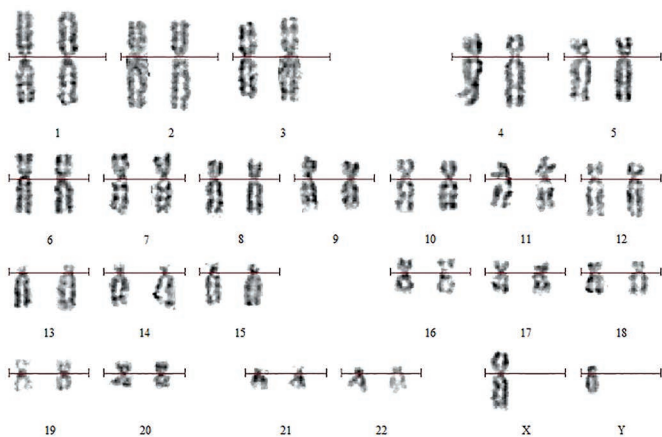
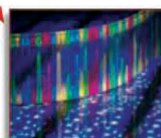
Кариотипирование



FISH исследование

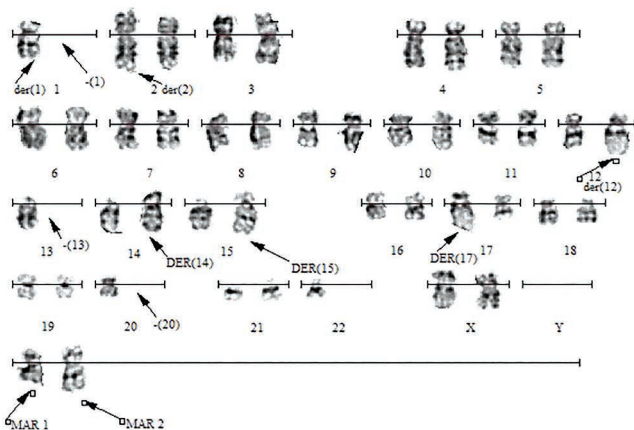


Секвенирование ДНК



Кариотип

46,XY[20]



Картиотип

44,XX,-1,del(1)(p21),+der((del(1)(p21)),add(2)(p25),add(12)(q13),+13,add(14)(p13),t(15;22)(p10;q10),
add(17)(q25),-20,+mar1,+mar2, c fhibfbvzbvzb[14]/46,XX[6]

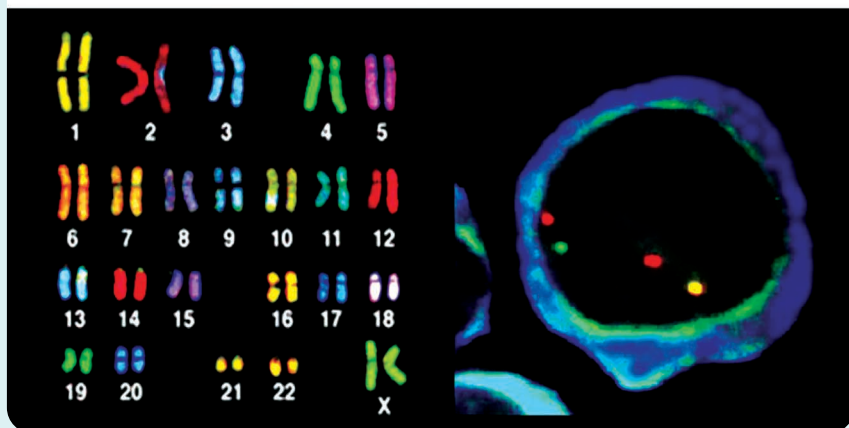


Рис. 8. Молекулярно-генетические методы исследования костного мозга

не менее, данная информация помогает врачу в проведении стадирования заболевания, оценке прогноза и планировании терапии.

Рентгенография костей скелета

Рентгенологические исследования необходимы для выявления литических повреждений костных структур (остеодеструкций) клетками миеломы. Обычно пациентам выполняют рентгенографию плоских костей, содержащих костный мозг. Обследование длится 30-40 минут; это обстоятельство вызывает затруднения у пациентов с патологическими переломами костей грудной клетки и позвоночника. При необходимости перед исследованием могут быть назначены обезболивающие лекарственные препараты.

Магнитно-резонансная томография (МРТ)

Метод основан на получении изображения определенных областей тела за счет сканирования колебаний частиц (молекул) под воздействием электромагнитного поля. Перед исследованием необходимо убедиться в отсутствии у пациента металлических имплантатов (пластины, штифты, болты, сосудистые клеммы и др.), кардиостимулятора. При наличии у пациента каких-либо металлических элементов возможно использование других методов визуализации.

Перед сканированием необходимо удалить любые предметы, содержащие металл, в том числе ювелирные изделия. У некоторых пациентов при проведении исследований используют контрастное вещество, позволяющее получить более четкие изображения. Во время исследования пациент лежит на спине в длинном цилиндре (трубе) около 30-ти минут. Процедура безболезненная, но может вызвать дискомфорт и приступы клаустрофобии (боязнь закрытых или тесных помещений). Процедура сканирования

достаточно шумная, поэтому во время исследования используют ушные заглушки или наушники.

Компьютерная томография (КТ)

Компьютерная томография позволяет получить серию рентгеновских снимков, которые обеспечивают создание трехмерной картины изучаемой зоны. Сканирование занимает от 10 до 30 минут; абсолютно безболезненно. При данном виде сканирования используется низкая доза рентгеновского излучения.

При КТ может быть использовано йодсодержащее контрастное вещество, позволяющее более точно интерпретировать полученные изображения. Важно предупредить врача об аллергических реакциях на йод или его непереносимости.

В настоящее время рекомендовано использование низкодозной КТ всего тела для возможности одномоментного проведения сканирования всех костей скелета при минимальной лучевой нагрузке.

Позитронно-эмиссионная томография, совмещенная с компьютерной томографией (ПЭТ-КТ)

ПЭТ-КТ является дополнительным методом исследования, при котором в вену пациента вводят небольшое количество глюкозы со специальным радиоиндикатором — 18-фтордезоксиглюкозой (18-ФДГ; ¹⁸ФДГ). Радиоиндикатор излучает небольшое количество энергии, фиксируемой при сканировании ПЭТ-аппаратом. Области, содержащие миеломные клетки, выглядят на снимках ярче, потому что они быстрее поглощают глюкозу и излучают больше энергии, чем обычные клетки. Это исследование наиболее актуально при подозрении на очаги, содержащие плазматические клетки, находящиеся за пределами костной ткани (плазмоцитомы). В свою очередь, КТ позволяет более точно оценить масштаб повреждения костей скелета.

Стадирование миеломы на этапе диагностики проводится для понимания распространения заболевания в организме и активности миеломы, а также для прогнозирования течения болезни и определения оптимальной лечебной тактики.

Наиболее часто в клинической практике врачами-гематологами используется система стадирования Durie-Salmon, демонстрирующая корреляцию между величиной «опухолевой нагрузки» (количеством опухолевых плазматических клеток) и наличием клинических проявлений (анемия, гиперкальциемия, остеодеструктивный синдром, уровень М-протеина в сыворотке крови и моче). В зависимости от предполагаемых низкой, промежуточной или высокой опухолевой нагрузки были выделены I, II и III стадии заболевания и две подстадии (таблица 1).

Однако у части пациентов с секрецией М-протеина имеется достаточно низкое количество миеломных клеток и, напротив, у пациентов с небольшим количеством М-протеина может быть выраженная инфильтрация костного мозга плазматическими клетками.

Система стадирования Durie-Salmon применяется очень давно, но в настоящее время ее актуальность и прогностическая ценность существенно снизились.

В последние годы широко применяется международная система стадирования миеломы (International Score System; ISS), разработанная в 2005 г. и основанная на определении уровня бета-2-микроглобулина и альбумина в сыворотке крови (таблица 2).

Таблица 1. Классификация Salmon-Durie, 1975 г.

Стадия	Критерии	Масса миеломных клеток
I (низкая опухолевая нагрузка)	Все критерии: 1. Гемоглобин > 100 г/л 2. Общий кальций в сыворотке крови ≤ 2,65 ммоль/л 3. Рентгенологически – нормальная структура кости или 1 изолированный очаг остеодеструкции 4. Низкая степень продукции М-протеина: <ul style="list-style-type: none"> • IgG при G-миеломе < 50 г/л; • IgA при A-миеломе < 30 г/л; • белок Бенс-Джонса в моче < 4 г за 24 часа 	< 600 г/м ² (< 0,6 × 1012/м ²)
II (промежуточная опухолевая нагрузка)	Показатели, не соответствующие ни I, ни III стадиям	600 – 1200 г/м ² (0,6 – 1,2 × 1012/м ²)
III (высокая опухолевая нагрузка)	Наличие одного или более критериев: 1. Гемоглобин < 85 г/л 2. Общий кальций в сыворотке крови > 2,65 ммоль/л 3. Рентгенологически – множественные очаги остеодеструкции в костях скелета 4. Высокие значения М-протеина: <ul style="list-style-type: none"> • IgG при G-миеломе > 70 г/л; • IgA при A-миеломе > 50 г/л; • белок Бенс-Джонса > 12 г за 24 часа 	> 1200 г/м ² (> 1,2 × 1012/м ²)
Подстадии	Критерии	
A	Нормальная функция почек (уровень креатинина в сыворотке крови ≤ 2 г/дл, или 177 мкмоль/л)	
B	Функция почек нарушена (уровень креатинина в сыворотке крови > 2 г/дл, или 177 мкмоль/л)	

Таблица 2. Международная система стадирования, ISS (2005 г.)

Стадия	Показатель
I	b2-микροглобулин сыворотки < 3,5 мг/л и Альбумин ≥ 3,5 г/дл
II	b2-микροглобулин сыворотки < 3,5 мг/л и Альбумин < 3,5 г/дл или b2-микροглобулин сыворотки 3,5-5,5 мг/л
III	b2-микροглобулин сыворотки > 5,5 мг/л

В 2015 г. система ISS была дополнена двумя наиболее значимыми прогностическими факторами: высоким уровнем лактатдегидрогеназы (ЛДГ) и наличием специфических генетических нарушений при FISH-исследовании. Пересмотренная ISS (Revised-ISS, R-ISS) представляется наиболее полной системой стадирования при миеломе (таблица 3). Однако вследствие низкой доступности FISH-исследования на территории Российской Федерации чаще используется система стадирования ISS.

Таблица 3. Пересмотренная международная система стадирования, R-ISS (2015 г.)

Стадия	Показатель
R-ISS-I	уровень b2-микροглобулина сыворотки < 3,5 мг/л уровень альбумина сыворотки ≥ 3,5 г/дл и отсутствие прогностически неблагоприятных хромосомных аномалий и нормальный уровень лактатдегидрогеназы
R-ISS-II	Не соответствует критериям R-ISS-I и R-ISS-III
R-ISS-III	уровень b2-микροглобулина сыворотки ≥ 5,5 мг/л вне зависимости от уровня альбумина и: <ul style="list-style-type: none"> • наличие хромосомных аномалий высокого риска: del17p, t(4;14) или t(14;16) или • высокий уровень лактатдегидрогеназы

Проведение генетических исследований (кариотипирование и FISH-исследование) клеток костного мозга возможно в крупных гематологических центрах Российской Федерации и других стран.

Важно отметить, что определение той или иной стадии миеломы на этапе диагностики не является окончательным «приговором», поскольку течение заболевания у каждого конкретного пациента является уникальным, оно может зависеть от иных, неуточненных и неизвестных в настоящее время, факторов и в итоге определяется достигнутым эффектом после проведенного лечения.

Множественная миелома требует пожизненного наблюдения и длительного лечения (амбулаторного и стационарного), изменения программ терапии — в зависимости от течения миеломы в процессе лечения. При этом важно отметить, что использование современных лекарственных препаратов в различных комбинациях позволило существенно увеличить продолжительность жизни больных при сохранении хорошего качества жизни. Выбор варианта первичной терапии (после установления диагноза) зависит от целого ряда факторов:

1. Врачебный осмотр (позволяет оценить состояние пациента; выявить клинические признаки активной миеломы, а именно симптомы патологических переломов костей скелета; уточнить причины болевого синдрома, выявить наличие инфекций).

2. Оценка патологических симптомов, обусловленных миеломой.

3. Возраст.

4. Наличие и характер сопутствующей патологии.

5. Результаты лабораторных и инструментальных исследований.

6. Стадия заболевания.

7. Характер предшествующего лечения (если оно уже проводилось).

8. Особенности стиля жизни и индивидуальные пожелания пациента к качеству жизни.

9. Ожидаемая эффективность конкретного варианта лечения — в зависимости от результатов комплексного обследования.

10. Характеристика возможных нежелательных эффектов — в зависимости от варианта выбранного лечения.

11. Планируемые цели лечения (таблица 4).

Таблица 4. Цели лечения больных множественной миеломой

Цель	Пояснение
Максимальный контроль заболевания (минимизация выраженности клинических, лабораторных признаков активной болезни, вплоть до полного их отсутствия).	Использование более агрессивной комбинированной терапии, обеспечивающей увеличение продолжительности жизни, которая может сопровождаться развитием более выраженных побочных эффектов.
Достаточный (приемлемый) контроль активности миеломы при сохранении хорошего качества жизни.	Достигается использованием стандартных программ терапии, которые характеризуются лучшей переносимостью лечения при более приемлемом профиле токсичности.
Достижение хорошего сдерживающего эффекта терапии при сохранении удовлетворительного качества жизни.	Может быть достигнуто при использовании менее интенсивных программ лечения, не предполагающими длительное нахождение в стационаре.
Обеспечение контроля болевого синдрома и других проявлений болезни, а также минимизация побочных эффектов лечения без использования противомиеломных препаратов (симптоматическое и/или паллиативное лечение).	Включает в себя использование различных вариантов вспомогательной (сопроводительной) терапии, обеспечивая удовлетворительное самочувствие на протяжении длительного периода времени и контроль потенциально опасных для жизни осложнений миеломы.
Поддержание достигнутого на фоне предшествующего лечения ответа.	Предполагает длительное использование лекарственной терапии (преимущественно в амбулаторном режиме).

ТЛЕЮЩАЯ (АСИМПТОМАТИЧЕСКАЯ) МНОЖЕСТВЕННАЯ МИЕЛОМА

Если миелома диагностирована на ранней стадии, развивается медленно, не сопровождается развитием характерных для активной миеломы клинических симптомов, то необходимость начинать терапию отсутствует. При этом врач, как правило, проводит оценку активности заболевания один раз в три месяца. Такая тактика получила название «активное (динамическое) наблюдение». В случае возникновения характерных для активной (симптоматической) миеломы симптомов, а именно при появлении так называемых критериев CRAB-синдрома, назначается противомиеломная терапия.

Несмотря на отсутствие симптомов заболевания, у части пациентов имеется более высокий риск прогрессирования в симптоматическую миелому в течение короткого периода времени. В таких случаях используются дополнительные исследования для выявления признаков раннего прогрессирования, именуемых SLiM критерии.



Рис. 9. Критерии постановки диагноза

Критерии CRAB-синдрома:

- **гиперкальциемия:** при этом уровень общего сы-вороточного кальция в сыворотке $\geq 2,65$ ммоль/л ($\geq 11,5$ мг/дл);
- **почечная недостаточность:** при этом уровень креатинина сыворотки крови > 177 мкмоль/л (или > 2 мг/дл) или расчетный показатель клиренса креатинина (отражает фильтрационную способность почек) < 40 мл/мин;
- **анемия:** снижение уровня гемоглобина ≥ 20 г/л от нижней границы нормы (130 для мужчин и 120 для женщин) или уровень гемоглобина < 100 г/л;
- **костные изменения (различные варианты остеодеструктивных изменений).**

Критерии SLiM:

- содержание моноклональных плазматических клеток в костном мозге $\geq 60\%$;
- соотношение вовлеченных («опухолевых») свободных легких цепей к невовлеченным ≥ 100 ;
- **более одного изолированного, измеряемого (фокального) очага размерами ≥ 5 мм, по данным МРТ.**

ВЫБОР ПРОГРАММЫ ЛЕЧЕНИЯ И ВТОРОГО МНЕНИЯ (МНЕНИЕ ДРУГОГО ГЕМАТОЛОГА)

Наиболее подходящий вариант терапии подбирается на основании клинических рекомендаций и результатов проведенного обследования. При необходимости возможно проведение консультации с другими специалистами, в том числе с использованием телемедицины. В обязательном порядке пациент должен быть проинформирован о результатах медицинского обследования, возможных вариантах лечения и потенциальных побочных эффектах терапии. **С согласия пациента** участие в консультациях принимают родные и близкие, они также могут

получать всю необходимую информацию о болезни и лечении от лечащего врача.

СОГЛАСИЕ НА ПРОВЕДЕНИЕ ТЕРАПИИ

Информация о состоянии здоровья предоставляется пациенту лично лечащим врачом или другими медицинскими работниками, принимающими непосредственное участие в медицинском обследовании и лечении. Необходимым предварительным условием лечения является оформление информированного добровольного согласия пациента или его законного представителя на проведение противомиеломной терапии/химиотерапии на основании предоставленной медицинским работником в доступной форме полной информации о целях, методах оказания медицинской помощи, связанном с ними риске, возможных вариантах терапии/химиотерапии, ее последствиях, а также о предполагаемых результатах оказания медицинской помощи.

При отказе пациента от противомиеломной терапии/химиотерапии ему, одному из родителей или иному законному представителю пациента, указанному в информированном согласии, врач в доступной форме должен разъяснить возможные последствия такого отказа.

ОПТИМИЗАЦИЯ ПЕРЕНΟΣИМОСТИ ПРЕДПОЛАГАЕМОЙ ТЕРАПИИ

Многие люди испытывают вполне естественные переживания из-за возможного развития побочных эффектов при проведении терапии. Некоторые варианты лечения миеломы сопровождаются развитием определенных нежелательных явлений и осложнений с высокой частотой. Однако следует отметить, что выраженность подавляющего большинства побочных эффектов можно уменьшить или полностью устранить, соблюдая рекомендованный режим приема лекарственных препаратов, определенное

питание и использование конкретных профилактических средств. Частота развития и выраженность нежелательных явлений, связанных с использованием противомиеломных лекарственных препаратов, в значительной степени зависит от индивидуальных особенностей организма. При соблюдении рекомендаций у большинства пациентов побочные эффекты противомиеломной терапии будут минимальными или могут совсем отсутствовать.

Лечение миеломы носит пошаговый характер и зачастую включает несколько последовательных этапов:

- индукционный этап (индукция ремиссии);
- высокодозная терапия с трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток (опция);
- консолидирующий этап (консолидация) (опция);
- поддерживающая терапия.

Первым этапом является индукционная терапия, которая состоит из проведения, как правило, 4–6–8 циклов терапии. Каждый из циклов включает период непосредственного лечения и отдыха (межкурсового периода). Длительность этих периодов определяется программой противомиеломной терапии (химиотерапия, таргетная терапия, использование кортикостероидов и различной комбинации препаратов).

ХИМИОТЕРАПИЯ

Химиотерапия — это применение противоопухолевых (цитотоксических) препаратов. Химиотерапевтические препараты нарушают деление и размножение опухолевых клеток за счет разрушения в них молекул ДНК. Доза препаратов, как правило, рассчитывается индивидуально и может быть изменена в зависимости от результатов анализов крови или каких-либо побочных эффектов.

Наиболее часто для лечения миеломы используются следующие химиотерапевтические препараты:

- Мелфалан («Алкеран»)
- Циклофосфамид («Циклофосфан»)
- Доксорубицин

- Идарубицин («Заведос»)
- Бендамустин («Рибомустин»).

Некоторые препараты вводят внутривенно, другие принимаются в виде таблеток или капсул (перорально).

ТАРГЕТНАЯ ТЕРАПИЯ (ЦЕЛЕВАЯ БИОЛОГИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ, НАПРАВЛЕННАЯ НА ОПРЕДЕЛЕННУЮ МИШЕНЬ)

В качестве мишени могут выступать специфические белки или ферменты, которые находятся либо на поверхности, либо внутри опухолевых клеток.

К таргетным препаратам относятся:

- Ингибиторы протеасом (Бортезомиб, Карфилзомиб, Иксазомиб)
- Иммуномодуляторы (Леналидомид, Помалидомид)
- Моноклональные антитела (Даратумумаб, Изатуксимаб, Элотузумаб)

Бортезомиб

Бортезомиб является ингибитором протеасом — специфических ферментов, находящихся во всех клетках, включая миеломные. Бортезомиб вызывает тормозящий эффект на жизнедеятельность опухолевых клеток, что приводит к их гибели. Для лучшей переносимости препарат вводят подкожно, при возникновении местных побочных реакций — внутривенно.

Леналидомид («Ревлимид»)

Леналидомид относится к группе иммуномодуляторов, препаратов, изменяющих работу клеток иммунной системы, — для лучшего распознавания и уничтожения опухолевых клеток. Препарат также способен уменьшать развитие новых кровеносных сосудов, которые появляются в месте распространения опухоли и обеспечивают ее питание. Леналидомид выпускается только в виде капсул, обычно их необходимо

принимать один раз в день в течение трех недель, после чего наступает недельный межкурсовой период. Доза препарата и кратность его приема зависят от программы терапии и могут изменяться в случае возникновения побочных эффектов или плохой переносимости.

Помалидомид также относится к иммуномодулирующим препаратам, но уже следующего за Леналидомидом поколения. Обладает более высокой эффективностью и лучшей переносимостью, чем Леналидомид, но не заменяет его полностью в предложенных комбинированных программах терапии.

Кортикостероиды (глюкокортикостероиды)

Кортикостероиды — это препараты, являющиеся аналогом гормона коры надпочечников; их очень часто используются в комбинации с таргетными и химиопрепаратами для взаимного усиления противоопухолевого эффекта. Наиболее часто используют преднизолон и дексаметазон в виде таблеток или внутривенных инъекций.

Моноклональные антитела

Моноклональные антитела, как новый класс препаратов, имеют принципиально новые мишени (точки приложения) на поверхности опухолевых клеток, а значит, и другой механизм действия. Моноклональные антитела способны точечно воздействовать на патологические клетки и не влиять на нормальное функционирование здоровых клеток, так как избирательно связываются с внеклеточными структурами опухолевых плазматических клеток — рецепторами CD38, SLAMF7 и др. Наиболее широко используемыми в России представителями данного класса препаратов являются Даратумумаб, Изатуксимаб и Элотузумаб.

Даратумумаб и Изатуксимаб — моноклональные антитела к CD38, а Элотузумаб — антитело к SLAMF7

рецепторам. Препараты способны непосредственно оказывать разрушающее действие, а также привлекать и активировать иммунную систему против опухолевых плазматических клеток.

В настоящее время в Российской Федерации существуют клинические рекомендации по лечению больных с множественной миеломой, где представлены программы лечения больных как с первично установленным диагнозом, так и с рецидивирующим/рефрактерным течением.

Используемые комбинации лекарственных средств при первично установленном диагнозе множественной миеломы следующие:

- Циклофосфамид, Бортезомиб, Дексаметазон
- Бортезомиб, Доксорубицин, Дексаметазон
- Бортезомиб, Дексаметазон*
- Бортезомиб, Мелфалан, Преднизолон*
- Бортезомиб, Мелфалан, Преднизолон, Даратумумаб*
- Бендамустин, Преднизолон**

* комбинация рекомендована пациентам, не являющимися кандидатами для аутологичной трансплантации костного мозга (гемопозитических стволовых клеток крови);

** комбинация рекомендована пациентам с проявлениями нейропатии при наличии противопоказаний к Бортезомибу.

ЯВЛЯЕТСЯ ЛИ ПАЦИЕНТ КАНДИДАТОМ НА ТРАНСПЛАНТАЦИЮ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК?

Существует ли возрастной порог для трансплантации кроветворных стволовых клеток?

Во многих центрах по лечению множественной миеломы существует негласное правило, согласно которому аутологичная трансплантация костного мозга (кроветворных стволовых клеток крови) обычно не проводится людям старше определенного возраста,

например 65- или 70-летним, а в некоторых странах людям старше 75-ти лет. Важно понимать, что основным критерием отбора на трансплантацию является не хронологический возраст пациента, а его биологический возраст, при котором учитывается реальное здоровье пациента, проявления уже имеющихся у него заболеваний. Так, например, «здоровый» 70-летний пациент может быть лучшим кандидатом для аутологичной трансплантации, чем 64-летний с множественными сопутствующими заболеваниями. Однако окончательное решение о возможности проведения трансплантации остается за врачом, о чем он информирует пациента. Решение о проведении трансплантации должно быть принято пациентом до начала индукционного лечения, так как от этого во многом зависит программа терапии.

В дальнейшем пациент остается в качестве кандидата для проведения трансплантации, если у него достигнут частичный, очень хороший частичный, полный или строгий полный ответ после проведения индукционной или противорецидивной терапии. Для окончательного принятия решения необходимо проведение дополнительных исследований для выявления противопоказаний к трансплантации: оценки функций сердца (эхокардиография) и внешнего дыхания (спирометрия).

Противопоказаниями для проведения трансплантации могут служить неконтролируемое течение острых и хронических заболеваний (сердечная недостаточность, сахарный диабет, психические расстройства, бронхиальная астма и др.), активные инфекционные заболевания (вирусные гепатиты, ВИЧ, туберкулез и др.). Большинство противопоказаний являются относительными и могут быть пересмотрены после их купирования или медикаментозной коррекции.

ВЫСОКОДОЗНАЯ ХИМИОТЕРАПИЯ И ТРАНСПЛАНТАЦИЯ КОСТНОГО МОЗГА (ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК КРОВИ)

Стволовые клетки представляют собой класс недифференцированных клеток, способных «созреть» в определенные специализированные типы клеток. Кроветворные (гемопоэтические) стволовые клетки находятся в костном мозге и крови и могут быть использованы для обновления или восстановления костного мозга после высокодозной химиотерапии. Существует несколько видов трансплантации, которые могут быть использованы для лечения миеломы.

VII

Аутологичная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (ауто-ТГСК) является наиболее распространенной, при которой используют кроветворные стволовые клетки пациента. Стволовые клетки могут быть получены из вены [гемопоэтические стволовые клетки (ГСК) периферической крови] или непосредственно из костного мозга. Зачастую под термином «трансплантация костного мозга» подразумевается именно трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (ГСК) периферической крови.

Любая трансплантация ГСК состоит из следующих последовательных этапов:

1. Для подготовки к ауто-ТГСК необходимо уменьшить количество миеломных клеток с помощью противомиеломной терапии. После достижения частичного или более «глубокого» ответа на терапию пациента готовят к этапу сбора ГСК. Сначала проводится стимулирование выработки ГСК в костном мозге, затем по мере их накопления происходит «выброс» ГСК в периферическую кровь. Для этого используют специальные препараты — гранулоцитарные колониестимулирующие факторы роста (Г-КСФ). Перед введением Г-КСФ возможно

проведение специализированной химиотерапии для дополнительной стимуляции кроветворных стволовых клеток. Время применения Г-КСФ и период выхода стволовых клеток из костного мозга в периферическую кровь может сопровождаться болями в костях и повышением температуры, которые купируются нестероидными противовоспалительными препаратами.

Сбор стволовых клеток проводится в определенные сроки через венозный доступ с помощью специальных аппаратов. Сам процесс сбора называют аферезом, его длительность составляет от 4-х до 8-ми часов и зависит от ряда факторов (скорость забора и обработки крови, состояние пациента, необходимость заготовки ГСК для последующих трансплантаций, модель аппарата для афереза). Скоротать время помогает просмотр телевизора, сон или общение с родственниками. Оптимальным количеством стволовых клеток для выполнения одной ауто-ТГСК считается уровень ГСК $\geq 2 \times 10^6$ /кг массы тела пациента.

После сбора стволовые клетки смешивают с криопротектором, замораживают и хранят в жидком азоте до даты трансплантации или же используют нативными в ближайшие 72 часа.

Криоконсервация достаточного количества стволовых клеток, в т.ч. для проведения двух или более трансплантаций, может увеличить количество вариантов лечения в будущем, улучшить эффективность проводимой терапии и продлить период ремиссии заболевания.

Когда возникают трудности в мобилизации необходимого количества стволовых клеток, возможно проведение повторных сеансов афереза и дополнительное использование препарата «Плериксафор» для улучшения «отшнуровки» стволовых клеток от костномозговых ячеек и их последующего выброса в кровотоки.

2. После сбора и заготовки достаточного количества стволовых клеток наступает этап кондиционирования — этап проведения высокодозной химиотерапии. Он позволяет уничтожить остаточные миеломные клетки в костном мозге.

3. Через день (не ранее чем через 24 часа) после завершения режима кондиционирования замороженные заранее стволовые клетки размораживают, а нативные используют сразу. Период непосредственной инфузии ГСК в виде капельницы и является трансплантацией. Из кровеносного русла кроветворные стволовые клетки, обладающие «эффектом памяти, где находится их дом», попадают в костный мозг и со временем начинают размножаться, дают начало новым клеткам костного мозга и крови и восстанавливают кроветворную систему.

В течение 2-3 недель после трансплантации пациенты находятся под тщательным наблюдением медицинского персонала — для выявления потенциальных побочных эффектов и осложнений (лихорадка, кровотечение, осложнения вследствие применения лекарственных препаратов, инфекции, воспаления

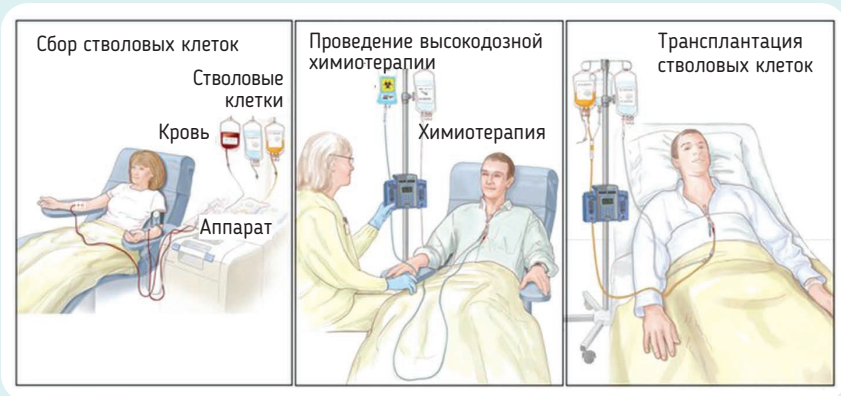


Рис. 10. Этапы проведения аутологичной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток

ротовой полости, тошнота, рвота, диарея, проблемы с приемом пищи).

Высокодозная химиотерапия помимо опухолевых миеломных клеток повреждает и здоровые клетки организма и костного мозга, приводя к снижению выработки клеток крови и снижению иммунитета. Поэтому до восстановления кроветворения после трансплантации пациентам назначают сопроводительную терапию в виде комплекса профилактики инфекций и при необходимости переливание компонентов крови (эритроцитов, тромбоцитов).

Любой вариант лечения имеет свои преимущества и риски. Однако пациенты, которым проведена ауто-ТГСК, имеют более длительный период ремиссии.

В некоторых гематологических центрах по показаниям выполняют тандемные (двойные) ауто-ТГСК, когда вторую трансплантацию проводят через 3-6 месяцев после первой. Этот подход может быть полезен для пациентов, не имеющих полного ответа после первой трансплантации, или для больных, относящихся к группе высокого риска.

Для проведения мобилизации и трансплантации гемопоэтических стволовых клеток, а также введения других сопутствующих препаратов необходима постановка центрального венозного катетера, которая проводится под местной или, что бывает редко, под общей анестезией.

Аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК) включает сбор кроветворных стволовых клеток от другого человека. С помощью специального анализа крови проводится типирование клеток донора и клеток больного, чтобы понять, подходит донор для трансплантации или нет. Немногие пациенты являются хорошими кандидатами на алло-ТГСК, так как трудно найти хорошие совпадения с донором, и сама трансплантация имеет больший риск осложнений, чем при ауто-ТГСК, включая

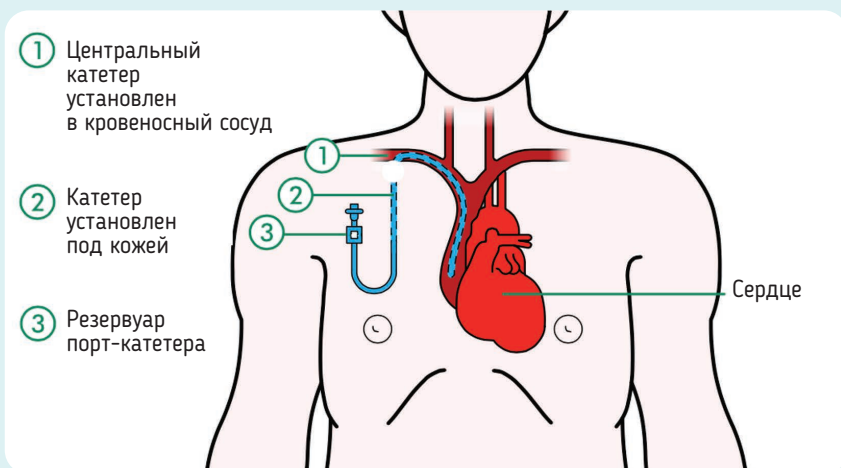


Рис. 11. Схема порт-катетера

инфекции, реакцию «трансплантат против хозяина» (РТПХ). Поиск доноров проводят среди членов семьи, как правило, родных братьев и сестер, а также в международном регистре доноров.

Основной упор при алло-ТГСК делается на максимальное уничтожение оставшихся миеломных клеток больного с помощью высокодозной химиотерапии и непосредственной активности донорских стволовых клеток против миеломы. Этот эффект носит название «трансплантат против миеломы».

Обратной стороной эффекта донорских стволовых клеток является реакция «трансплантат против хозяина», которая в крайних своих проявлениях потенциально опасна для жизни и зачастую ухудшает качество жизни пациента трудно контролируруемыми проявлениями, при которых донорский костный мозг «атакует» и повреждает здоровые органы и ткани реципиента (пациента). По этим причинам аллогенная трансплантация не является стандартным вариантом терапии множественной миеломы и применяется преимущественно у молодых и «здоровых» пациентов

с изначально неблагоприятным течением болезни или при неэффективности предшествующих вариантов лечения.

Существует два режима кондиционирования перед аллогенной трансплантацией:

- **Миелоаблативный (или «полный»);** высокодозная химиотерапия используется для очистки костного мозга перед трансплантацией, при этом разрушаются собственные клетки костного мозга пациента и максимально уничтожаются опухолевые миеломные клетки.

- **Немиелоаблативный (или «мини»);** используется умеренно высокодозный режим химиотерапии, который не полностью разрушает клетки костного мозга пациента, но вызывает достаточную иммуносупрессию, чтобы позволить донорским клеткам расти в костном мозге пациента.

Сингенная трансплантация относится к трансплантации с использованием стволовых клеток, взятых у однояйцевого близнеца. Прогноз при сингенной трансплантации лучше, чем при алло-ТГСК (в связи с отсутствием РТПХ), но эффективность ненамного превосходит аутологичную трансплантацию.

КОНСОЛИДИРУЮЩАЯ ТЕРАПИЯ (КОНСОЛИДАЦИЯ)

Консолидирующая терапия, как и поддерживающая терапия, проводится после трансплантации. Отличие состоит в проведении нескольких (как правило, двух) курсов индукционной, ранее применяемой, терапии или курсов с использованием новых комбинаций препаратов, или проведением повторной трансплантации. Консолидация обычно проводится с целью улучшения результатов уже проведенного лечения. Клинические исследования показали увеличение продолжительности ремиссии у части пациентов при проведении консолидации, по сравнению

с пациентами, которым эта терапия не проводилась. Однако часть специалистов возлагают большие надежды на эффективность и долгосрочный результат применения новых лекарственных препаратов в индукционной терапии и воздерживаются от проведения этапа консолидации.

ПОДДЕРЖИВАЮЩАЯ ТЕРАПИЯ

Целью поддерживающей терапии является предотвращение прогрессирования или рецидива заболевания как можно дольше при сохранении достигнутой ремиссии и хорошего качества жизни. Поддерживающая терапия проводится Бортезомибом или Леналидомидом в сочетании с Дексаметазоном или без него и начинается примерно через 100 дней после трансплантации. Ее продолжительность в настоящее время не утверждена и варьирует от 1-2 лет до развития рецидива/прогрессирования множественной миеломы.

В случае возвращения признаков миеломы существуют различные варианты лечения. У части пациентов рецидив или прогрессирование имеют латентное (вялотекущее) течение. В этом случае врач может рекомендовать динамическое наблюдение как при асимптоматической миеломе. В других случаях возможно повторное лечение по программе, которая использовалась ранее. Это будет зависеть от того, какое лечение было проведено до этого и как долго длилась ремиссия. Также может быть применено другое лечение на основе Леналидомида и других химиопрепаратов:

- Леналидомид, Дексаметазон
- Леналидомид, Бортезомиб, Дексаметазон
- Леналидомид, Циклофосфамид, Дексаметазон/
Преднизолон
- Леналидомид, Бендамустин, Дексаметазон/
Преднизолон
- Леналидомид, Доксорубицин, Дексаметазон
- Леналидомид, Даратумумаб, Дексаметазон
- Леналидомид, Элотузумаб, Дексаметазон
- Леналидомид, Иксазомиб, Дексаметазон

Некоторым пациентам может быть предложена вторая высокодозная терапия с трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток.

Лечение пациентов при неэффективности Бортезомиба и Леналидомида

У большинства пациентов миеломные клетки с течением времени становятся рефрактерными (нечувствительными) к Бортезомибу и Леналидому, что требует применения лекарственных препаратов

с иными механизмами действия или препаратов этого же класса, но более новых поколений.

Арсенал препаратов и программ достаточно широк:

- Даратумумаб в монорежиме
- Помалидомид (третье поколение иммуномодуляторов) и Дексаметазон
- Карфилзомиб (второе поколение ингибиторов протеасом) и Дексаметазон
- Помалидомид, Иксазомиб, Дексаметазон
- Бендамустин, Дексаметазон
- высокие дозы Дексаметазона/Преднизолона
- традиционная полихимиотерапия (программы МОССА, М2, СР, DСЕР, VD-РАСЕ, МР)
- другие современные препараты и их комбинации с известными таргетными и химиотерапевтическими агентами

Лечение пациентов с миеломой при развитии повторных рецидивов (пять и более случаев) проводится по аналогичным принципам. Однако выбор конкретной программы терапии зачастую зависит от возможности и опыта ее применения в конкретном лечебном учреждении.

Исследования проводятся для поиска новых и лучших методов лечения онкологических заболеваний.

Все исследования возможно разделить на несколько этапов:

1. Доклинические исследования — начинаются и проводятся в лаборатории без применения на людях. Ученые тестируют различные молекулы или вещества с использованием миеломных клеток в пробирке (*in vitro*) и в случае положительных результатов проводят испытания на лабораторных животных (*in vivo*). В ходе данного этапа устанавливается безопасность исследуемого вещества, прежде чем его будут использовать на больных. Большое количество молекул подвергается исследованиям на пригодность к терапии различных онкологических заболеваний, однако лишь часть из этих молекул будет перспективна для дальнейшего изучения эффективности и побочных эффектов.

2. Клинические исследования — исследования, проводящиеся на пациентах.

Могут быть выполнены для:

- тестирования новых методов лечения, таких как новые химиотерапевтические препараты, иммунная терапия и др.;
- анализа новых комбинаций существующих методов лечения или изменения способа их применения, пути введения — чтобы сделать лечение более эффективным или уменьшить побочные эффекты;
- сравнения эффективности препаратов для контроля симптомов миеломы;
- получения информации для выявления наиболее экономически выгодных вариантов,

при сохранении эффективности и хорошей переносимости.

Выделяют 4 фазы клинических исследований:

Фаза I. Основной вопрос этой фазы: «Какой наилучший и безопасный способ введения нового лекарственного вещества?». В фазе I обычно участвует небольшое количество добровольцев, определяется оптимальная доза нового вещества, включая оценку эффективности и побочных эффектов, а также самый лучший путь введения в организм.

Фаза II. Основной вопрос: «Работает ли новое вещество в выбранной группе пациентов?».

Фаза III. Только эффективные и безопасные лекарственные препараты, имеющие приемлемые побочные эффекты, могут переходить к фазе III исследований. Фаза III, как правило, является самой значительной, когда могут быть задействованы сотни или даже тысячи больных по всему миру. Пациенты в этой фазе обычно получают лечение либо новым препаратом, либо применяется стандартный вариант терапии. Большинство исследований этой фазы носят одно название — «рандомизированное контролируемое исследование». В таких исследованиях вариант лечения назначается «слепым», случайным, способом, при котором ни врач-исследователь, ни пациент не знают в какую из ранее известных групп лечения попадет пациент.

Основной вопрос III фазы исследования: «Является ли новый агент эффективным, особенно по сравнению с уже существующим вариантом лечения?». Чтобы гарантировать достоверность результатов с исследуемым препаратом, часть исследований является «слепой». В таких исследованиях все пациенты получают «стандартный» вариант лечения + исследуемый препарат или плацебо» (пустышку).

Фаза IV. Исследование фазы IV иногда называют «постмаркетинговым». Оно проводится для

определения: работает ли препарат так же хорошо в реальной практике, как и при клинических исследованиях III фазы.

Испытания являются единственным надежным способом выявить преимущество того или иного варианта терапии по сравнению с уже применяемой, в том числе для больных множественной миеломой.

УЧАСТИЕ В КЛИНИЧЕСКОМ ИССЛЕДОВАНИИ

Пациенту может быть предложено участие в одном из клинических исследований по множественной миеломе. В процессе проведения исследования над пациентом осуществляется более тщательный контроль за течением заболевания, терапией и побочными эффектами, в том числе после исследования.

Обычно в таких исследованиях принимают участие несколько больниц (центров) от каждой страны-участницы. Количество планируемых в исследовании пациентов и возможные варианты терапии оговариваются заранее. Предварительно врач-исследователь проводит с пациентом беседу, больному предлагается изучить информационный листок участника исследования — с подробным и доступным к пониманию описанием цели исследования, плана обследования и лечения, возможных результатах и побочных эффектах.

Если пациент отказывается от участия в исследовании, его мнение будет решающим. Необходимо проинформировать врача-исследователя о причинах отказа. Возможно, это поможет врачу в принятии решения о дальнейшей терапии.

Зачастую клиническое исследование дает возможность применения современных лекарственных препаратов, уже используемых в практике других стран, но малодоступных для рутинного назначения или еще незарегистрированных на территории страны проживания.

Не все пациенты с множественной миеломой испытывают симптомы, связанные с заболеванием, и количество этих симптомов и их интенсивность значительно различается у отдельных пациентов, что определяет и разное клиническое течение заболевания.

ПОВРЕЖДЕНИЕ КОСТЕЙ И БОЛЕВОЙ СИНДРОМ

Наиболее распространенным симптомом миеломы является боль в костях. Примерно у 7-ми из 10-ти человек (70%) наблюдается боль в спине или ребрах. Локализация боли может быть и в других костях скелета, например в ключицах, лопатках, грудине, костях таза. Плазматические клетки ускоряют разрушение клеток костной ткани и замедляют производство новых клеток, необходимых для их замены. Этот процесс приводит к развитию остеопороза и остеодеструкциям, и впоследствии у части пациентов происходят патологические переломы костей в местах повреждения костной ткани.

Для профилактики и лечения остеодеструктивного процесса и развившихся патологических переломов костей используют один или несколько вариантов терапии:

1. Обезболивающие препараты. Существует множество обезболивающих препаратов, доступных для лечения боли различных вариантов и уровней интенсивности. Нестероидные противовоспалительные средства (НПВС), такие как «Ибупрофен», при длительном приеме могут привести к повреждению почек. Поэтому для купирования и контроля хронического болевого синдрома используется Ацетаминофен («Парацетамол»). При его неэффективности

возможно назначение более сильнодействующих препаратов, таких как «Трамадол» в таблетках/инъекциях или лекарственный пластырь с фентанилом. Иногда для купирования острой боли выполняют паравертебральные блокады на основе местных анестетиков — локальное обезболивание определенного сегмента позвоночника, где локализуется боль. За рубежом дополнительно используются дозаторы с растворами морфина.

2. Бисфосфонаты. Бисфосфонаты — препараты, помогающие укрепить пораженные миеломой кости и уменьшить интенсивность болевого синдрома. Они также применяются при повышении уровня кальция в крови. Наиболее часто используются Золедроновая кислота («Зомета», «Резокластин», «Резорба», «Золерикс»), Памидроновая кислота («Памидронат», «Аредиа», «Помегара») и реже Клодронат («Бонефос»). Бисфосфонаты применяют при повреждениях костей один раз в 3-4 недели. Продолжительность терапии, как правило, составляет не более двух лет. Некоторые гематологические центры применяют бисфосфонаты ежемесячно в течение первого года лечения и один раз в квартал — в течение второго года. Очень редким побочным эффектом бисфосфонатов является асептический (не связанный с инфекцией) остеонекроз челюсти, сопровождающийся повреждением и разрушением костей верхней и/или нижней челюсти. Для снижения риска развития данного осложнения рекомендуется санация полости рта перед введением бисфосфонатов. Также для снижения разрушения костной ткани могут быть использованы препараты с иным, чем у бисфосфанатов, механизмом действия, например Деносуаб — моноклональное антитело, снижающее образование, активацию и продолжительность существования остеокластов. В результате Деносуаб уменьшает костную резорбцию и увеличивает массу и прочность кортикального и трабекулярного слоев кости.

3. Лучевая терапия (радиотерапия) является вариантом локальной терапии на область тела, пораженную миеломными клетками. В основе метода лежит разрушающее действие высокоэнергетического рентгеновского излучения на генетический материал делящихся клеток. Для уменьшения воздействия на здоровые прилегающие ткани рентгеновские лучи направляют в область остеодеструкции или плазмоцитомы с разных сторон (рисунок 12). Радиотерапия проводится в специализированном отделении, где составляют индивидуальный план с подбором дозы лучевой нагрузки и определением точной области облучения.



Рис. 12. Схема проведения лучевой терапии

4. Оперативное лечение иногда необходимо для удаления плазмоцитомы, вызывающей болевой синдром, для профилактики и лечения патологических переломов в местах остеодеструкций, стабилизации костных отломков при переломах. При высоком риске развития или наличии компрессионных переломов тел позвонков необходима консультация хирурга/травматолога/нейрохирурга для определения возможности проведения стабилизации позвоночника. Наиболее часто используется стабилизация костным



Рис. 13. Баллонная кифопластика (слева и в центре) и вертебропластика (справа)

цементом (баллонная кифопластика и вертебропластика) (рисунок 13).

Переломы тел позвонков могут привести к появлению боли и ограничению движений в позвоночнике, развитию нарушения чувствительности кожи и потере контроля над мочеиспусканием и актом дефекации вследствие нарушения иннервации сдавленными корешками спинномозговых нервов. Наличие компрессионных переломов характеризуется снижением высоты тел позвонков и, как следствие, снижением роста больных миеломой.

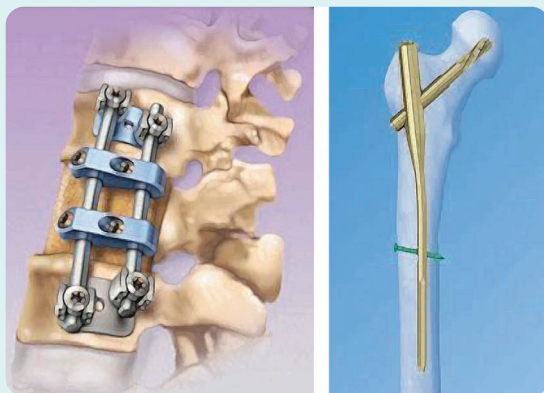
При невозможности введения костного цемента и необходимости стабилизации позвоночника или в случае патологических переломов трубчатых костей выполняется металлоостеосинтез — операция по сопоставлению костных отломков с помощью металлических конструкций (рисунок 14).

Частично справиться с болью помогает соблюдение постельного режима, ношение корсета для грудного и поясничного отделов позвоночника, использование костылей или ходунков.

ВЫСОКИЙ УРОВЕНЬ КАЛЬЦИЯ (ГИПЕРКАЛЬЦИЕМИЯ)

Повреждение костной ткани при миеломе может привести к вымыванию кальция из костей в кровь. Выраженная гиперкальциемия является

Рис. 13. Примеры металлостеосинтеза



жизнеугрожающим состоянием и может проявляться в виде тошноты, жажды, сонливости, спутанности сознания, плохого самочувствия и запоров. У некоторых пациентов гиперкальциемия выявляется случайно при анализе крови и протекает бессимптомно. Проведение инфузионной терапии, введение бисфосфонатов и гормональных препаратов позволяет купировать гиперкальциемию в течение ближайших двух-трех дней.

СЛАБОСТЬ И БЫСТРАЯ УТОМЛЯЕМОСТЬ

Многие люди с миеломой чувствуют усталость и быструю утомляемость при выполнении обычных повседневных задач. Эти симптомы могут быть обусловлены анемией или нежелательными проявлениями лечения. Важно помнить о необходимости своевременного и полноценного отдыха. Ставьте перед собой цели, с которыми вы точно сможете справиться.

АНЕМИЯ

Миеломные плазматические клетки, заполняя костный мозг, могут привести к вытеснению нормальной кроветворной ткани и, как следствие, к снижению выработки эритроцитов, содержащих гемоглобин. Состояние, характеризующееся снижением уровня

гемоглобина меньше 120 г/л у женщин и меньше 130 г/л у мужчин, называется анемией.

Симптомы анемии включают: слабость, быструю утомляемость, бледность кожи и слизистых, одышку при незначительной физической нагрузке, снижение концентрации и памяти, головокружение. Степень выраженности симптомов обычно соответствует степени снижения гемоглобина, однако пациенты по-разному реагируют на снижение гемоглобина. Требуется ли анемия лечения, зависит от уровня гемоглобина, выраженности симптомов анемии и самочувствия больного.

Исследования показали, что у пациентов с онкологическими заболеваниями лечение анемии помогает улучшить общее самочувствие, качество повседневной жизни и переносимость лечения.

Лечение анемии при множественной миеломе включает переливание донорских эритроцитов и/или подкожное введение препаратов Эритропоэтина («Эпрекс», «Эральфон» и др.), стимулирующих выработку собственных эритроцитов в костном мозге.

ИНФЕКЦИИ

Миеломные клетки также могут приводить к снижению количества лейкоцитов и влиять на нормальную выработку «правильных» иммуноглобулинов. Это может быть причиной восприимчивости пациентов к инфекциям. Проведение противомиеломной терапии является причиной развития инфекционных осложнений, что требует назначения профилактической противомикробной (антибактериальной, противовирусной и др.) терапии. Наличие инфекции во время химиотерапии может привести к приостановке лечения, а в межцикловом периоде — к отсрочке начала очередного цикла терапии.

Для профилактики инфекций необходимо соблюдать гигиену, хорошо мыть руки, избегать посещения

публичных мест и поездок на общественном транспорте, не контактировать с заболевшими людьми.

ПОВРЕЖДЕНИЕ ПОЧЕК

Патологический белок и легкие цепи иммуноглобулинов, образующиеся при миеломе, могут блокировать почечные канальцы и нарушать фильтрацию почками токсических веществ из крови. Гиперкальциемия может быть причиной повреждения почек. Лечение миеломы обычно уменьшает количество патологического белка и легких цепей в крови и способствует нормализации функции почек. Иногда повреждения становятся необратимыми, приводящими к развитию почечной недостаточности, сопровождающейся повышением креатинина в крови и снижением количества мочи. При терминальной стадии почечной недостаточности пациенты нуждаются в подключении к аппарату «Искусственная почка» и проведению гемодиализа (внепочечное очищение крови).

ГИПЕРВИСКОЗНЫЙ СИНДРОМ (СИНДРОМ ПОВЫШЕННОЙ ВЯЗКОСТИ КРОВИ)

Очень высокий уровень парапротеина может повысить вязкость крови и привести к головной боли, головокружению, ухудшению зрения, спутанности сознания и кровотечению. При необходимости проводится удаление части патологического белка из крови с помощью процедуры плазмафереза.

ТРОМБООБРАЗОВАНИЕ

Риск развития тромбообразования и тромбозов повышается у больных миеломой, особенно в группе пациентов с патологическими переломами, вынужденным положением их тела в кровати и, в особенности, при использовании иммуномодуляторов (Леналидомид и реже Помалидомид). При наличии рисков развития тромбозов пациентам назначается

профилактическая антиагрегантная или антикоагулянтная терапия для разжижения крови.

ВЛИЯНИЕ НА НЕРВНУЮ СИСТЕМУ (ПЕРИФЕРИЧЕСКАЯ ПОЛИНЕЙРОПАТИЯ)

Множественная миелома и некоторые препараты, используемые для лечения миеломы (Бортезомиб, Винкристин, Леналидомид) могут влиять на проведение нервных импульсов и вызывать периферическую полинейропатию. Пациенты описывают ее как покалывание, онемение, ползание мурашек, жжение или неприятные ощущения в руках или ногах. Также характерно нарушение мелкой моторики, например, трудности при застегивании пуговиц, завязывании шнурков, перемещении мелких предметов. Иногда полинейропатия сопровождается выраженной слабостью в мышцах, нарушением двигательной активности конечностей, парезами, параличами, нейропатической болью. Клинические симптомы могут возникать спонтанно в состоянии покоя или ухудшаться ночью. В случае полинейропатии, вызванной медикаментозной терапией, необходимо скорректировать дозу или кратность применения, или путь введения препарата. В некоторых случаях может потребоваться снижение дозы лекарственного средства, а также временное или полное прекращение лечения такими препаратами. Для купирования полинейропатии используют Габапентин, Amitриптилин, Прегабалин, Тиоктовую кислоту и препараты витаминов группы В.

ОСТЕОНЕКРОЗ ЧЕЛЮСТИ

Перед началом любой противомиеломной терапии необходимо пройти полное стоматологическое обследование. Остеонекроз челюсти является относительно редким осложнением длительной терапии бисфосфонатами, при котором происходит отмирание (некроз) клеток костной ткани челюсти. Примерно

у 2% пациентов, получающих бисфосфонаты, развивается остеонекроз. Это может произойти спонтанно, но зачастую провоцирующим фактором становятся травматические стоматологические процедуры (удаление зубов, имплантация).

В случае установленного диагноза множественной миеломы целесообразно проведение полного стоматологического обследования перед запланированной госпитализацией для проведения противомиеломной терапии и применения бисфосфонатов.

После начала терапии бисфосфонатами рекомендовано:

1. Соблюдать гигиену полости рта, чтобы уменьшить вероятность необходимости в стоматологической помощи.

2. Регулярно посещать стоматолога, чтобы проводить профилактику заболеваний зубов и ротовой полости, а также для своевременного лечения, возникших проблем.

3. Избегать удаления и травматизации зубов, если это возможно.

4. Не выполнять протезирование зубов во время лечения и в случае необходимости использовать съемные зубные протезы.

Восстановительные работы, такие как установка пломб, мостов, коронок, пломбирование каналов корня зуба и наращивание отколотого участка зуба, безопасны при условии бережного и максимально атравматичного выполнения манипуляций.

Для снижения риска развития остеонекроза челюсти возможно уменьшение дозы бисфосфонатов, сокращение длительности их применения или увеличения интервала между введениями.

Любой лекарственный препарат имеет побочные эффекты. Спектр и частота их возникновения обычно описаны в инструкции по применению. Некоторые из них возможно облегчить или купировать соблюдением режима и назначением специфических лекарственных препаратов.

Общие побочные эффекты химиотерапии:

Тошнота и рвота. Лекарства против тошноты и рвоты (антиэметики) предотвращают и проконтролируют тошноту и рвоту. Рекомендуется избегать сильных и резких запахов и регулярно проветривать помещение.

Выпадение волос (аллопеция) часто встречается при некоторых (но не всех) видах химиотерапии и затрагивает волосистую часть головы, а у мужчин дополнительно усы и бороду. Как правило, воздействие на брови, ресницы и волосяной покров тела отсутствует. Рост волос возобновляется после прекращения терапии, однако возможно изменение структуры волос на более жесткий и завивающийся тип. В случае сильного выпадения рекомендуется бритье головы и ношение париков.

Изменения в ротовой полости. В зависимости от типа химиотерапии возможно развитие язв, боли и сухости во рту. Регулярная гигиена полости рта, использование средств для полоскания и лечебных гелей предотвращает или помогает вылечить эти осложнения. При проведении высокодозной химиотерапии (например, с мелфаланом), сохранение чистоты полости рта, использование мягкой зубной щетки, исключение твердой, пряной, соленой, острой и горячей пищи значительно снижают развитие поражений ротовой полости.

Потеря аппетита. Временами пациенты испытывают снижение или полное отсутствие аппетита. Чтобы избежать потерю веса, необходимо принимать пищу небольшими порциями, содержащую преимущественно легко усваиваемые продукты. Если появляется усиленное чувство голода в определенное время суток, при отсутствии аппетита в другие часы, нужно постараться съесть большее количество пищи пока есть ощущение голода. Независимо от количества и вида пищи, обязательно употребление достаточного количества жидкости (не менее 1,5–2 литров в день).

Запор. Некоторые препараты могут вызывать запор. Это очень распространенный симптом, который купируется растительными или лекарственными слабительными, а также использованием микроклизм. Для профилактики запоров обычно соблюдают диету с включением в пищевой рацион продуктов, богатых клетчаткой, а также свеклу, морковь, курагу, чернослив и другие растительные продукты.

Диарея. Существуют несколько препаратов, которые используются в зависимости от причины и выраженности диареи.

Кортикостероиды (стероиды), такие как Дексаметазон и Преднизолон, практически всегда используемые в лечении множественной миеломы, имеют ряд особых побочных эффектов:

- Задержка жидкости (снижение диуреза), вызывающая отеки, особенно характерна для пожилых пациентов с сердечной недостаточностью и малоподвижным образом жизни.
- Повышение уровня сахара в крови (гипергликемия). Очень важно мониторировать и контролировать уровень сахара, особенно у пациентов с нарушением толерантности к глюкозе и пациентов с сахарным диабетом.
- Бессонница.
- Повышение аппетита. Нередко повышение аппетита происходит ночью во время бессонницы.

Необходимо контролировать потребление пищи для предупреждения набора лишнего веса.

- Дискомфорт в желудке, изжога.

При длительном применении кортикостероидов возможно развитие синдрома Иценко-Кушинга (увеличение веса с «лунообразным» лицом), остеопороза, мышечной слабости, чувства постоянной усталости, депрессии и катаракты (рисунок 15).

Депрессия. Некоторые исследования показывают, что до 40% больных онкологическими заболеваниями испытывают депрессию или тревогу. Иногда пациентам может казаться, что они уже не те, кем были раньше.



Рис. 15. Проявления синдрома Иценко-Кушинга

Если депрессия длится много недель без облегчения или достаточно сильно влияет на повседневную жизнь, то пациенту может понадобиться специализированная психологическая помощь. Поговорите о своих чувствах с психологом, проинформируйте вашего врача. Иногда для получения облегчения достаточно просто поговорить о своих переживаниях с родными и близкими. В более тяжелых случаях возможно посещение психотерапевтов и назначение антидепрессантов.

Обращение к врачу целесообразно при наличии пяти или более следующих симптомов, сохраняющихся в течение более чем двух недель:

- Чувство грусти, тревоги, раздражительности, нервозности и/или вины.
- Чувство бесполезности или безнадежности.
- Изменения со стороны сна (сложно уснуть или сон больше обычного).
- Изменения аппетита, беспричинное повышение или снижение веса.
- Потеря интереса к занятиям, которые ранее доставляли удовольствие.
- Беспокойство или заторможенность.
- Постоянные или повторяющиеся головные боли, расстройства пищеварения или хронические боли.
- Трудности с концентрацией внимания, запоминанием или принятием решений.
- Усталость, потеря энергичности.
- Изменение привычного стиля работы или снижение производительности.
- Мысли о самоубийстве. Если они возникают, необходимо незамедлительно обратиться за профессиональной психологической и лекарственной помощью!

Для оценки боли и проведения адекватной обезболивающей терапии пациенту нужно предоставить как можно больше информации о характере, интенсивности и частоте возникновения боли. Для этого был разработан дневник боли. Прежде чем начать его заполнять, скопируйте его. Тогда можно использовать дневник так часто, как это необходимо.

Где болит?

Используйте картинки, чтобы отметить локализацию боли, ее интенсивность и продолжительность.

На что похожа эта боль?

Вы можете использовать различные слова для описания своей боли, такие как: ноющая, легкая, острая, жгучая, интенсивная, колющая, покалывающая, тупая, пульсирующая.

Насколько сильна боль?

Если бы вы измерили свою боль по шкале от 0 до 10, какую цифру вы бы выбрали? (0 означает отсутствие боли, а 10 — самую сильную боль, которую вы когда-либо испытывали или можете себе представить.)



Когда болит?

Болит все время или боль приходит и уходит? Становится лучше или хуже, когда вы сидите на месте? Что происходит, когда вы двигаетесь? Лучше или хуже ночью?

Что-нибудь делает боль меньше или сильнее?

Вы чувствуете себя лучше или хуже, когда стоите, сидите или лежите? Помогает ли грелка или местный холод? Обезболивающие полностью купируют

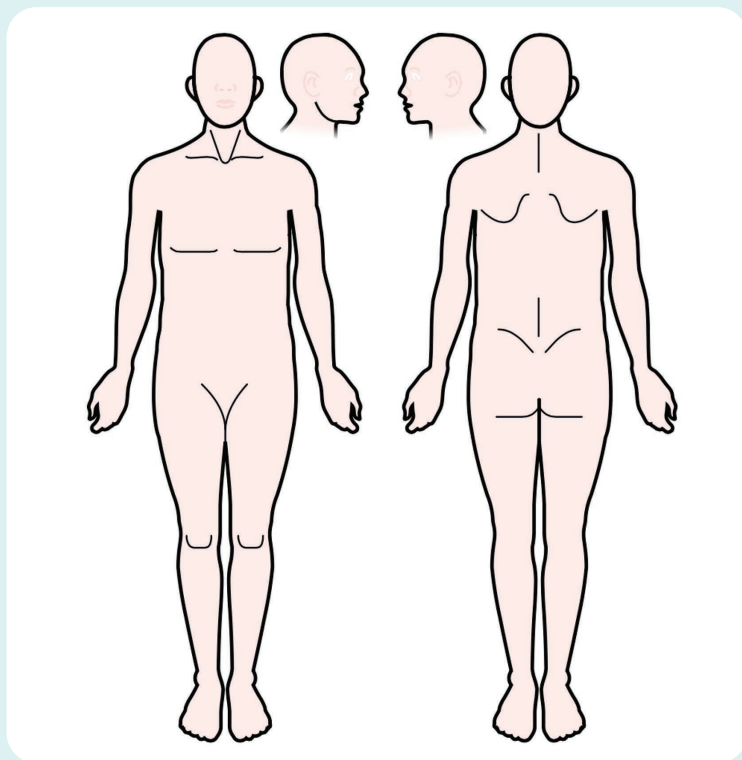
боль или просто уменьшают ее интенсивность, и как долго?

Как боль влияет на вашу повседневную жизнь?

Это мешает повседневной деятельности? Это мешает двигаться, долго сидеть? Боль мешает вам сосредоточиться или влияет на ваш сон?

ВЕДЕНИЕ ДНЕВНИКА БОЛИ

Это может помочь вести учет вашей боли (см. стр. 66–67). Запишите, насколько сильна боль в разное время суток и отметьте всё, что делает боль меньше или сильнее. Информация из дневника может помочь вам поговорить о вашей боли с вашим врачом. Если у вас есть боль в более чем одном месте, вы можете использовать дополнительную копию дневника.



ДАТА

Время	Где болит?	На что похожа боль?	Уровень интенсивности (0 – боль отсутствует, 10 – нестерпимая боль)
01:00			
02:00			
03:00			
04:00			
05:00			
06:00			
07:00			
08:00			
09:00			
10:00			
11:00			
12:00			
13:00			
14:00			
15:00			
16:00			
17:00			
18:00			
19:00			
20:00			
21:00			
22:00			
23:00			
24:00			

НАЗНАЧЕНИЕ И ПОЛУЧЕНИЕ ОБЕЗБОЛИВАЮЩЕЙ ТЕРАПИИ

Некоторым пациентам необходима обезболивающая терапия, назначение и получение лекарственных препаратов для нее производится по медицинским показаниям лечащим врачом. Это должно осуществляться бесплатно, в соответствии с государственными гарантиями получения бесплатной медицинской помощи пациентам с онкологическими заболеваниями. Выписка льготных рецептов может осуществляться как по региональной, так и федеральной льготе.

Всем пациентам с множественной миеломой на всех этапах терапии заболевания, а также после завершения лекарственного лечения рекомендуется комплексная реабилитация. Специальных методов реабилитации при множественной миеломе не существует.

Реабилитация пациентов с множественной миеломой должна носить комплексный характер, охватывая медицинские и социально-психологические аспекты адаптации пациента к нормальной жизни. Объем медицинской реабилитации разрабатывается индивидуально для каждого пациента врачом-реабилитологом при участии врача-гематолога и зависит от течения и проявлений заболевания (нарушения мобильности в связи с патологическими переломами, анемический синдром, болевой синдром, нарушения питания и др.) и проведенных вмешательств (химиотерапия, трансплантация, гемодиализ и др.). Кроме того, программа реабилитации должна учитывать социальные и психологические проблемы пациента и требует кроме медицинской помощи обязательного участия психологов и социальных работников.

Реабилитация при возникновении осложнений в течение заболевания и лечения проводится в рамках соответствующих нозологических форм, например реабилитация после перенесенного инфаркта миокарда, инсульта и т.п.

В период диспансерного наблюдения целесообразно выполнение следующих лабораторных анализов и инструментальных исследований, окончательный объем которых определяется врачом-специалистом (гематологом или онкологом):

1. Развернутый клинический анализ крови.
2. Биохимический анализ крови с обязательным определением: общего белка, альбумина, креатинина, мочевой кислоты, калия, кальция, активности ЛДГ.
3. Общий анализ мочи.
4. Определение количества белка в суточной моче.
5. Определение скорости клубочковой фильтрации.
6. Коагулограмма (протромбин, международное нормализованное отношение, активированное частичное тромбопластиновое время, фибриноген, тромбиновое время, антитромбин III, плазминоген).
7. Комплексное иммунохимическое исследование сыворотки и мочи (каждые три месяца): электрофорез и иммунофиксация белков сыворотки и мочи с определением белка Бенс-Джонса; определение уровня поликлональных иммуноглобулинов (А, G, М); определение свободных легких цепей и их соотношения при миеломе «легких цепей».
8. Пункция костного мозга с подсчетом миелограммы — ежегодно.

Для облегчения самостоятельного понимания изменений основных лабораторных параметров в **таблице 5** представлены некоторые данные, которые помогут вам обсудить полученную из таблицы информацию со своим лечащим врачом.

В любом случае объем необходимых исследований и изменения в приеме лекарственных препаратов должны обсуждаться с вашим лечащим врачом по профилю заболевания.

Таблица 5. Некоторые лабораторные исследования на этапе диспансерного наблюдения больных множественной миеломой

Показатель	Референсы (могут отличаться в различных лабораториях)	Тревога	Предполагаемые действия
Общий белок	64,0-83,0 г/л	Выше 83 г/л	Уточнение количества парапротеина
Альбумин	35-52 г/л	Снижение в динамике, ниже 35 г/л	Состояние печени, количество парапротеина, функция почек - белок в моче
Креатинин в сыворотке крови	44,0-80,0	Выше 80,0	Состояние почек, общий анализ мочи. Снижение дозы нефротоксичных препаратов вплоть до отмены под контролем врача
Скорость клубочковой фильтрации	Более 60,0	Ниже 30,0	Отмена нефротоксичных препаратов под контролем врача
Кальций в сыворотке общий	2,15-2,5 ммоль/л	Выше 2,75 2,5 - 2,75 - проверка ионизированного кальция и альбумина. При низком альбумине общий кальций может быть повышен (без разрушения костей), врач пересчитает на альбумин, уточнит ионизированный кальций, при нормальных цифрах расчетного кальция и ионизированного, искать причину низкого альбумина. Если альбумин ниже 35 г/л, проверяется количество парапротеина и функция почек (белок в моче)	При высоком белке общий кальций может быть повышен, а ионизированный в норме - лечение не назначается, но проверяется количество парапротеина. Назначение КТ: есть ли разрушение костей. Исследование уровня щелочной фосфатазы (при разрушении костей повышается, без повышения АЛТ, АСТ, Гамма-ГТ). При печеночной токсичности одновременно повышаются показатели АЛТ, АСТ, Гамма-ГТ более чем в 2 раза от верхней границы нормы.

Таблица 5 (Продолжение)

Показатель	Референсы (могут отличаться в различных лабораториях)	Тревога	Предполагаемые действия
Кальций в сыворотке ионизированный	1,16-1,32 ммоль/л		Уточняется при повышении общего кальция
Фосфатаза щелочная общая	35-105 Ед/л		Повышается при разрушении костей, при этом не повышаются АЛТ, АСТ, Гамма-ГТ. При печеночной токсичности повышаются АЛТ, АСТ, Гамма-ГТ более чем в 2 раза от верхней границы нормы
АЛТ	0,0-33,0 Ед/л	Повышение более чем в 2 раза от верхней границы нормы	Печеночная токсичность с преобладанием поражения гепатоцитов, с преобладанием воспаления
АСТ	0,0-32,0 Ед/л	Повышение более чем в 2 раза от верхней границы нормы	Печеночная токсичность с преобладанием поражения гепатоцитов, с преобладанием разрушения
Гамма-ГТ	6-42 Ед/л	Повышение более чем в 2 раза от верхней границы нормы	Печеночная токсичность с поражением внутри и внепеченочных протоков (холестаза)

Таблица 5 (Окончание)

Показатель	Референсы (могут отличаться в различных лабораториях)	Тревога	Предполагаемые действия
ЛДГ общая	135-225 Ед/л	Входит в обязательный признак классификации ММ по R-ISS для определения стадии и стратификации риска ММ	Неспецифический опухолевый маркер, отражающий объем опухоли и/или ее биологическую активность
Бета-2-микроглобулин сыворотки		Входит в обязательный признак классификации ММ по R-ISS для определения стадии и стратификации риска ММ	Косвенно отражает объем опухоли и ее биологическую активность и/или повреждение почек
Мочевая кислота	202-416 мкмоль/л	Повышение	Обычно повышается при подагре, но может быть признаком прогрессирования миеломы и/или осложнений проводимого лечения
СРБ (С-реактивный белок)		Более 5 мг/л	Хронические очаги инфекции, обострение, при активации миеломы как вспомогательный критерий

ОБЩИЕ ПОЛОЖЕНИЯ

Решение по диагностике и лечению пациента с множественной миеломой принимается врачом индивидуально, в соответствии с конкретной клинической ситуацией. Рекомендуется вакцинация против гриппа и SARS-CoV-2 пациентов, контактирующих с ним членов семьи и лиц, осуществляющих уход. Тест на COVID-19 больным множественной миеломой проводится рутинно перед началом терапии и каждого цикла как в амбулаторных, так и в стационарных условиях. Степень, при которой проводимая химиотерапия влияет на исход пациентов с COVID-19, остается спорной. Ряд исследований демонстрирует, что пациенты с миеломой и другими гематологическими новообразованиями, получающие лечение на фоне COVID-19, подвергаются высокому риску тяжелых осложнений. Чем интенсивнее терапия, тем больше влияние на клинические исходы. Имеются также данные, свидетельствующие о повышенной восприимчивости пациентов с множественной миеломой и лимфомами к инфекции SARS-CoV-2. При возможности пациентам с миеломой и развившимся вторичным иммунодефицитом необходимо проводить заместительную терапию иммуноглобулином.

ВАКЦИНЫ И ВАКЦИНОПРОФИЛАКТИКА

На сегодняшний день в Российской Федерации зарегистрированы и разрешены к применению пять вакцин: векторные «Гам-Ковид-Вак» (Спутник V) (первая зарегистрированная в мире вакцина) и «Спутник Лайт» (НИЦЭМ им. Н.Ф. Гамалея, Москва), пептидные «ЭпиВакКорона» и «ЭпиВакКорона-Н» (НПО «Вектор»,

г. Новосибирск) и инактивированная КовиВак (ФНЦИРИП им. М.П. Чумакова РАН, Москва). Вакцинопрофилактика является на сегодняшний день единственным способом защиты онкогематологических больных, и в частности пациентов с множественной миеломой, от серьезных осложнений на фоне лечения основного заболевания. В настоящее время в РФ нет опубликованных данных об эффективности вакцин в отношении онкогематологических (в том числе миеломой) больных, но есть четкие рекомендации на уровне экспертов о необходимости проведения вакцинации этой группе пациентов. В основном эксперты опираются на зарубежный опыт, который тоже не столь многочисленный, но свидетельствующий о положительном эффекте вакцинации (даже при недостаточно высокой эффективности обеспечивается хорошая безопасность).

Векторная вакцина «Гам-Ковид-Вак» (более известна под международным названием «Спутник V») представляет собой двухкомпонентную вакцину, разработанную на основе векторной технологии. Временной промежуток между введением двух компонентов составляет 21 день. Максимальный результат с точки зрения эффективности наступает на 41–42 день после введения первого компонента. По имеющимся данным, эффективность этой вакцины составляет более 90%. Вакцина «Спутник Лайт» (торговое наименование) является однокомпонентной вакциной и также разработана на основе векторной технологии. Эффективность этой вакцины, по данным клинических испытаний, составляет около 80% для пациентов в возрасте 18–65 лет. Длительность защиты составляет 4–6 месяцев. В настоящий момент рассматривается возможность вакцинировать «Спутником Лайт» людей молодого возраста. В то же время врачи склоняются к тому, что наиболее эффективно использовать данную вакцину в качестве бустера или при повторной вакцинации, в т. ч. для больных множественной миеломой.

Согласно инструкции по использованию вакцин, методическим рекомендациям МЗ РФ, «Гам-Ковид-Вак» и «Спутник Лайт» **разрешается применять онкологическим больным, в т.ч. с множественной миеломой**, после тщательной оценки врачом соотношения пользы и риска и выбора вакцины для иммунизации, а также периода, когда необходимо вводить вакцину на фоне таргетной, иммуносупрессивной, иммунотерапии контрольных точек иммунитета, в промежутках между этими видами терапий, при подготовке к пересадке стволовых клеток или CAR-T-клеточной терапии.

В настоящее время, согласно инструкции и методическим рекомендациям МЗ РФ по применению препаратов «ЭпиВакКорона» и «ЭпиВакКорона-Н», **их использование у больных с новообразованиями и множественной миеломой запрещено.**

Третьей в РФ зарегистрированной вакциной является «КовиВак» (ФНЦИРИП им. М.П. Чумакова РАН, Москва). Данная вакцина относится к инактивированным, двухкомпонентным вакцинам. Временной промежуток между введениями компонентов составляет 14 дней. Вакцина разработана на технологиях, которым уже более ста лет, и за это время они успели технологически обновиться и доказать свою безопасность, что является ключевым свойством для любого фармацевтического препарата. На сегодняшний день эффективность этой вакцины, по расчетным данным ФНЦИРИП им. М.П. Чумакова РАН, должна составить более 80%. Согласно инструкции по применению «КовиВак» и методическим рекомендациям МЗ РФ, **данная вакцина противопоказана больным с онкологическими и онкогематологическими заболеваниями.**

Необходимо отметить, что в инструкциях ко всем пяти отечественным вакцинам рекомендовано применять их с осторожностью для пациентов с такими хроническими заболеваниями, как заболевания печени и почек, выраженные нарушения нейроэндокринной

системы, тяжелые заболевания системы кровотока, заболевания ЦНС (эпилепсия, инсульт и др.), заболевания сердечно-сосудистой системы (ишемическая болезнь сердца, миокардит, эндокардит, перикардит), заболевания бронхолегочной системы (бронхиальная астма, хроническая обструктивная болезнь легких, фиброзирующие альвеолиты и др.), заболевания желудочно-кишечного тракта (синдром мальабсорбции и т.п.), заболевания иммунной системы (аутоиммунные и аллергические заболевания).

Существует еще один насущный вопрос, который обсуждается в литературе: «Какое количество антител, их спектр необходимы для нейтрализации вируса SARS-CoV-2?». До сегодняшнего момента отсутствуют четко обозначенные критерии количества и типа антител после вакцинации. Это связано с наличием на рынке большого количества тест-систем различного, полуколичественного и количественного отображения результатов, в том числе для выявления антител к разным классам иммуноглобулинов и разным антигенам вируса. Все это вносит определенные сложности в применении тест-систем и использовании их для мониторинга. Именно поэтому, согласно рекомендациям МЗ РФ, бустерная доза вакцин вводится 1 раз в полгода после вакцинирования против SARS-CoV-2 или после перенесенного заболевания Covid-19.

Имеются данные, что вакцинация «Спутником Лайт» лиц, ранее подвергавшихся воздействию вируса, значительно усиливает существующий иммунный ответ. У этих людей титры IgG, специфичные к рецептор-связывающему домену, нейтрализующие антитела в сыворотке крови, повышаются уже на 7-й день после вакцинации. Кроме того, была обнаружена сильная корреляция между специфичными антителами класса IgG к рецептор-связывающему домену S-белка вируса и нейтрализующими антителами в сыворотке, что позволяет рекомендовать проведение

вакцинации, если количество специфических антител класса IgG к рецептор-связывающему домену будет снижаться до порогового уровня — 150-160 ВАУ/мл (*binding antibody unit* — единицы связывающих антител). При использовании некоторых зарубежных тест-систем данные, предложенные для порогового уровня, будут другими — более меньшими.

С учетом того, что все больные множественной миеломой являются иммунокомпроментированными по основному заболеванию и требуют циклического лечения, а предотвратить контакт и своевременно выявить больных с COVID-19 в гематологических стационарах не всегда удастся, риск заражения невакцинированных пациентов возрастает многократно, как и возможные последствия при их лечении. **Выбор вакцины для больных должны определять в местах вакцинации исходя из тщательной оценки — СООТНОШЕНИЕ ПОЛЬЗЫ И РИСКА.**

ДОКОНТАКТНАЯ ПРОФИЛАКТИКА НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ

У лиц, имеющих противопоказания к вакцинации против COVID-19, для доконтактной профилактики COVID-19 может использоваться комбинированное моноклональное антитело длительного действия (тиксагевимаб + цилгавимаб). Препарат представлен двумя рекомбинантными человеческими моноклональными антителами IgG1K. Тиксагевимаб и цилгавимаб блокируют взаимодействие шиповидного белка SARS-CoV-2 с рецептором ангиотензинпревращающего фермента 2 (ACE2) человека. Препарат одобрен FDA для экстренного применения в США для доконтактной профилактики коронавирусной инфекции 2019 г. (COVID-19) у взрослых и детей (от 12-ти лет и старше с массой тела не менее 40 кг). Доза препарата для взрослых и детей составляет 150 мг для тиксагевимаба и 150 мг для цилгавимаба, которые необходимо вводить в виде двух отдельных последовательных

внутримышечных инъекций (в/м). Препарат не зарегистрирован в Российской Федерации, в связи с чем его назначение возможно только при наличии решения врачебной комиссии и разрешения на временное обращение (постановление Правительства Российской Федерации от 3 апреля 2020 г. № 441).

При лечении множественной миеломы в период пандемии новой коронавирусной инфекции (COVID-19) возможны различные клинические ситуации. Они рассмотрены далее, и действия врачей при них могут быть различными.

1-Я ЛИНИЯ ПРОТИВОМИЕЛОМНОЙ ТЕРАПИИ (ИНДУКЦИОННОЕ ЛЕЧЕНИЕ)

Сохраняется существующий подход к терапии впервые выявленной симптоматической множественной миеломы, регламентированный действующей версией национальных клинических рекомендаций. Однако в условиях распространения новой коронавирусной инфекции целесообразно:

- шире использовать возможности пероральных схем терапии;
- модифицировать режим введения «Бортезомиба» — допустимо выполнять 1 раз в неделю подкожно с увеличением продолжительности цикла с 21 до 28 дней;
- продлевать индукционную терапию до 6–12 циклов;
- если пациент является кандидатом на ауто-ТГСК и подготовлен к мобилизации гемопоэтических стволовых клеток, сбор и криоконсервирование клеток могут быть выполнены после 4–6 циклов. Решение о высокодозной химиотерапии и ауто-ТГСК принимаются на основе комплекса факторов: при высоком цитогенетическом риске, III стадии по (R) ISS, высокой активности ЛДГ; ауто-ТГСК рекомендована в первой линии терапии, пациентам стандартного цитогенетического

риска без других неблагоприятных факторов возможно отложить выполнение ауто-ТГСК;

■ для снижения числа посещений клиник шире использовать возможности локальных лабораторий и телемедицинских консультаций.

ПОДДЕРЖИВАЮЩАЯ ТЕРАПИЯ

Не рекомендуется прекращение поддерживающей терапии. Пациентам может быть предоставлен расширенный доступ к «Леналидомиду» (до 3-х месяцев) с применением телемедицинских консультаций и взятием анализов крови на дому по мере необходимости.

ТРАНСПЛАНТАЦИЯ КОСТНОГО МОЗГА И ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК

Если пациентам с множественной миеломой по каким-то причинам отложена трансплантация, то необходимо рассмотреть продолжение индукционной терапии. Пациенты, находящиеся в процессе сбора гемопоэтических стволовых клеток, при отсутствии проблем с ресурсами и возможностями переходят к трансплантации стволовых клеток, особенно при ММ высокого риска. Перед трансплантацией стволовых клеток крови больные должны быть обследованы на наличие SARS-CoV-2.

У пациентов — кандидатов для ауто-ТГСК или алло-ТГСК — учитывается риск неблагоприятных последствий в связи с изменением плана лечения и сроков проведения трансплантации. Решение о трансплантации необходимо принимать на индивидуальной основе, совместно с центром, где планируется проведение ТГСК, с учетом особенностей течения заболевания, ситуации в трансплантационном центре и эпидемиологической обстановки.

ТЕРАПИЯ РЕЦИДИВОВ И РЕФРАКТЕРНЫХ ФОРМ МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМЫ

Выбор терапии рецидивирующей/рефрактерной миеломы следует принимать индивидуально, учитывая

возраст пациента, данные генетических FISH-исследований, характер рецидива (биохимический, индолентный или агрессивный), риск инфекционных осложнений, особенности ранее проведенной терапии и проявления токсичности, общее состояние пациента, сопутствующие заболевания. При использовании парентеральных ингибиторов протеасом («Бортезомиб», «Карфилзомиб») целесообразно вводить их 1 раз в неделю. При применении моноклональных антител («Даратумумаб», «Изатуксимаб», «Элотузумаб») рекомендуется ранний перевод на схему — 1 раз в 4 недели. Приоритетным считается использование пероральных ингибиторов протеасом («Иксазомиб») и иммуномодуляторов («Леналидомид», «Помалидомид») с выдачей пациенту препарата на 2–3 месяца лечения.

СОПРОВОДИТЕЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ

При наличии частых инфекционных осложнений на фоне гипогаммаглобулинемии рекомендуется заместительная терапия внутривенными или подкожными иммуноглобулинами одновременно с проведением этиотропной противомикробной терапии. Всем пациентам рекомендуется проводить остеомодифицирующую терапию. При назначении золедроновой кислоты следует перейти на режим введения — 1 раз в 3 месяца, вместо ежемесячных инъекций. При использовании «Деносумаба» терапия должна быть продолжена в режиме введения препарата — 1 раз в месяц.

ВАКЦИНАЦИЯ

Всем пациентам с симптоматической ММ, а также моноклональной гаммапатией неуточненного значения или тлеющей множественной миеломой рекомендована вакцинация против SARS-CoV-2 или ее (инфекции) доконтактная профилактика.

БЕСПЛАТНАЯ МЕДИЦИНСКАЯ ПОМОЩЬ

В Российской Федерации пациенты с онкологическими заболеваниями имеют право на получение всей медицинской помощи бесплатно. Это касается и диагностики, и лечения, и назначения препаратов. Пациенты с множественной миеломой бесплатно получают препараты по программам «Высокозатратных нозологий», федеральных и региональных льгот.

При подозрении на заболевание пациент должен обратиться в поликлинику по месту жительства к терапевту, который выдаст направление к врачу-гематологу (врачу-онкологу) для уточнения диагноза. Врач-гематолог или врач-онколог консультирует пациента, проводит уточняющую диагностику и назначает ему лечение. Если невозможно ограничиться оказанием медицинской помощи амбулаторно, то пациент направляется в стационар, где также проводится дополнительная диагностика, а затем и лечение заболевания. При необходимости пациента направляют на консультацию для решения вопроса о трансплантации костного мозга.

Медицинская помощь организуется и оказывается на основе клинических рекомендаций, с учетом стандартов медицинской помощи.

Если пациенту предлагают заплатить за диагностику или лекарства, нужно обратиться в страховую компанию, выдавшую полис обязательного медицинского страхования (ОМС) или позвонить в территориальный фонд ОМС (ТФОМС) региона.

Назначение и применение лекарственных препаратов, не входящих в соответствующий стандарт медицинской помощи и клинические рекомендации, допускается в случае наличия медицинских показаний

(индивидуальной непереносимости, по жизненным показаниям) на основании решения врачебной комиссии учреждения, в котором лечится и/или наблюдается пациент.

Если исследование назначено пациенту врачом, то врач должен выдать письменное направление в ту медицинскую организацию, где это исследование проведут бесплатно по полису ОМС. Если в регионе не проводится указанная в стандарте диагностика (например, ПЭТ-КТ), то врач выдает направление пациенту для проведения исследования в медицинской организации за пределами региона. Решение о проведении исследования, которое необходимо назначить пациенту, принимает врач на основании показаний, а не пациент.

Сроки оказания и ожидания медицинской помощи, включая проведение диагностических исследований, планового приема врача и узких специалистов, указаны в территориальной программе государственных гарантий оказания гражданам бесплатной медицинской помощи; пациента обязаны с ними ознакомить в любой медицинской организации по его требованию.

При возникновении вопросов, связанных с оказанием бесплатной медицинской помощи, сроками ожидания диагностических исследований и по другим вопросам, следует обращаться в свою страховую компанию или в ТФОМС, Росздравнадзор и пациентские организации для получения консультации.

ПРОГРАММА ВЫСОКОЗАТРАТНЫХ НОЗОЛОГИЙ

Это программа льготного обеспечения в амбулаторных условиях централизованнокупаемыми за счет средств федерального бюджета лекарствами для лечения больных злокачественными новообразованиями лимфоидной, кроветворной и родственных им тканей, гемофилией, муковисцидозом, гипофизарным

нанизмом, болезнью Гоше, рассеянным склерозом, а также после трансплантации органов и (или) тканей.

Получение лекарств по программе происходит после постановки пациенту соответствующего диагноза, назначения диспансерного наблюдения, включения больного в Федеральный регистр граждан, имеющих право на бесплатное обеспечение лекарственными препаратами.

Диспансерное наблюдение назначается в течение **3-х рабочих дней** с даты установления диагноза онкологического заболевания и получения информированного добровольного согласия на медицинское вмешательство.

Одновременно с постановкой на диспансерный учет осуществляется внесение данных пациента в Федеральный регистр граждан, имеющих право на бесплатное обеспечение лекарственными препаратами в срок, **не превышающий 3-х рабочих дней со дня обращения пациента** с установленным диагнозом в медицинскую организацию по месту жительства или месту пребывания (в случае если срок пребывания превышает 6 месяцев).

Назначение и отпуск пациенту или его законному представителю лекарственных препаратов, обеспечение которыми осуществляется по Программе «Высокозатратных нозологий» (ВЗН), осуществляется в срок, **не превышающий 20 рабочих дней со дня включения пациента в Федеральный регистр.**

ВАЖНО! Для получения препаратов по перечню ВЗН отсутствует обязательное требование наличия инвалидности. Требование оформления инвалидности для получения препаратов по этому перечню неправомерно.

Для пациента важно вовремя выявить заболевание, регулярно наблюдаться у врачей и выполнять все рекомендации по режиму лечения.

Льготные категории граждан, имеющие право на бесплатное получение лекарственных препаратов при амбулаторном лечении

Имеется две категории льготников:

Первая — федеральные льготники. К ним относятся:

1) лица, которые обеспечиваются лекарствами на основании Федерального закона от 17.07.1999 г. №178-ФЗ «О государственной социальной помощи», **не отказавшиеся от социального пакета на получение лекарственных препаратов;**

2) лица, получающие лекарственные препараты по программе «Высокозатратных нозологий», в соответствии с Распоряжением Правительства РФ от 12 октября 2019 г. №2406-р.

Вторая — региональные льготники. Это — лица, страдающие гематологическими заболеваниями, онкозаболеваниями, но не имеющие статуса инвалида.

Оформление инвалидности при онкологических заболеваниях

Для получения статуса «инвалид» онкобольному необходимо пройти медико-социальную экспертизу в соответствующем бюро медико-социальной экспертизы (МСЭ). Специалисты бюро МСЭ оценивают состояние организма на основании медицинских документов и перспективы реабилитации обратившегося. На основании этих данных принимается решение о признании или отказе в инвалидности.

Индивидуальная программа реабилитации или абилитации инвалида

Разрабатывается при проведении медико-социальной экспертизы гражданина исходя из комплексной оценки ограничений жизнедеятельности, вызванных стойким расстройством функций организма, реабилитационного потенциала на основе анализа его

клинико-функциональных, социально-бытовых, профессионально-трудовых и психологических данных, и утверждается руководителем бюро (главного бюро, Федерального бюро) или уполномоченным им должностным лицом.

Содержит реабилитационные или абилитационные мероприятия, технические средства реабилитации и услуги, предоставляемые инвалиду бесплатно в соответствии с федеральным перечнем реабилитационных мероприятий, технических средств реабилитации и услуг.

Индивидуальную программу реабилитации или абилитации инвалида вы можете получить через сайт Федерального реестра инвалидов после регистрации в личном кабинете.

Поговорим о том, что мешает врачу и пациенту слышать друг друга. Как можно стать со своим врачом одной сплоченной командой в совместной борьбе за каждый день жизни.

ЧТО ТАКОЕ ТЕРАПЕВТИЧЕСКОЕ СОТРУДНИЧЕСТВО? ЗАЧЕМ ОНО НУЖНО?

Терапевтическое сотрудничество — это совместное продвижение врача и пациента к общей цели: максимально возможному качеству и продолжительности жизни. Врач ставит диагноз, назначает лечение, контролирует результат, а пациент честно и открыто отвечает на вопросы врача, задает волнующие его вопросы и сам готов слышать ответы, соблюдать все рекомендации врача по режиму лечения и образу жизни. Оба доверяют друг другу и стараются сделать часть своей «работы» как можно лучше.

ПОЧЕМУ НЕ ВСЕГДА ПОЛУЧАЕТСЯ? ЧТО МЕШАЕТ?

Мешают «ловушки болезни»: эмоции и физические причины болевого поведения. Понимание и принятие реального положения дел — постепенный процесс, в течение которого каждый человек переживает нормальный спектр естественных чувств. Пять этапов этого процесса были настолько точно описаны в 1969 году американским психиатром Элизабет Кюблер-Росс, что весь мир пользуется этими положениями и поныне.

Когда человек впервые слышит от врача: «У меня для вас плохие новости — диагноз подтвердился», это естественно вызывает **шок**, который может длиться от нескольких минут до 1-2 часов. При этом иногда трудно вспомнить, что происходило вокруг в это

время. Если вы читаете эти строки, то шок вы уже пережили.

На смену шоку приходит **отрицание** — психологическая защита от нежелательной информации. Кажется, что все происходит не с нами, в «дурном сне», доктор ошибся или перепутал анализы, или обращается к кому-то другому. На каждое слово само собой находит логичное опровержение. И сначала, при первых признаках болезни, оно даже подкрепляется незначительным пока нарушением самочувствия. Некоторые пациенты «видят ситуацию со стороны», как будто смотрят фильм. Иногда даже стараются успокоить и подбодрить родных и врача, искренне считая, что те преувеличивают. Опасность этого этапа — невнимательность к рекомендациям, отказ или откладывание начала приема препаратов. В итоге — потеря драгоценного времени на ранних стадиях болезни, когда лечение максимально эффективно.

Со временем психика невольно начинает допускать возможность заболевания, появляется тревога, определяющая второй этап, — **гнев**, проявляющийся агрессивным поведением. Злость на собственное бессилие и обостренное чувство несправедливости оборачивается ссорами и обвинениями всех и вся, включая врачей. Оптимизм и даже просто ровное настроение окружающих раздражает, хочется спорить и упрямо делать все наоборот. Риск отказа от лечения и потери драгоценного времени увеличивается.

Третий этап — **торг**, в основе которого лежит страх. На этом этапе пациент ставит самому себе условия и ищет несуществующие альтернативы. «Обещаю, я никогда не выкурю ни одной сигареты и буду всю жизнь вести здоровый образ жизни, пусть только это будет ошибкой!» или: «Вот сделаю пожертвование и исцелюсь!», или так: «Не пожалею денег на чудо-лекарство; пишут же: всех спасает, и меня спасет, а то какую-то жуткую химию назначили». Так думает

пациент и старается найти «лучшего платного специалиста» в надежде на ошибку диагноза и/или волшебное снадобье. Часто именно в этот период времени больные становятся жертвами шарлатанов, когда, торгуясь с самим собой, выкладывают немислимые средства на безобидные и бесполезные БАДы. И снова теряют драгоценное время, потому что чем больше проходит времени от начала правильного лечения, тем меньше шансов на длительную ремиссию.

Когда очевидно, что ничего не помогает и болезнь прогрессирует, пациент впадает в отчаянье, уныние и безразличие. Наступает четвертая стадия — **депрессия**. В голове прочно закрепляется мысль о бесполезности лечения, неизбежности скорого конца. Силы, потраченные на предыдущих этапах, истощаются, а на физическом уровне с прогрессированием заболевания присоединяются симптомы интоксикации и/или боли. В период депрессии легко перепутать дни и время суток, пропустить час приема препаратов, отказать или забыть о минимальных процедурах ухода за собой, питании. Общение становится ненужным, привычные радости блекнут, не хочется выходить из дома и даже вставать с кровати. Возможности лечения и способности врача часто обесцениваются, и пациент может решить прекратить терапию.

Пятый этап — **принятие** — наступает, когда пациент полностью осознает и смиряется со своим диагнозом. Принимая естественность конечности жизни, он получает возможность радоваться каждому прожитому дню и заниматься тем, что ему под силу и что нравится. Пережившие состояние принятия пациенты описывают его как облегчение, успокоение, освобождение от страха, переоценку жизненных ценностей, осознание истинных приоритетов, собственное право заниматься только тем, что важно. Взаимопонимание с врачом и готовность лечиться на этапе принятия, как правило, возрастает, несмотря на то, что лечение

на этом этапе больше облегчает тягостные симптомы, но не гарантирует выздоровление.

Конечно, доктора, работающие с пациентами с онкологическими заболеваниями крови, знают, как обходить «ловушки болезни», и во время каждого визита больного подкрепляют его приверженность к лечению. Чем раньше начата терапия, тем больше шансов на длительную ремиссию.

НА ЧТО ЕЩЕ НУЖНО ОБРАТИТЬ ВНИМАНИЕ

По мнению врачей, важно готовиться к визиту к врачу: завести дневник и наблюдать за своим самочувствием, записывать вопросы к врачу и выбирать самые важные из них, читать о своем заболевании в надежных источниках, очно или онлайн посещать группы поддержки и сообщества, школы пациентов с таким же заболеванием. Перед приемом к врачу нужно привести себя в порядок, подготовить необходимые документы, постараться быть вежливым и благодарным во время приема.

Обратить внимание нужно на **заботу о своем самочувствии**. Если вы чувствуете боль или другие тягостные симптомы, обязательно перед приемом примите соответствующее лекарство и скажите об этом прямо: «Уважаемый доктор, у меня сегодня очень болит...» или «Я себя сегодня плохо чувствую...». Если же дело в неважном настроении, постарайтесь за час-два до приема заняться чем-то для вас посильным и приятным. Это может быть — прогулка, вязание, вышивание, прослушивание любимых мелодий, прием душа или ароматической ванны, физическая активность, просмотр любимой комедии и т.п. Полезным будет раскрашивание антистресс раскрасок и мандал, лепка и другие виды арт-терапии.

Итак, перечислим коротко приемы, облегчающие терапевтическое сотрудничество:

1. Доверие к своему врачу, его профессионализму. Необходимо помнить, что врач-специалист использует опыт целого сообщества коллег, изложенного в протоколах лечения.

2. Понимание своей ответственности за лечение. Умение распознавать и впоследствии избегать (насколько это возможно) эмоциональных «ловушек болезни», тщательно соблюдая назначения врача.

3. Ведение дневника самочувствия, подготовка к приему у врача (внешний вид, документы, 1-2 самых важных вопроса, настроение).

4. Изучение информации о своем заболевании, использование проверенных источников информации (о них стоит спросить своего врача!), посещение школ пациентов.

5. Обращение за поддержкой к пациентам с таким же диагнозом, посещение групп поддержки, общение в социальных сетях, помощь другим.

Общероссийская общественная организация инвалидов «Всероссийское общество онкогематологии «Содействие» (ВООГ «Содействие») создана по инициативе пациентов, членов их семей и экспертов для решения вопросов, связанных с получением качественной медицинской помощи пациентами с онкологическими и онкогематологическими заболеваниями. На сегодняшний день ВООГ «Содействие» имеет региональные отделения в 68-ми субъектах РФ.

Основная цель организации — помощь пациентам с онкологическими заболеваниями крови реализовать свое конституционное право на лечение и современную диагностику.

Опыт взаимодействия с органами власти, медицинским сообществом позволяет эффективно и, по возможности, в кратчайшие сроки реализовать права пациентов на получение необходимой медицинской помощи.

ВООГ «Содействие» проводит активную работу по информированию пациентов и широкой общественности об онкологических и онкогематологических заболеваниях, особенностях лечения, способах преодоления трудностей в повседневной жизни.

Вовремя сделанная диагностика, назначенное лечение, наличие достоверной информации о заболевании — залог успешного лечения.

Мы рядом!

Если у вас есть вопросы по заболеванию, сложности в получении медицинской помощи, обращайтесь в наши представительства в регионах.

Подробная информация и контакты ВООГ «Содействие» доступны на сайте <http://sodeystvie-cml.ru>, а также в группах в социальных сетях.

ЛИТЕРАТУРА

При разработке брошюры была использована отечественная и зарубежная медицинская литература, а также материалы пациентских организаций, специализирующихся на помощи больным с множественной миеломой и другими онкогематологическими заболеваниями:

1. Традиционные и новые подходы к диагностике, прогнозу и лечению множественной миеломы. Методические рекомендации. ФГБУ «Российский НИИ гематологии и трансфузиологии». <http://www.bloodscience.ru>
2. Множественная миелома. Руководство для врачей. Бессмельцев С. С., Абдулкадыров К. М. ФГБУ «Российский НИИ гематологии и трансфузиологии». <http://www.bloodscience.ru>
3. Материалы школы для пациентов с множественной миеломой. Что необходимо знать пациенту о диагностике и лечении множественной миеломы. ФГБУ «Российский НИИ гематологии и трансфузиологии». <http://www.bloodscience.ru>
4. Множественная миелома в практике терапевта. Учебное пособие СЗГМУ им. И. И. Мечникова. <https://www.szgmu.ru>
5. ASCO answers. Multiple myeloma. AMERICAN SOCIETY OF CLINICAL ONCOLOGY. <https://www.asco.org>, <https://www.cancer.net>, <https://www.conquer.org>
6. NCCS resource booklet. Living with multiple myeloma. National Coalition for Cancer Survivorship. <https://www.canceradvocacy.org>
7. Tests and investigations for multiple myeloma. A guide for patients and caregivers. Developed by the Myeloma Special Practice Network (M-SPN) of

- the Hematology Society of Australia and New Zealand (HSANZ) Nurses Group. <https://myeloma.org.au>
8. A practical guide to understanding cancer. Understanding myeloma. Macmillan Cancer Support. <https://www.macmillan.org.uk>
 9. What is multiple myeloma? Let us explain it to you. European society for medical oncology. <https://www.esmo.org>
 10. Multiple myeloma patient handbook. Myeloma Canada. www.myeloma.ca
 11. Multiple myeloma, disease overview. Multiple myeloma Research Foundation. <https://themmrf.org>
 12. Multiple myeloma. Patient education manual. Leukemia/bone marrow transplant program of British Columbia. <http://www.leukemiabmtprogram.org/>
 13. Multiple myeloma. NCCN guidelines for patients. National comprehensive cancer network. <https://www.nccn.org/patients>
 14. Multiple myeloma. Cancer of the Bone Marrow. Patient handbook. International myeloma foundation. <https://www.myeloma.org>
 15. Клинические рекомендации — Множественная миелома 2020. Ассоциация онкологов России, Национальное гематологическое общество, Российское профессиональное общество онкогематологов. (утв. Минздравом России). https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/144_1
 16. Временные методические рекомендации: «Порядок проведения вакцинации взрослого населения против COVID-19» / Письмо МЗ РФ от 29 июня 2021 г. № 30-4/И/2-9825.
 17. Ведение пациентов онкогематологического профиля в период пандемии COVID-19 / Под ред. академика РАН И.В. Поддубной. — М.: Изд-во «Экон-Информ», 2022. — 140 с. ISBN 978-5-907427-70-9

18. Постановление Правительства РФ от 20.02.2006 № 95 (ред. от 26.11.2020) «О порядке и условиях признания лица инвалидом».
19. Приказ Министерства труда и социальной защиты Российской Федерации от 29 января 2014 г. № 59н. «Об утверждении Административного регламента по предоставлению государственной услуги по проведению медико-социальной экспертизы».
20. Приказ Министерства труда социальной защиты Российской Федерации от 13 июня 2017 г. № 486н «Об утверждении Порядка разработки и реализации индивидуальной программы реабилитации или абилитации инвалида, индивидуальной программы реабилитации или абилитации ребенка-инвалида, выдаваемых федеральными государственными учреждениями медико-социальной экспертизы, и их форм».

ПОСЛЕСЛОВИЕ

В мире инновационных технологий и медицинских открытий представление о причинах и механизмах развития онкогематологических заболеваний претерпевает изменения, достигая исследований на уровне клеточных и молекулярных взаимодействий. Обновляются подходы к объему при диагностике заболевания, определению факторов прогноза, программам противомиеломной терапии и оценке эффективности проводимого лечения. Появляются новые методы ранней диагностики и более эффективного лечения данного заболевания. Узнавайте новые сведения о своей болезни или заболевании близкого вам человека. Используйте проверенные источники отечественной и зарубежной литературы, а также информацию от лечащего врача. Избегайте получение информации на сомнительных сайтах и форумах безграничного интернет-пространства. Придерживайтесь общих и индивидуальных рекомендаций и не бойтесь задавать самые разные вопросы, так как взаимодействие и доверие между пациентом и врачом остается важным аспектом лечебного процесса.

Важно привлекать к процессу родственников, чтобы пациент не чувствовал себя одиноким, а родственники владели достоверной информацией по лечению.

Мы искренне надеемся, что имеющаяся на сегодняшний день информация о множественной миеломе, изложенная в данной брошюре, доступна, понятна и полезна.

**Берегите свое здоровье
и боритесь за его сохранение!**