



Прибежище для всех, кого коснулась миелома

# Медицинская информация Множественная миелома



«Управляйте миеломой сами – не позволяйте ей управлять вами»

**Паула Азулаи**, одна из основательниц АМЕН



**Свяжитесь с нами:**

веб-сайт: [www.amen.org.il](http://www.amen.org.il)

Горячая линия: 052-2262326

Эл. почта: [info@amen.org.il](mailto:info@amen.org.il)

Множественная миелома – Ассоциация **АМЕН**

 Закрытая группа: Жизнь с миеломой а/я 377 Кираон, Кирьят Оно 5510301

## Дорогие друзья!

Миелома стала фактом вашей жизни или жизни кого-то из ваших близких. Можно себе представить, как много вопросов тревожит вас, как вы полны опасений, как напряженно ищете нужную информацию. Так вот - вы обратились по адресу.

Ассоциация АМЕН была основана больными миеломой и членами их семей – чтобы быть вместе, получать нужные знания, сообща способствовать продвижению исследований, разработок лекарств и методов лечения, улучшать качество нашей жизни несмотря на миелому и найти излечение от этой болезни.

Ассоциация действует с 2005 года. Эта мощная организация самым непосредственным образом влияет на разработку методов лечения миеломы и на улучшение качества жизни тех, кто борется с этим недугом. АМЕН служит прибежищем и опорой для всех, чьей жизни коснулась миелома.

Один из аспектов деятельности организации - предоставлять соответствующую информацию для всех, кто столкнулся с этим заболеванием.

Брошюра, которую вы держите сейчас в руках, представляет собой подробное руководство, призванное помочь глубже разобраться с понятием миеломы: стадии заболевания, его воздействие на организм, варианты лечения и сопряженные с ними побочные эффекты, комплекс исследований, которые следует проходить пациентам, и др.

Брошюра пригодится вам на всех этапах лечения. К ней всегда можно вернуться, просмотреть заново, вспомнить или узнать что-то новое и нужное. Брошюра подходит и для больных «со стажем», и для тех, кому только поставлен диагноз, и, конечно же, для членов их семей. В ней всегда найдется полезная информация на темы, которые занимают вас в каждый конкретный момент противостояния недугу.

Обратите внимание: приведенная в брошюре информация актуальна на момент сдачи материала в печать. Поразительные успехи исследований и разработок в сфере терапии миеломы приводят к тому, что в лечении и ведении больных миеломой, постоянно происходят значительные изменения. Самую актуальную текущую информацию вы всегда можете найти **на сайте [www.amen.org.il](http://www.amen.org.il)**.

Там же вы можете почерпнуть информацию о нашей деятельности, найти последние новости по теме миеломы, узнать об эксклюзивных льготах для членов ассоциации, прочитать личные истории людей, оказавшихся в такой же ситуации, что и вы, статьи о качестве жизни, о здоровье и о многом другом.

Мы призываем вас принять активное участие в мероприятиях АМЕН. Сведения о них тоже публикуются на нашем сайте. Объединившись, мы можем жить лучше и эффективнее бороться с миеломой.

Доброго вам здоровья!

Искренне ваши,

**персонал АМЕН**

## Благодарность

### Д-ру Юлии Ваксман,

Координатору по теме множественной миеломы гематологического отделения онкоцентра Давидов, входящего в состав МЦ им. Рабина, медицинскому консультанту ассоциации АМЕН и члену израильской группы специалистов по миеломе, за редактирование этого издания, а также за регулярное обновление информации и ее доступное изложение на веб-сайте и в брошюрах АМЕН.

### Врачам – членам Ассоциации гематологов и израильской группы специалистов по миеломе.

Благодарим вас за постоянную помощь в обеспечении доступности информации для сообщества коллег.

Изложенную в данной брошюре информацию не следует рассматривать как рекомендацию или консультирование, тем более – как замену консультации лечащего врача. Речь идет лишь об информации общего характера, которая поможет сориентироваться в медицинской терминологии и в различных методах лечения.

Мы делаем все, чтобы информация была точной, и заранее просим прощения за допущенные ошибки и пропуски, если таковые имеют место. Будем благодарны за любые замечания, будь то указание на ошибку или на неясную формулировку – это поможет нам улучшить материал.

Выпуск – январь 2024 г.



## Оглавление

ЧТО ТАКОЕ МНОЖЕСТВЕННАЯ МИЕЛОМА?	6
КОГДА НУЖНО НАЧИНАТЬ ЛЕЧЕНИЕ	10
ДИАГНОСТИКА ЗАБОЛЕВАНИЯ И ДАЛЬНЕЙШЕЕ НАБЛЮДЕНИЕ	14
ЛЕЧЕНИЕ МИЕЛОМЫ	18
ЛЕЧЕНИЕ С ПРИМЕНЕНИЕМ АУТОЛОГИЧНОЙ ТРАНСПЛАНТАЦИИ	19
ПРЕПАРАТЫ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ МИЕЛОМЫ	25
ЛЕЧЕНИЕ ПОБОЧНЫХ ЭФФЕКТОВ И ОСЛОЖНЕНИЙ	32
КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ	37

## ЧТО ТАКОЕ МНОЖЕСТВЕННАЯ МИЕЛОМА?

### ОБЩИЕ СВЕДЕНИЯ

Множественная миелома – это рак клеток плазмы, которые являются частью иммунной системы организма и находятся в костном мозге.

Заболевание относится к группе опухолевых гематологических болезней; лечат его в онкогематологических отделениях медицинских центров.

В недалеком прошлом миелому относили к орфанным заболеваниям – соответственно, ее практически не исследовали, и линий терапии было очень мало. Колоссальный прогресс в клинических исследованиях, увеличение ассортимента лекарств и методов лечения привели к неуклонному улучшению ситуации, вплоть до того, что миелому начали рассматривать как хроническое заболевание. В большинстве случаев есть возможность эффективно лечить заболевание и добиться продолжительной ремиссии. При рецидивах ее можно лечить снова, чтобы восстановить контроль над заболеванием.

Кроме того, достижения науки и технологии позволяют нам продвигаться к индивидуально подбираемой терапии, точность воздействия которой постепенно повышается.

**Благодаря ассортименту существующих лекарств для лечения миеломы продолжительность жизни больных неуклонно повышается.**

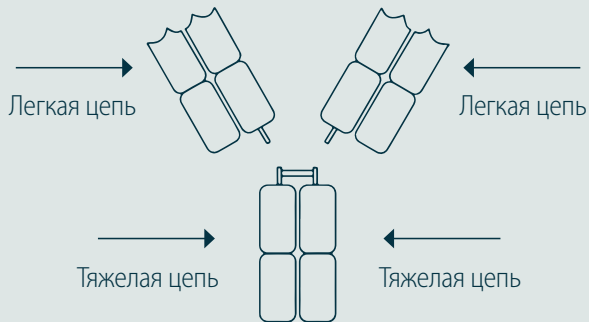
### КАК РАЗВИВАЕТСЯ МИЕЛОМА

В норме клетки плазмы (плазматические, или плазменные клетки, плазмоциты) производят белки (антитела) разных типов. Эти белки выделяются в кровь и составляют часть иммунной системы.

При миеломе отдельная плазматическая клетка претерпевает изменение, в результате которого она начинает бесконтрольно размножаться в костном мозге. Эти клетки и становятся клетками миеломы (т.е. злокачественными). В большинстве случаев злокачественные плазмоциты продолжают синтезировать белок (антитело) – тот же, который вырабатывался той самой единичной клеткой плазмы (клеткой-предшественницей), из которой развились миеломные клетки; поэтому все миеломные клетки у каждого данного больного производят одно и то же антитело. Это антитело называется **моноклональным антителом**, или **моноклональным белком**.

Структура целого антитела представляет собой две «тяжелые» и две «легкие» цепи. Тяжелые цепи могут быть

Структура молекулы антитела



Легкая цепь      Тяжелая цепь

**Что представляет собой костный мозг? Что такое клетка плазмы?**

Костный мозг – это ткань, содержащаяся в губчатом веществе костей, в которой образуются все клетки, входящие в состав крови. Костный мозг можно назвать «фабрикой» всех компонентов крови: эритроцитов, лейкоцитов и тромбоцитов (отвечающих за свертываемость крови).

К одной из групп лейкоцитов относятся лимфоциты. Некоторые лимфоциты (тип В) продолжают созревать, пока не станут **плазматическими клетками**.

разных видов. Обычно это цепь IgG (иммуноглобулин G). В таких случаях заболевание называется миеломой IgG. Иногда встречается тяжелая цепь IgA, и редко – другие виды (IgE, IgD, IgM). **Легкая цепь может быть двух типов, «каппа» и «лямбда».**

Тип моноклональных антител, вырабатываемых плазматическими клетками, не меняется у пациента на протяжении всего заболевания.

Различные типы миеломы классифицируют по характеру секреции антител:

- **Секретирующая миелома** – у 80% пациентов секреция моноклональных антител включает в себя полные антитела (тяжелые + легкие цепи). В этой ситуации тип заболевания – миелома легких цепей и аномально секретируемых тяжелых цепей.
- **Миелома легких цепей** – у 15% - 20% больных большую часть секретируемого белка или весь белок составляют только легкие цепи. В этом случае миелома классифицируется как миелома легких цепей, которые секретируются в аномальном количестве.
- **Несекретирующая миелома** (Non Secreting Myeloma) – у 1-5% пациентов клетки миеломы не секретируют аномального количества тяжелых или легких цепей.

## К ЧЕМУ МОЖЕТ ПРИВЕСТИ МИЕЛОМНАЯ БОЛЕЗНЬ?

Заболевание протекает сугубо индивидуально у разных людей. Каждый больной – это отдельный случай: как в плане воздействия миеломы на организм, так и в плане выраженности этого воздействия. В большинстве случаев заболевание проявляется лишь некоторыми из перечисленных ниже симптомов:

- **Усиленное разрушение костной ткани и подавление костеобразующих клеток:** в нашем организме имеются костеобразующие клетки (остеобласты) и костеразрушающие клетки (остеокласты). Процессы строительства и разрушения постоянно чередуются. Клетки-строители и клетки-разрушители «работают» попеременно: строительство - разрушение - строительство - разрушение... Этот процесс называется «костная регенерация» (remodeling). В нормальном состоянии существует равновесие между активностью клеток-строителей и клеток-разрушителей. При миеломе вещества, выделяемые миеломными клетками, вызывают гиперактивность клеток-разрушителей (остеокластов). В то же время активность костеобразующих клеток (остеобластов) подавляется. В результате образуются хрупкие участки, в которых костная ткань становится чрезвычайно тонкой. Эти участки называются «**литическими поражениями**». Поражение костных тканей проявляется болями в костях и тенденцией к «**самопроизвольным переломам**» (при отсутствии значительного повреждающего фактора), которые называются патологическими переломами. На самом деле, во многих случаях миеломе впервые выявляют именно в результате самопроизвольного перелома. Участки костной системы, которые поражаются чаще всего — это позвоночник, таз и кости. Типичным примером повреждения позвоночника является компрессионный перелом позвонка, который может вызвать сильные боли в спине, снижение роста и структурные изменения в позвоночнике. Практически не встречается поражений кистей, стоп, предплечий и голеней.
- **Повышение уровня кальция в крови** (гиперкальциемия).
- **Анемия.** Костный мозг — это фабрика, на которой производятся различные типы клеток крови: эритроциты, лейкоциты и тромбоциты. Функция эритроцитов — переносить кислород и доставлять его к различным тканям организма. Процесс транспортировки кислорода осуществляется гемоглобином, который представляет собой белок, содержащийся в эритроцитах. Анемия – это состояние снижения уровня гемоглобина в крови или снижение уровня эритроцитов, которые могут переносить гемоглобин. В результате ткани организма плохо снабжаются кислородом. Культура клеток миеломы в костном мозге может нарушить выработку эритроцитов и привести к анемии.
- **Нарушение функции почек.** Легкие цепи имеют тенденцию оседать в почечных канальцах и,

таким образом, нарушать их нормальное функционирование. Поражение почек также может быть вызвано повышением уровня кальция, приемом лекарств или введением контрастного вещества во время КТ – исследования, которое проводится при болях в костях.

- **Снижение иммунной резистентности** (т.е. степень способности организма бороться с болезнями) и **склонность к инфекциям**. У большого числа больных наблюдается подавление иммунной системы, снижение выработки лейкоцитов и нормальных антител, а также склонность к развитию инфекций. Иногда миелому диагностируют после повторных эпизодов пневмонии или других инфекций. Подробное разъяснение относительно [лечения осложнений заболевания](#) читайте ниже.

## ПРИЧИНЫ РАЗВИТИЯ ЗАБОЛЕВАНИЯ

Причины развития миеломы не вполне ясны, однако были обнаружены факторы, способные повысить риск заболевания. Среди этих факторов – воздействие токсичных химических веществ (например, пестицидов, используемых в сельском хозяйстве) и облучения (включая ядерное излучение). Заболевание не передается по наследству; явной генетической связи с развитием миеломы также не обнаружено. На сегодняшний день официальных рекомендаций обследовать членов семьи с помощью анализов крови или диагностической визуализации. Вместе с тем, известны случаи семейной предрасположенности к миеломе.

## НЕМНОГО СТАТИСТИКИ

- Множественная миелома составляет около 1% всех случаев рака и около 10% случаев рака клеток крови и лимфы. В Израиле ежегодно выявляются свыше 500 новых случаев множественной миеломы.
- Распространенность заболевания составляет от 3 до 5 впервые установленных случаев в год на 100 тысяч людей.
- Миелома чаще встречается у пожилых людей. Средний возраст больных миеломой – 69 лет. 5% пациентов, у которых диагностирована миелома, младше 40 лет.
- Заболевание чаще выявляется у мужчин.
- Миеломой чаще заболевают афроамериканцы.

## ПРИЧИНЫ РАЗВИТИЯ ЗАБОЛЕВАНИЯ

Причины развития миеломы не вполне ясны, однако были обнаружены факторы, способные повысить риск заболевания. Среди этих факторов – воздействие токсичных химических веществ (например, пестицидов, используемых в сельском хозяйстве) и облучения (включая ядерное излучение). Заболевание не передается по наследству; явной генетической связи с развитием миеломы также не обнаружено. На сегодняшний день официальных рекомендаций обследовать членов семьи с помощью анализов крови или диагностической визуализации. Вместе с тем, известны случаи семейной предрасположенности к миеломе.

## НЕМНОГО СТАТИСТИКИ

- Множественная миелома составляет около 1% всех случаев рака и около 10% случаев рака клеток крови и лимфы. В Израиле ежегодно выявляются свыше 500 новых случаев множественной миеломы.
- Распространенность заболевания составляет от 3 до 5 впервые установленных случаев в год на 100 тысяч людей.
- Миелома чаще встречается у пожилых людей. Средний возраст больных миеломой – 69 лет. 5% пациентов, у которых диагностирована миелома, младше 40 лет.
- Заболевание чаще выявляется у мужчин.
- Миеломой чаще заболевают афроамериканцы.



**Миело... что?  
Ааа, Кажется,  
я начинаю понимать**



## Плазмоцитома (Plasmacytoma)

Плазмоцитома — это состояние, при котором скопление миеломных клеток появляется в одном очаге, связанном или не связанном с костью.

У таких больных в костном мозге нет миеломных клеток, либо они имеются в небольшом количестве (менее 10%).

Состояние, при котором в организме образовалось одно скопление миеломных клеток, называется **солитарной плазмоцитомой** (solitary plasmacytoma).

Когда плазмоцитома обнаруживается в определенном месте, принято проводить ПЭТ-КТ, чтобы удостовериться, что речь идет действительно о единичном очаге плазмоцитомы, и что других скоплений миеломных клеток в организме нет, а также брать биопсию костного мозга, чтобы убедиться в отсутствии пролиферации плазматических клеток в костном мозге. У больных с солитарной плазмоцитомой миеломных клеток в костном мозге нет, либо они имеются в небольшом количестве (менее 10%).

При солитарной плазмоцитоме назначается лучевая терапия. У большинства пациентов она приводит к полному излечению от заболевания. Однако в некоторых случаях впоследствии развивается миелома, поэтому необходимо дальнейшее наблюдение.

Если обнаружено несколько скоплений миеломных клеток в разных местах организма или в если в костном мозге имеется плазмоцитома и пролиферация плазматических клеток, лечение назначается такое же, как и при активной миеломе.

## Амилоидоз (Amyloidosis)

Амилоидоз – общее название группы заболеваний, при которых легкие цепи, выделяемые плазматическими клетками, оседают в виде волокон в различных тканях. Оседание легких цепей может вызвать поражение органа, в котором они откладываются. Этот процесс может происходить в одном или в разных органах, таких как: сердце, нервы, почки, пищеварительная система, язык, кожные ткани и многие другие.

Амилоидоз может сопровождать множественную миелому, однако чаще он выявляется без миеломы, при наличии небольшого клона плазматических клеток. Такое явление называется первичным амилоидозом легких цепей.

Лечение амилоидоза аналогично терапии миеломы с рядом корректировок.

## КОГДА НУЖНО НАЧИНАТЬ ЛЕЧЕНИЕ

Лечение миеломы не всегда начинают сразу после постановки диагноза. В этой главе мы рассмотрим соображения, влияющие на решение о начале лечения.

## Заболевания, не требующие лечения - MGUS и вялотекущая миелома

Известны различные случаи, когда объем заболевания относительно невелик и отсутствуют признаки поражения различных органов тела. Эти предмиеломные состояния, как и тлеющая миелома, не считаются типом активной миеломы и не требуют лечения, проводится только наблюдение. Эти виды заболевания следующие:

### 1. MGUS

(моноклональная гаммапатия неясного генеза - Monoclonal Gammopathy of Undetermined significance)

При MGUS по результатам анализов крови выявляется несколько повышенный уровень моноклонального белка при отсутствии каких-либо симптомов заболевания. Наблюдается небольшая пролиферация количества плазматических клеток, образованных от одной клетки, но системы организма не поражены (это называется «без поражения органов-мишеней»).

При MGUS клональные плазматические клетки составляют менее 10% клеток костного мозга, и их незначительная пролиферация не приводит к поражению костей или иных систем организма.

### **В такой ситуации лечение не требуется, необходимо только врачебное наблюдение.**

В подавляющем большинстве случаев MGUS не развивается до состояния, требующего лечения. По причинам, которые не до конца ясны, изредка – около 1% случаев в год – MGUS может развиваться в миелому, требующую лечения.

Следует отметить, что наличие моноклонального белка без поражения какого-либо органа и без необходимости в лечении – явление нередкое: оно встречается тем чаще, чем старше пациент.

В этих ситуациях пациентам важно оставаться под регулярным наблюдением, потому что даже после многих лет наблюдения может произойти прогрессирование заболевания до миеломы или амилоидоза.

### 2. Дремлющая / вялотекущая / тлеющая миелома (Smoldering Myeloma)

При тлеющей миеломе также диагностируется повышенный уровень моноклонального антитела в крови или в моче, как и при множественной миеломе, без поражения органов.

По этой причине дремлющую миелому тоже можно назвать бессимптомной миеломой.

При тлеющей миеломе в костном мозге имеется 10% или более миеломных клеток, либо уровень моноклонального антитела в крови или в моче значительно повышен, однако при этом поражений органов не отмечается.

Поскольку риск развития активной миеломы при тлеющей форме выше, нежели при MGUS, обследования проводятся чаще.

В последнее время проводятся различные исследования, в которых раннее лечение назначается на стадии тлеющей

миеломы в попытке изучить наиболее эффективное сочетание видов терапии для остановки прогрессирования активного заболевания. Эффективность этого подхода до сих пор не доказана, поэтому на сегодняшний день рекомендуется проводить частые исследования (каждые 2-4 месяца), но лечения не назначают.

**Чтобы узнать о новых исследованиях в этой области, прочитайте раздел «Медицинские вопросы».**

## КОГДА ВСЕ ЖЕ НУЖНО НАЧИНАТЬ ЛЕЧЕНИЕ

Как мы уже упоминали выше, существуют разные случаи предмиеломного состояния, при

которых проводится регулярное наблюдение, иногда в течение многих лет, но лечение не назначается. Исключение из этого правила составляет группа пациентов, у которых нет признаков поражения органов миеломой, но они относятся к группе повышенного риска.

### **CRAB - признаки для начала лечения миеломы**

В прошлом к терапии приступали только тогда, когда имелось выраженное поражение одного из органов-мишеней:

**C – повышение уровня кальция в крови** – гиперкальциемия (hyperCalcemia);

**R – нарушение функции почек** и выделение большого количества белка с мочой (Renal failure);

**A – анемия** – снижение уровня гемоглобина из-за нарушения нормальной выработки красных кровяных телец и, как следствие, слабость и утомляемость (Anemia);

**B – повышенная деструкция костной ткани** и нарушение структуры костей, вызывающие болевой синдром (Bone).

Этот комплекс из четырех критериев получил сокращенное название «**CRAB**».

Главный недостаток такого подхода состоит в том, что рекомендация приступать к лечению распространялась лишь на тех пациентов, у которых уже пострадал как минимум один из органов-мишеней. Во многих случаях поражение было уже выраженным и необратимым. Пациенты с тлеющей миеломой без поражения органов лечения не получали.

## SLIM CRAB - новые критерии

Со временем по результатам клинических исследований были разработаны новые критерии диагностики активной миеломы. Эти критерии определяют пациентов, которым может помочь лечение на ранней стадии, еще до того, как будет поражен один из органов тела. Ранние признаки указывают на особенно высокий риск (более 80%) развития фактического поражения органов-мишеней в течение двух лет и менее. В 2014 году Международная рабочая группа по миеломе (IMWG) разработала новые критерии диагностики множественной миеломы.

К прежним критериям были добавлены новые, получившие название SLIM CRAB и перечисленные ниже:

Уточненный комплекс критериев получил сокращенное название «SLIM»:

**S** – наличие 60% (Sixty) или более клеток плазмы в биоптате костного мозга;

**LI** – легкие цепи (Light chains): соотношение количества легких цепей, вовлеченных в миелому, и количества не вовлеченных легких цепей, составляет 100 или более.

Примечание: существует два вида легких цепей: каппа и лямбда. Цепи, вовлеченные в миелому, имеются в концентрации, превышающей физиологическую норму; не вовлеченные в патологический процесс цепи находятся чаще всего в нормальных пределах или ниже границы нормы.

**M – MRI (MPT)**: если на МРТ обнаруживается более одного очага размером в 5 мм и больше, по последним инструкциям от 2017 года может применяться и ПЭТ-КТ.

Согласно новому подходу, рекомендуется начинать лечение при наличии одного или более из классических симптомов **CRAB** и/или одного или более дополнительных критериев **SLIM CRAB**.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

**Наличие по крайней мере одного из критериев CRAB или SLIM CRAB означает, что речь идет об активной миеломе, требующей лечения – независимо от наличия или отсутствия поражения органов-мишеней, перечисленных в CRAB.**

В большинстве случаев вышеприведенные критерии служат ясным и достаточным тестом, в соответствии с которым принимают решение о необходимости приступить к терапии.

В исключительных случаях грань, отделяющая миелому, требующую лечения, от состояния, не требующего вмешательства, не вполне однозначна. Речь идет о ситуациях, когда имеется поражение определенных органов, но неясно, в какой мере оно обусловлено миеломой. Например: поражение почек может наступить как на фоне миеломы, так и по другим причинам, например, как следствие диабета или гипертонии. Поражение костей также может быть следствием остеопороза (как компрессия позвонка), а не миеломы.

В таких случаях особенно важен опыт лечения больных миеломой. Иногда можно вести тщательное наблюдение за показателями заболевания и проводить переоценку ситуации, учитывая их изменения.

**СРАВ это "КАПКАН"**

**Кальций, почки, кости, анемия**

(Мы «одолжили» эту гениальную идею у проф. Дины Бен Иегуда)

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

## ДИАГНОСТИКА ЗАБОЛЕВАНИЯ И ДАЛЬНЕЙШЕЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Диагностика миеломы основывается на различных лабораторных анализах и исследованиях методами диагностической визуализации. Цель этих исследований – выявить миеломные клетки и определить их характеристики, поражение различных систем организма, наступившее в результате заболевания.

Принятию решения о лечении заболевания предшествует процесс диагностики, чтобы адаптировать лечение к каждому пациенту в соответствии с его состоянием и потребностями.

Выводы из результатов исследований и принятие решения о лечении остаются на усмотрение лечащего врача, который видит полную картину всех составляющих. Поэтому не пугайтесь результатов одного исследования. Не каждое изменение или отклонение от нормы в результатах лабораторных анализов обязательно указывает на прогрессирование миеломы. Важно проконсультироваться с лечащим врачом и помнить –

- Диагноз заболевания или решение о лечении не определяется на основании одного исследования.
- Изменения в показателях следует изучать в ходе нескольких исследований и смотреть, последовательна ли тенденция изменений с течением времени.
- Различные лаборатории в больницах и больничных кассах имеют разные калибровки и иногда используют разные единицы измерения, поэтому между ними могут быть различия в результатах анализов.

В этой главе мы перечислим типы исследований, используемых на этапах диагностики и лечения миеломы.

## ТЕСТЫ НА МОНОКЛОНАЛЬНОЕ АНТИТЕЛО – ПРОДУКТ МИЕЛОМНЫХ КЛЕТОК

При миеломе плазматические клетки вырабатывают моноклональные антитела. В большинстве случаев моноклональные антитела секретируются в кровоток, а иногда и в мочевыделительную систему и могут быть обнаружены в анализах крови и мочи. Количество моноклональных антител используется как средство обнаружения заболевания и контроля за его количеством в организме – чем более выраженным является заболевание, тем больше обнаруживается антител.

В связи с лечением мы ожидаем снижения уровня антител: оно должно свидетельствовать о разрушении миеломных клеток и о хорошем ответе на терапию.

При несекретирующей миеломе (миеломе, которая не секретирует легкие цепи и/или тяжелые цепи) невозможно контролировать уровень моноклональных антител в крови, поэтому необходимо прибегнуть к другим средствам контроля за прогрессированием заболевания (например, исследования КТ или ПЭТ-КТ).

Существует несколько исследований для определения количества моноклональных антител в организме – как в период постановки первичного диагноза, так и контроля результатов лечения.

Врач подбирает для каждого пациента соответствующие исследования и оптимальную частоту контрольных исследований в соответствии с характеристиками заболевания.

- Электрофорез белков сыворотки крови (serum protein electrophoresis) позволяет проводить количественный мониторинг моноклональных антител. При электрофорезе молекулы разделяются по размерам и электрическому заряду. Каждый белок движется в электрическом поле и оседает в соответствии со своей молекулярной массой и электрическим зарядом.
- Иммунофиксация (immunofixation) позволяет установить вид антитела (например, IgG-Кappa или IgA-Lambda). Это высокочувствительное исследование, применяемое для выявления следов заболевания, оставшихся в мизерных количествах после терапии.
- Количественный анализ на антитела (quantitative immunoglobulins) определяет общее количество антител: как нормальных, так и моноклональных.
- Анализ на свободные легкие цепи в крови (free light chains). С помощью этого высокочувствительного исследования измеряется концентрация легких цепей в крови пациента. При наблюдении за течением заболевания у каждого конкретного пациента врачи обращают особое внимание на уровень легкой цепи, вовлеченной в заболевание.
- Анализ на моноклональный белок в моче (Urine protein electrophoresis, Bence Johns) – у некоторых пациентов легкие цепи попадают в мочу, и их можно выявить при анализе суточной мочи. В прошлом

этот анализ использовался для отслеживания и количественного измерения легких цепей. Сегодня он используется в основном в диагностике заболевания и в пограничных случаях, когда показатель цепей в моче выше, чем в крови.

## АНАЛИЗ КОСТНОГО МОЗГА

Для анализа костного мозга производится аспирация образца костномозговой жидкости и/или берется образец костной ткани (**биопсия**), чтобы получить количественный показатель миеломных клеток, изучить их генетические характеристики, а также оценить резерв нормального костного мозга. Этот анализ подтверждает диагноз миеломы.

Исследование проводится под местной анестезией путем внедрения иглы в тазовую кость.

Исследование материала под микроскопом позволяет распознать различные виды клеток.

Нормальные клетки плазмы и миеломные клетки имеют характерную форму (морфологию), которая четко отличает их от остальных клеток, содержащихся в костном мозге. Таким образом, исследование под микроскопом позволяет оценить количество плазматических клеток путем простого подсчета.

В нормальном костном мозге количество нормальных плазматических клеток обычно не превышает 5%. Культуру плазматических клеток можно увидеть в количестве до 10% в реактивных ситуациях (например, когда организм реагирует на инфекцию). Одним из существенных показателей для диагностики миеломы является относительное количество плазматических клеток в костном мозге выше нормы 10%. На поздних стадиях заболевания клетки миеломы могут заполнять костный мозг почти на 100%. В этих ситуациях они занимают костный мозг за счет нормальных клеток своего типа и поэтому вызывают уменьшение количества эритроцитов (анемия), тромбоцитов, отвечающих за свертываемость крови (тромбоцитопения), и лейкоцитов (лейкопения). Иногда увеличение количества плазматических клеток при миеломе также сопровождается морфологическими изменениями клеток.

### **Образец костного мозга можно исследовать другими методами:**

Анализ FISH (Fluorescence In Situ Hybridization - Флуоресцентная гибридизация in situ) служит для выяснения генетического профиля заболевания. В ходе анализа хромосомы больных клеток маркируются флуоресцентными детекторами и исследуются изменения в их структуре («сломанные» хромосомы, делеции или рекомбинации). Эти изменения позволяют прогнозировать будущее течение болезни и тем самым помогают спланировать дальнейшее лечение. Некоторые изменения связаны с повышенным риском рецидива заболевания, и в этих случаях важно привести схему лечения в соответствие с этими данными.

- **Анализ FACS (Fluorescence Activated Cell Sorting - флуоресцентная сортировка клеток)** используется для обнаружения на поверхности миеломных клеток флуоресцентных маркеров, которые могут помочь в выявлении минимальной остаточной болезни после терапии.
- Анализ **MRD (minimal residual disease - минимальная остаточная болезнь)** на остаточную болезнь в костном мозге. Анализ предназначен для того, чтобы выяснить, возможно ли обнаружить наличие клеток миеломы в небольшом количестве после лечения заболевания. Сегодня существуют высокочувствительные методы, позволяющие обнаруживать клетки миеломы даже при концентрации одна на миллион клеток. Эти методы основаны на анализе FACS или тестировании генетического секвенирования NGS.

## ОБЩИЙ АНАЛИЗ КРОВИ

Клетки миеломы пролиферируют в костном мозге и на разных стадиях заболевания замещают нормальные ткани и нарушают выработку клеток крови всех типов. С помощью общего анализа крови устанавливают, есть ли нарушение этой функции:

- **RBC** (подсчет общего количества эритроцитов) – снижение количества эритроцитов относительно нормы в результате поражения костного мозга миеломными клетками (анемия);
- **HGB** (гемоглобин) – снижение концентрации гемоглобина в крови относительно нормы в результате нарушения выработки эритроцитов (анемия).
- **WBC** (лейкоциты) – снижение уровня лейкоцитов в крови относительно нормы в результате нарушения их выработки миеломными клетками в костном мозге (лейкопения);
- **PLT** (тромбоциты) - снижение уровня тромбоцитов в крови относительно нормы в результате нарушения их выработки миеломными клетками в костном мозге, в котором содержатся клетки, вырабатывающие тромбоциты (тромбоцитопения) либо вследствие лекарственной терапии;
- **Neut** (нейтрофилы) – снижение абсолютного уровня нейтрофилов, одного из видов лейкоцитов, в результате нарушения их выработки миеломными клетками в костном мозге либо вследствие лекарственной терапии; снижение данного показателя повышает риск бактериальных инфекций (нейтропения).

## БИОХИМИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ КРОВИ

- **Creatinine (креатинин)** – молекула, высокая концентрация которой в крови свидетельствует о поражении почек. Цепи антитела, секретируемые миеломными клетками, могут оседать в почках и приводить к нарушению системы фильтрации. В результате повышается уровень креатинина в крови.
- **Calcium (кальций)** является важнейшим компонентом в структуре кости. Миеломные клетки могут вызывать разрушение костной ткани. Данный процесс приводит, с одной стороны, к появлению литических поражений или остеопорозу, с другой – к повышению концентрации кальция в крови.
- **Beta 2 Microglobulin / b2M (бета-2-микроглобулин)** – низкомолекулярный белок, находящийся в крови. Его вырабатывают миеломные клетки, поэтому при наличии активного заболевания его уровень повышается. Бета-2-микроглобулин считается относительно чувствительным маркером и применяется для диагностики, классификации заболевания и наблюдения за больными миеломой.
- **BUN / Blood Urea Nitrogen (азот мочевины крови)** – показатель мочевины в крови. В норме мочевина выводится из крови почками. Поражение почек на фоне миеломы приводит к повышению уровня BUN.
- **LDH / Lactate dehydrogenase (ЛДГ - лактатдегидрогеназа)** – фермент, находящийся в крови. Высвобождается из различных клеток при их распаде. Уровень фермента может увеличиваться по мере прогрессирования миеломы.
- **Анализ на общий уровень белка в крови (total protein).** Белок состоит из альбумина (который не участвует в заболевании) и глобулинов (антитело, участвующее в заболевании, и антитела, не участвующие). Повышение уровня глобулинов в крови может свидетельствовать о миеломе. В этом случае проводится дополнительное исследование для выяснения причины повышения уровня глобулина. Особенно важно провести электрофорез, чтобы определить, имеется ли моноклональный белок.



## ДИАГНОСТИЧЕСКАЯ ВИЗУАЛИЗАЦИЯ

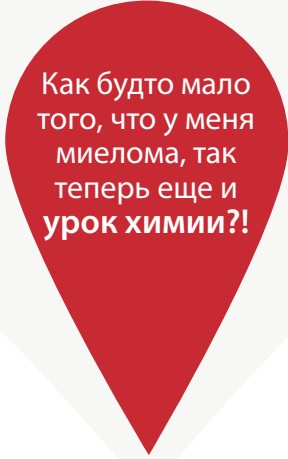
Исследования методами диагностической визуализации помогают распознать поражение костей и других тканей в результате миеломы.

- **Low Dose Total Body – СТ (низкодозная компьютерная томография – НДКТ всего тела)**

В прошлом поражение костей диагностировалось с помощью «сканирования скелета», в результате которого получали серию рентгеновских снимков костей. В последние годы этот метод был заменен на компьютерную томографию всего скелета, которая дает более точную картину. КТ выполняется при низкой дозе облучения и без контрастного вещества.

Данное исследование важно при первичной диагностике, а также при подозрении на рецидив заболевания и наличие поражений в других участках тела. Однако оно не применяется для оценки ответа на терапию, так как процесс излечения костных тканей – длительный процесс, и КТ может не обнаружить изменений.

- **PET-CT (ПЭТ-КТ)** - исследование сочетает компьютерную томографию с использованием глюкозы, меченой радиоактивными изотопами (FDG – ФДГ). По результатам исследования устанавливается степень активности миеломы. Данное исследование эффективно для оценки ответа на терапию, а также для локализации очагов патологического процесса, находящихся вне костей.
- **MRI (МРТ)** - исследование исключительно важно при подозрении на компрессию нервов и, в особенности, компрессию спинного мозга, вызванное очагами патологического процесса в позвоночнике.



Как будто мало того, что у меня миелома, так теперь еще и урок химии?!



## ЛЕЧЕНИЕ МИЕЛОМЫ

Проявления миеломы индивидуальны у каждого пациента, соответственно меняется и решение относительно лечения. Цель терапии - облегчение симптомов заболевания, уменьшение объема заболевания, обеспечение хорошего качества жизни пациента и достижение стойкого ответа на лечение.

Метод лечения миеломы также зависит от стадии заболевания.

### ПЕРВАЯ ЛИНИЯ ЛЕЧЕНИЯ

После того как заболевание диагностировано, проводятся исследования для определения его стадии и тяжести – в соответствии с этим принимаются решения, касающиеся лечения. Принципиальное решение о необходимости лечения определяется диагнозом – является ли миелома «активной» в соответствии с критериями, приведенными в главе «[Когда нужно начинать лечение](#)».

Важно выяснить у лечащего гематолога, насколько срочно необходимо приступить к лечению. Иногда невозможно и просто нельзя откладывать срочное лечение, в особенности если требуется хирургическое вмешательство, локальное облучение или иное немедленное вмешательство.

После того как принято принципиальное решение о необходимости лечения, встает вопрос о выборе наиболее подходящего метода. Если возникают вопросы или сомнения, важно обсудить их с лечащим гематологом и/или обратиться за дополнительной консультацией для получения альтернативного заключения специалиста.

Об оценках продолжительности лечения при различных методах можно прочитать в «[Цифровом справочнике по жизни с миеломой](#)».

### ФАКТОРЫ ПРИ ВЫБОРЕ МЕТОДА ПЕРВИЧНОГО ЛЕЧЕНИЯ

Хотя для большинства пациентов первичное лечение схоже, подход в отношении продолжительности лечения, поддерживающей терапии и важности трансплантации может меняться, исходя из следующих факторов:

- **Специфические характеристики заболевания у конкретного пациента** – включая скорость прогрессирования заболевания, тяжесть поражения почек и/или скелета;
- **Возраст пациента;**
- **Общее состояние здоровья пациента, сопутствующие заболевания;**
- **Доступность лекарств в «Корзине медицинских услуг»;**
- **Ссылки на экспертную литературу и планирование возможных методов лечения в случае будущего рецидива заболевания** - план лечения также включает ссылки на возможные методы лечения в случае будущего рецидива заболевания.
- **Существование факторов риска** - некоторых больных миеломой в ходе диагностики относят к группе «высокого риска» применительно к вероятности рецидива – т.е., предполагается, что у них имеется повышенная предрасположенность к раннему рецидиву по сравнению с группой «обычного риска» (стандартного риска).

Невозможно с уверенностью сказать, у каких пациентов действительно наступит ранний рецидив, но специалисты исходят из того, что наличие определенных «факторов риска» ассоциируется с высоким риском раннего рецидива. Понимание степени риска помогает лечащему врачу подобрать правильное лечение.

**Факторами риска являются:**

**хромосомные мутации в миеломных клетках** на основании исследования FISH (делеция 17p и транслокация 4:14, транслокация 14:16, транслокация 14:20. Дупликация 1q);

индекс, **получивший название шкалы RISS** – рассчитывается на основании нескольких лабораторных анализов (альбумин, бета-2-микроглобулин и ЛДГ) вместе с индексами, полученными на основании исследования FISH;

**экстрamedулярное образование** - пациентов, у которых плазмоцитомы вышли за пределы костного мозга, например, образовались в мягких тканях или в печени также относят к группе высокого риска.

**Пациенты с быстрым рецидивом** (когда заболевание возобновляется в течение 12 месяцев со времени первичного лечения) или с резистентностью (отсутствием ответа на первичную терапию). Этот фактор риска существенен для дальнейшего лечения, но не для первичного.

## ВИДЫ ТЕРАПИИ

Если раньше лечение миеломы сводилось к назначению препаратов химиотерапии и стероидов, сегодня лечение стало «умнее» и основывается на более избирательном поражении патологических клеток. Эти виды лечения зачастую назначают в сочетании с низкими дозами стероидов и химиотерапией, благодаря чему достигается более длительная ремиссия и увеличивается общую продолжительность жизни больных миеломой.

В лечении первой линии проводится различие между лечением, включающим аутологичную трансплантацию, и терапией без аутологичной трансплантации:

## ЛЕЧЕНИЕ С ПРИМЕНЕНИЕМ АУТОЛОГИЧНОЙ ТРАНСПЛАНТАЦИИ

Лечение проводится в несколько этапов.

- **Индукция (Induction).** На первом этапе назначаются препараты нового поколения (часто в сочетании с химиотерапией в относительно низких дозах) и стероиды. Врач подбирает наиболее подходящее для каждого больного сочетание препаратов. В главе «[Препараты для лечения миеломы](#)» приведена таблица, в которой перечислены различные препараты, используемые в настоящее время в терапии первой линии, а также статус этих медикаментов в корзине здоровья.
- **Аутологичная трансплантация.** После того как достигнут ответ на терапию (обычно после 4-6 циклов), пациента направляют на [аутологичную трансплантацию](#), которая представляет собой высокодозную химиотерапию, цель которой – свести к минимуму массу опухолевых клеток. На этом этапе можно закрепить (усилить) результат, достигнутый при аутологичной трансплантации, несколькими циклами терапии, большей частью аналогичной той, что применяется на этапе индукции. Делается это с целью «вычистить» остаточные патологические клетки, все еще присутствующие в организме после трансплантации. Этот этап выполняется в некоторых случаях, в частности для больных с частичным ответом на лечение и для пациентов, относящихся к группе высокого риска.
- **Поддерживающая терапия.** Этот вид терапии рекомендуется продолжать в течение периода, определяемого как до прогрессирования заболевания или до появления побочных эффектов, в связи с которыми принимается решение о прекращении поддерживающей терапии. Было доказано, что поддерживающая терапия имеет большое значение для продления выживаемости и продления периода до возникновения рецидива. В настоящее время в мире проводятся клинические испытания, целью которых является оценка возможности сокращения продолжительности поддерживающего лечения у некоторых пациентов.

## ЛЕЧЕНИЕ БЕЗ ТРАНСПЛАНТАЦИИ

Пациенты, у которых прогнозируются серьезные побочные явления от интенсивной химиотерапии, не направляются на программу аутологичной трансплантации. Им назначается медикаментозное лечение. Таким больным также предлагается «умная» терапия, т.е. препараты, действие которых направлено более или менее селективно на злокачественные клетки.

После первичного лечения можно рассматривать целесообразность поддерживающей терапии в соответствии с достигнутым ответом (какая доля миеломных клеток уничтожена) и переносимостью препаратов.

## ЛЕЧЕНИЕ В ПЕРИОД РЕМИССИИ

У большого числа пациентов удается добиться хорошего ответа на лечение – у них наступает так называемая «ремиссия». Показатели заболевания значительно снижаются, иногда вплоть до того, что они не поддаются измерению. Несмотря на это, заболевание обычно не исчезает полностью, и возвращается по прошествии какого-то времени.

На сегодняшний день накапливаются свидетельства в пользу того, что длительная терапия («поддерживающая») может продлить период ремиссии и отсрочить наступление рецидива. Вместе с тем, длительная терапия также имеет свои негативные последствия в плане побочных явлений и влияния на качество жизни. Этот вопрос стоит подробно обсудить с лечащим врачом.

В любом случае рекомендуется вести постоянное наблюдение за пациентами в стадии ремиссии и выполнять периодические обследования, с тем чтобы распознать первые признаки рецидива до того, как пострадают органы-мишени, и возобновить лечение для профилактики таких осложнений. Рецидив заболевания вначале обычно проявляется в повышении показателей миеломы, что обнаруживается при обследованиях.

## ЛЕЧЕНИЕ РЕЦИДИВА ЗАБОЛЕВАНИЯ

Несмотря на огромный прогресс, достигнутый в лечении миеломы, она все еще остается неизлечимым заболеванием. После достижения ответа на лечение у большинства пациентов через некоторое время болезнь возвращается. Как и при тлеющей миеломе, в случае рецидива немедленного лечения не требуется, если показатели миеломы повышаются медленно и нет поражения органов-мишеней (так называемый биохимический рецидив). И наоборот, если болезнь прогрессирует быстро (например, скорость удвоения цепей сокращается и гемоглобин падает) и/или имеется поражение или опасение поражения органов-мишеней, лечение необходимо возобновить.

## ФАКТОРЫ ПРИ ВЫБОРЕ ПОСЛЕДУЮЩИХ ЛИНИЙ ЛЕЧЕНИЯ

В настоящее время существуют разнообразные варианты терапии при рецидиве. Решение принимается в соответствии с индивидуальными особенностями каждого больного. Во внимание принимаются следующие факторы:

- Возраст пациента;
- Глубина ответа на предыдущий курс лечения;
- Время, прошедшее со времени предыдущего курса;
- Характеристики рецидива (быстротекущий или умеренный);
- Характеристики заболевания: поражение органов-мишеней, цитогенетика, ответ на лекарственную терапию.
- Профиль побочных явлений после предыдущих курсов лечения;
- Удобство получения терапии;
- Личные предпочтения;
- Наличие лекарств в корзине здоровья.

## ВИД ТЕРАПИИ

При лечении рецидива применяется сочетанная терапия несколькими препаратами с разным механизмом действия и, как правило, стараются включать препараты, которых пациент еще не принимал в предыдущих линиях лечения, и есть вероятность, что резистентность к ним еще не выработалась.

При первом рецидиве (терапия второй линии), если прошло много времени после первого курса, можно воспользоваться тем же протоколом, включая интенсивную химиотерапию и повторную аутологичную трансплантацию. Лечение второй линии обычно продолжается длительное время.

В последующих линиях терапии либо повторно используются препараты, показавшие свою эффективность ранее (если с момента предыдущего курса прошло достаточно времени), либо назначаются более усовершенствованные лекарства нового поколения.

## ЛУЧЕВАЯ ТЕРАПИЯ (РАДИОТЕРАПИЯ)

При лечении миеломы в следующих случаях также применяется облучение:

- **Поражение костей с резистентными к медикаментозному лечению болями или если имеются основания опасаться, что при заболевании имело место поражение нервов в целом.** В этих случаях также иногда требуется лучевая терапия, позволяющая купировать боли в костях, достичь быстрого прекращения локального процесса и регресса заболевания в области облучения.
- Плазмоцитома — при солитарной плазмоцитоме обычно назначают облучение на зону скопления плазматических клеток. В большинстве случаев радиотерапия приводит к излечению заболевания. При множественной плазмоцитоме лечение обычно идентично лечению множественной миеломы. Иногда также назначается дополнительно облучение.

## ЧТО ГОТОВИТ НАМ БУДУЩЕЕ

Впечатляющий прогресс в эффективности лечения миеломы основан на многочисленных исследованиях, которые проводятся по всему миру. Ученые изучают биологические основы болезни, пытаются открыть новые методы лечения. Клинические испытания проходят и в Израиле, и это дает нам шанс получить лечение новейшими препаратами, еще не прошедшими утверждение и регистрацию.

Для получения последней информации о результатах недавних клинических исследований и об одобрении лекарств или новых сочетаний лекарств читайте раздел [«Медицинские вопросы»](#).

Современные методы лечения миеломы включают, среди прочего, методы иммунотерапии, мобилизующих иммунную систему больного на борьбу с миеломой. В настоящее время проводятся исследования следующих методов лечения, которые помогают иммунной системе пациента распознавать и атаковать миеломные клетки:

- **CAR-T** - это Т-клетки, которые собираются у пациента и подвергаются генетической модификации в лаборатории таким образом, чтобы они экспрессировали рецептор, распознающий клетки миеломы, несущие маркер ВСМА. Фактически, Т-клетки пациента подвергаются «переобучению» в лаборатории и возвращаются пациенту, где они распознают клетки миеломы, подвергаются активации и пролиферации и вызывают направленное уничтожение клеток миеломы. Чтобы прочитать подробную статью о лечении CAR-T, нажмите [здесь](#).
- **BITE** (Bispecific T-Cell Engager - привлекающий Т-клетки биспецифический активатор) представляет собой сконструированное антитело с двумя разными плечами: одно умеет «захватывать» клетку миеломы, а другое связывается с Т-клеткой через рецептор CD3. Преимущество метода BITE по сравнению с CAR-T заключается в том, что это «готовый препарат». Нет необходимости собирать клетки у пациента, отправлять их в центр за границей и ждать изготовления специального препарата, как в процессе лечения CAR-T.

Препарат просто вводится инъекцией, и он связывает Т-клетки пациента с его клетками миеломы, тем самым заставляя Т-клетки разрушать больные клетки, как показано на следующем рисунке:



Эти и другие новаторские методы лечения показывают обнадеживающие первоначальные результаты, так что, возможно, в будущем миелома станет полностью излечимой! Вместе с тем, важно подчеркнуть, что речь идет о начальных этапах исследований, и потребуются еще годы клинических испытаний, прежде чем данные методы войдут в повседневную практику и в корзину здоровья. Лечение также может быть сопряжено с развитием осложнений. С помощью исследований ученые узнают, как добиться безопасности препаратов и каким пациентам могут подойти эти препараты.

Единственным BiTE, получившим одобрение FDA, является Teclistamab. Ожидается, что следующими будут одобрены Talquetamab и Elranatamab. Эти методы лечения сначала назначаются в больнице, начиная с низкой дозировки, а затем постепенно увеличивают ее до полной дозировки. Препарат вводится подкожной инъекцией. Цель госпитализации — убедиться в отсутствии побочных эффектов, таких как CRS или поражение нервной системы. CRS — это состояние, при котором возникает воспалительная реакция, вызывающая лихорадку и озноб. Кроме того, эти препараты значительно повышают риск различных видов инфекций, поэтому необходимо профилактическое лечение антибиотиками, а иногда и BВИГ-антителами.

Ниже приведена ссылка на лекцию профессора Яэль Коэн, состоявшуюся в июне 2022 года, об инновационных методах лечения миеломы. Эта лекция позволяет получить представление об обширной деятельности по этому вопросу.

Доктор Яэль Коэн — старший гематолог, руководитель службы лечения миеломы в Тель-Авивском медицинском центре (Ихилон).

В результате обширной исследовательской работы, проводимой в Израиле и в других странах, методы лечения миеломы постоянно меняются и совершенствуются. Благодаря деятельности израильской группы по миеломе и нашим связям с международным сообществом исследования миеломы мы постоянно находимся в курсе инноваций, происходящих в этой области.

Для получения новой информации предлагаем вам следить за публикациями в разделе «Медицинские вопросы», слушать лекции и выступления специалистов на различных конференциях, пользоваться печатным информационным бюллетенем и другими средствами.

## НАРЯДУ С ЛЕЧЕНИЕМ

Дополнительную полезную информацию, относящуюся к периоду лечения и основанную на опыте и знаниях пациентов, которые их перенесли, вы можете найти в [«Цифровом справочнике по жизни с миеломой»](#).

## АУТОЛОГИЧНАЯ ТРАНСПЛАНТАЦИЯ

### ЧТО ТАКОЕ АУТОЛОГИЧНАЯ ТРАНСПЛАНТАЦИЯ

Трансплантация собственного костного мозга (или аутологичная трансплантация, аутооттрансплантация) — еще одно звено в цепи лечебных мероприятий, цель которых — уменьшить, насколько это возможно, массу опухолевых клеток. Процесс включает в себя высокодозную химиотерапию для разрушения остаточных клеток миеломы.

При проведении высокодозной химиотерапии разрушаются здоровые клетки костного мозга пациента. Для восстановления функции клеток костного мозга в кровеносную систему пациента возвращают нормальные клетки-предшественники, которые были взяты из его организма и предварительно заморожены. Этот процесс называется «аутооттрансплантация», так как стволовые клетки берутся у пациента и возвращаются ему.

#### **Что такое стволовые клетки?**

*Стволовые клетки (также называемые клетками-предшественниками), представляют собой первичные клетки организма, из которых развивается длинный ряд клеток, включая костные клетки, клетки крови (эритроциты, лейкоциты и тромбоциты), клетки иммунной системы, клетки кожи и др. Концентрации стволовых клеток обнаруживаются в костном мозге, кровеносной системе и пуповинной крови.*

### КОГДА ПРОВОДЯТ АУТОЛОГИЧНУЮ ТРАНСПЛАНТАЦИЮ

- После успешного завершения начального лечения, когда объем заболевания значительно уменьшился, проводят аутологичную трансплантацию, чтобы обеспечить глубокий ответ на лечение и продлить срок ремиссии. Даже в эпоху новых лекарственных препаратов установлено, что аутооттрансплантация значительно углубляет ответ и продлевает ремиссию.
- Когда болезнь плохо поддается лечению – аутооттрансплантация помогает добиться лучшего ответа.
- При рецидиве заболевания - иногда одному пациенту делают более одной аутооттрансплантации. **Повторная трансплантация** – это пересадка, которую проводят повторно при рецидиве заболевания после получения лечения. Поскольку у большинства пациентов в первый раз уже забирается двойное количество стволовых клеток, ограничений на проведение повторной трансплантации нет.

### КОМУ ПОКАЗАНА АУТОЛОГИЧНАЯ ТРАНСПЛАНТАЦИЯ

Аутооттрансплантация подходит не всем пациентам в силу их возраста или сопутствующих заболеваний. В прошлом эту процедуру проводили только пациентам младше 65 лет. Теперь же она считается безопасным методом и для людей более старшего возраста. При необходимости дозу химиотерапии снижают и/или проводят поддерживающую терапию.

Перед трансплантацией пациент проходит проверку функции легких, эхокардиограмму, стоматологический осмотр, комплексные анализы крови и тест на инфекционные заболевания, чтобы выявить возможные проблемы во время процедуры. Согласно результатам этих исследований, пациенту подбирается поддерживающая терапия на протяжении всего процесса трансплантации.

## ЭТАПЫ АУТОЛОГИЧНОЙ ТРАНСПЛАНТАЦИИ

- **Забор стволовых клеток из костного мозга пациента.** Стволовые клетки забираются из крови через катетер, установленный в вене. Для того чтобы выполнить забор клеток, необходимо обеспечить попадание большого количества стволовых клеток в кровотоки. Эта цель достигается путем инъекции особых белков, так называемых факторов роста – они стимулируют продукцию стволовых клеток в костном мозге и в периферической крови. После сбора стволовые клетки замораживают с помощью консерванта. Важно отметить, что клетки-предшественники не подвергаются процессу очистки от клеток миеломы.
- **Интенсивная химиотерапии.** Одно из давно зарекомендовавших себя лекарств от миеломы – Мелфалан (Melphalan), исключительно эффективный препарат, который, с одной стороны, разрушает миеломные клетки, с другой же, однако, уничтожает стволовые клетки в костном мозге, тем самым ослабляя иммунную систему.
- **Возврат стволовых клеток** - инфузия стволовых клеток, собранных на первом этапе, для ускорения процесса обновления клеток костного мозга пациента. Стволовые клетки вновь попадают в костный мозг и восстанавливают его нормальную деятельность, то есть восстанавливают разрушенный костный мозг. До восстановления компонентов крови и обновления костного мозга проходит не менее 10 дней. В течение этого времени больной находится в стационаре, в палате, оснащенной различными защитными системами: необходимо обеспечить, чтобы в период, когда у пациента острый дефицит компонентов крови, не было инфекционных процессов, и чтобы токсичность терапии была не слишком высокой.

## ПОДГОТОВКА К АУТОЛОГИЧНОЙ ТРАНСПЛАНТАЦИИ

Аутологичная трансплантация – это рутинная и достаточно безопасная медицинская процедура. Вместе с тем, процесс непростой и требует особой подготовки как со стороны пациента, так и со стороны его ближайшего окружения. В большинстве случаев необходимо пребывание в стационаре в условиях изолятора на протяжении двух-трех недель.

Процедура может проводиться несколько по-разному в разных больницах, поэтому важно познакомиться с персоналом больницы, где вам предстоит трансплантация, и изучить действующий в ней регламент.

Чтобы как следует подготовиться к процедуре и легко перенести ее, стоит собрать максимум информации еще до госпитализации. Подробную информацию о процессе трансплантации, подготовке, периоде госпитализации, побочных эффектах и выписке из больницы вы можете найти в [«Справочнике по жизни с миеломой»](#).

Эта информация основана на опыте многих пациентов, перенесших аутологичную трансплантацию, а также содержит советы и практические советы о том, как подготовиться к трансплантации, как пережить период госпитализации и каковы побочные эффекты.

Дополнительную информацию и советы по подготовке к трансплантации вы можете найти в наших публикациях.

## ЧТО ТАКОЕ ДВОЙНАЯ ТРАНСПЛАНТАЦИЯ

**Двойная трансплантация (tandem transplant)** - повторная пересадка костного мозга по прошествии 3-6 месяцев после первой. Двойную трансплантацию можно выполнить пациентам, относящимся к группе высокого риска, и у которых первая трансплантация прошла без существенных осложнений, или пациентам, у которых после первой линии терапии достигнут лишь частичный ответ, а трансплантация значительно улучшила ответ на лечение. Следует отметить, что на этот счет существуют разные мнения, и в мире нет консенсуса касательно целесообразности повторной трансплантации.



## ПРЕПАРАТЫ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ МИЕЛОМЫ

### ОСНОВНЫЕ СВЕДЕНИЯ

В последние десятилетия произошел прорыв в лечении миеломы, и из неизлечимого заболевания она превратилась в хроническую болезнь, причем продолжительность жизни пациентов постоянно увеличивается. Для лечения миеломы применяется большое разнообразие препаратов в соответствии с индивидуальными особенностями пациентов и стадией заболевания. На медицинском языке различные этапы лечения болезни называются линиями лечения. Для достижения максимальной эффективности лечения миеломы используют сочетание нескольких препаратов, имеющих разный механизм действия. Каждая линия лечения предлагает различные сочетания препаратов и методов лечения.

Подробная информация о препаратах каждой линии лечения приведена ниже.

В прошлом лечение миеломы основывалось только на [химиотерапевтических препаратах и стероидах](#). В последние годы в лечении миеломы применяются новые препараты, которые целенаправленно воздействуют на определенный механизм в раковых плазматических клетках и предотвращают их рост и размножение, а некоторые даже стимулируют иммунную систему на борьбу с клетками миеломы. Эти препараты обычно назначают в сочетании с низкими дозами [стероидов и химиотерапией](#), что увеличивает длительность достигнутой ремиссии и продолжительность жизни больных миеломой. Конечно, помимо пользы, любое лекарство может иметь и побочные эффекты, поэтому необходим строгий врачебный контроль и коррекция лекарства индивидуально под пациента.

Все новые препараты, указанные здесь, были одобрены для корзины здоровья по различным показаниям (линии лечения, сочетания препаратов, уровни риска) — см. подробности в таблицах ниже.

### Таргентные препараты

Основные препараты таргетной терапии, применяющиеся при лечении миеломы, относятся к трем группам:

- ингибиторы протеасом
- иммуномодуляторы (имиды)
- специфические антитела («биологические» препараты).

#### **Что такое ингибиторы протеасом**

Нормальные клетки, также как и раковые, содержат протеасомы, чья функция заключается в расщеплении поврежденных белков на более мелкие компоненты. Протеасомы также расщепляют неповрежденные белки — этот процесс необходим для контроля многих жизненно важных функций клетки. Мелкие компоненты используются для создания новых белков, в которых нуждается клетка. Протеасомы можно рассматривать как важнейший элемент в системе «переработки» клеточных белков. Ингибирование активности протеасом нарушает нормальный внутренний баланс клетки. Раковые клетки перестают делиться и производить химические вещества, которые стимулируют выработку других раковых клеток. Более того, ингибирование протеасом вызывает гибель раковых клеток.

Клетки миеломы являются крупными производителями белков и зависят от правильного функционирования протеасомной системы. Таким образом, ингибирование протеасом повреждает клетки миеломы больше, чем другие клетки.

## Препараты, относящиеся к группе ингибиторов протеасомы:

- **Velcade (Bortezomib)** был одобрен FDA для лечения миеломы в начале 2000-х годов. Разработка Velcade стала возможной благодаря новаторским исследованиям израильских ученых профессоров Авраама Хершко и Аарона Чехановера, которые получили Нобелевскую премию в 2004 году (вместе с еврейским ученым проф. Ирвингом Роузом). Препарат водится путем подкожной инъекции.
- **Кипролис (Cyprolis)**. carfilzomib одобрены FDA для лечения миеломы в 2012 г. Вводят внутривенно капельно.
- Нинларо (Ninlaro, или Ixazomib). одобрен FDA в ноябре 2015 года. Пероральное лекарство.

### **Что такое имиды**

*Имидный препарат — это препарат, который воздействует на иммунную систему, активируя ее на борьбу против клеток миеломы.*

## Препараты группы имидов:

- **Талидомид (Thalidomide)** — проверенный временем препарат, который использовался в 50-х и 60-х годах 20 века для лечения тошноты и головной боли при беременности, но ретроспективно выяснилось, что он наносит ущерб плоду, поэтому его использование было прекращено. В начале 2000-х было доказано, что препарат эффективен при миеломе, а в 2006 году он был одобрен FDA для лечения миеломы. Необходимо согласие пациентки не забеременеть и пациента не оплодотворить партнершу во время применения препарата.
- **Ревлимид (Revlimid)**, леналидомид - (Lenalidomide) был одобрен FDA для применения при множественной миеломе в 2006 г. Необходимо согласие пациентки не забеременеть и пациента не оплодотворить партнершу во время применения препарата.
- **Имновид (Imnovid)**, помалидомид (Pomalidomide), помалист (Pomalyst) впервые были одобрены FDA для лечения миеломы в 2013 г. Необходимо согласие пациентки не забеременеть и пациента не оплодотворить партнершу во время применения препарата.

### **Что такое специфические антитела**

*Специфические антитела представляют собой антитела к маркерам (специфическим белкам) на поверхности миеломной клетки, которые связываются с раковой клеткой и непосредственно уничтожают ее либо используют собственную иммунную систему пациента для выполнения этой задачи.*

## Препараты, входящие в семейство специфических антител:

- **Дарзалекс (Darzalex)**, даратумумаб (Daratumumab) одобрены FDA для применения при множественной миеломе в 2015 году.
- **Эмплицити (Empliciti)**, элотузумаб (Elotuzumab) одобрен FDA для лечения множественной миеломы в 2015 году.

### **Что такое биспецифические антитела**

Биспецифические антитела представляют собой антитела, имеющие два плеча: одно плечо связывается с клеткой миеломы через специфический рецептор, а другое - с Т-клеткой, которая является клеткой иммунной системы. Антитело связывает миеломную клетку с Т-клеткой и, таким образом, убивает миеломную клетку. Существует несколько типов биспецифических антител, которые связываются с различными рецепторами на клетках миеломы, большинство из них находятся на стадии клинических исследований и, как ожидается, в будущем пополнят большой арсенал препаратов для лечения миеломы.

#### • **Конъюгат антитела с лекарственным веществом (antibody drug conjugate)**

Белантамаб (Belantamab) – антитело, нацеленное на клетки миеломы, которое применяется с химиотерапией. Антитело прикрепляется к миеломной клетке, проникает в нее и высвобождает химиопрепарат. Лекарство включено в корзину здоровья в пятой линии лечения. Его вводят по одной инфузии каждые три-восемь недель. Перед первыми дозами необходимо пройти обследование у офтальмолога, чтобы убедиться в безопасности проведения лечения для глаз.

#### • **CART**

CART — это Т-клетки иммунной системы, умеющие убивать клетки миеломы. На первом этапе Т-клетки пациента берут из крови и в них вживляют специальную антенну, которая направляет их прямо на клетки миеломы, как ракету. Количество этих сконструированных клеток значительно увеличивают, а затем возвращают в организм пациента посредством инфузии. Перед введением клеток необходимо провести химиотерапию, чтобы организм не атаковал сконструированные Т-клетки. Существует два одобренных Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (FDA) CART для лечения миеломы. В обоих случаях мишень на миеломной клетке - BCMA. Проведено много исследований, посвященных тестированию CART, в которых изучались разные мишени на миеломной клетке.

**CART и биспецифические антитела** продемонстрировали впечатляющие результаты у пациентов с резистентным заболеванием, которые уже получали многие препараты для лечения миеломы. Считается, что эти методы обладают большими перспективами для таких пациентов. Проведены клинические исследования по применению этого метода лечения в первой линии, в том числе исследования, в которых их эффективность сравнивают с эффективностью аутологичной трансплантации.

## **Препараты для укрепления костей**

Одним из частых осложнений миеломы является повреждение костей и боль в костях. Поэтому больным миеломой назначаются лекарства для купирования боли и снижения скорости разрушения костей.

Обычно даются препараты группы бисфосфонатов:

- Аредиа (Aredia) вводится длительной инфузией.
- Зомера (Zomera) вводится короткой инфузией; назначается также витамин D.
- Бонефос (Bonafos) - принимают перорально (менее эффективен при миеломе).

Длительный прием бисфосфонатов может привести к некрозу челюстных костей, в особенности после хирургических манипуляций в полости рта (удаление зуба, имплантация, операция на десне).

Это осложнение встречается нечасто, но его лечение сопряжено со многими сложностями, поэтому, чтобы снизить риск, стараются завершить инвазивное лечение кариеса (пломбирование и удаление зубов) до начала лечения бисфосфонатами. Лечащий стоматолог должен быть проинформирован о том, что пациент получает или ранее получал лечение бисфосфонатами. Допускается проведение процедур по удалению зубного камня, пломб и других процедур с использованием бисфосфонатов.

В редких случаях применение бисфосфонатов также может вызвать поражение почек. Имеются противопоказания для лечения пациентов с почечной недостаточностью.

**Деносумаб** (Denosumab) / **XGEVA** - препарат, основанный на отличном от бисфосфонатов механизме предотвращения костных поражений у пациентов с миеломой. Одобрен в 2018 году для лечения пациентов с множественной миеломой и зарегистрирован в Израиле по этому показанию с апреля 2019 года.

Лечение деносумабом проводят подкожно один раз в месяц. Преимущества деносумаба заключаются в том, что он не выводится через почки, поэтому риск почечных побочных эффектов ниже, и его также можно применять у пациентов с почечной недостаточностью.

Частота таких осложнений, как некроз челюстных костей аналогична таковой при применении бисфосфонатов (аредиа или зомера).

Подробнее о лечении травм костей читайте в главе «Лечение побочных эффектов и осложнений заболевания».

## ПРЕПАРАТЫ И ИХ СТАТУС В КОРЗИНЕ ЛЕКАРСТВ

### Лекарства, применяемые при миеломе

Стероиды

Prednison, Dexamethasone

Талидомид (Thalidomide)

Велкейд (Velcade) Bortezomib

Ревлимид Revlimid (Lenalidomide)

Карфилзомиб (Kyprolis, Carfilzomib)

### Регистрация и статус в Корзине медицинских услуг

Без ограничения

Для первой линии и далее

#### Для первой линии и далее

Пациент имеет право на лечение велкейдом, даже если его заболевание изменилось после предшествующего лечения этим препаратом.

**Для первой линии** — для всех пациентов.

**Для второй линии** - в дополнение к стероидам с одним из следующих препаратов: дарзалекс (даратомумаб), иксазомиб (нинларо), алемтузумаб (эмплисити) или карфилзомиб (кипролис).

**Поддерживающая терапия** - после аутологичной трансплантации костного мозга

Для второй линии - с добавлением дексаметазона (в сочетании с ревалимидом или без него). В этом случае пациенты имеют право на лечение только одним из следующих препаратов: нинларо, эмплисити, дарзалекс, кипролис.

Для третьей линии - для пациентов, еще не получавших лечения кипролисом и у которых заболевание носит персистирующий или рецидивирующий характер после максимального использования любого из следующих препаратов: ревалимид, велкейд, талидомид, и если у пациентов не было противопоказаний к одному из вышеперечисленных препаратов.

Для четвертой линии - для пациентов, еще не получавших лечения кипролисом и у которых заболевание носит персистирующий или рецидивирующий характер и которые получали помалидомид в третьей линии.

**Для второй линии** — в сочетании с велкейдом и дексаметазоном.

**Для третьей линии** - в сочетании с дексаметазоном у тех, кто получал один из следующих препаратов: велкейд, талидомид и ревалимид, и у них заболевание изменилось или не ответило на лечение.

**Для четвертой линии** - для пациентов, еще не получавших лечения помалидомидом и у которых заболевание является резистентным или рецидивирующим и получавших лечение кипролисом в третьей линии.

## Лекарства, применяемые при миеломе

## Регистрация и статус в Корзине медицинских услуг

Помалидомид (Pomalidomide, Imnovid)

**Для первой линии** - для кандидатов на трансплантацию в сочетании с велкейдом, талидомидом и Декса. Для не кандидатов на трансплантацию в сочетании с леналидомидом и декса или в сочетании с велкейдом.

**Для второй линии** - в сочетании с ревалимидом (леналидомидом) и дексаметазоном у пациентов, у которых заболевание прогрессировало после предшествующего лечения, включавшего велкейд/талидомид, но не включавшего ревалимид.

**Для третьей линии** - в сочетании с велкейдом (бортезомибом) и дексаметазоном у пациентов, у которых заболевание прогрессировало после предшествующего лечения, включавшего ревалимид.

**Для четвертой линии и далее** - для пациентов, у которых заболевание носит персистирующий или рецидивирующий характер после максимального применения препаратов группы ингибиторов протеасом (велкейд, кипролис, нинларо) и группы иммуномодулирующих препаратов. Лечение препаратом четвертой линии актуально для тех, кто прежде не принимал этот препарат.

Эмплисити (Elotuzumab)

**Для второй линии** - сочетание дексаметазона с ревалимидом.

\*В этом случае пациенты имеют право на лечение только одним из следующих препаратов: нинларо, эмплисити, дарзалекс, кипролис.

Нинларо (Ixazomib)

**Для второй линии** - сочетание дексаметазона с ревалимидом.

\*В этом случае пациенты имеют право на лечение только одним из следующих препаратов: нинларо, эмплисити, дарзалекс, кипролис.

Белантамаб Мафодотин (Belantamab Mafodotin)

**Для поздней линии терапии после как минимум 4 предыдущих линий**, включая: леналидомид, бортезомиб, даратомумаб, помалидомид, карфилзомиб. Пациенты имеют право на лечение только одним из двух препаратов: белантамаб или селинексор.

Селинексор (Selinexor)

**Для второй линии** - с добавлением дексаметазона (в сочетании с ревалимидом или без него). В этом случае пациенты имеют право на лечение только одним из следующих препаратов: нинларо, эмплисити, дарзалекс, кипролис.

**Для третьей линии** - для пациентов, еще не получавших лечения кипролисом и у которых заболевание носит персистирующий или рецидивирующий характер после максимального использования любого из следующих препаратов: ревалимид, велкейд, талидомид, и если у пациентов не было противопоказаний к одному из вышеперечисленных препаратов.

Мелфалан (Melphalan)

**Для четвертой линии** - для пациентов, еще не получавших лечения кипролисом и у которых заболевание носит персистирующий или рецидивирующий характер и которые получали помалидомид в третьей линии.

Химиотерапевтические препараты

**Без ограничений**

Лекарства группы бисфосфонатов (аредиа, зомера, бонфос)

**Без ограничений** (за исключением бендамустина)

Деносумаб (Denosumab) / XGEVA

**Без ограничений**

Одобен больничной кассой Маккаби для всех пациентов с миеломой, застрахованных в Маккаби. В других больничных кассах препарат утверждается в особых случаях путем направления в комиссии по исключениям. До тех пор, пока препарат не включен в корзину, деносумаб (XGEVA) для пациентов с множественной миеломой можно приобрести через частную страховку.

## СОЧЕТАНИЕ ПРЕПАРАТОВ ДЛЯ ЛИНИЙ ТЕРАПИИ

В следующей таблице представлены распространенные сочетания препаратов для лечения миеломы, включенных в корзину лекарств, в соответствии с линией терапии.


### Что такое корзина лекарств

Корзина медицинских услуг (или «корзина лекарств») — это набор услуг, лекарственных средств, методов лечения, оборудования и медицинских изделий, которые пациенты, застрахованные в больничных кассах, имеют право на получение в силу закона о государственном медицинском страховании. Корзина препаратов включает в себя широкий спектр методов лечения больных миеломой на разных стадиях заболевания («линии терапии»). Каждая линия терапии включает различные сочетания препаратов и вариантов, предлагаемых пациентам.

### Важная информация

- Показание для каждого сочетания препаратов в определенной линии терапии, указанной в таблице, обусловлено составом препаратов, которые пациент получал в предыдущих линиях, особенностями его заболевания (например: наличие факторов риска) и тем, является ли он кандидатом на аутотрансплантацию или нет.
- Пациент может получать в каждой линии терапии только одно сочетание препаратов из всех вариантов, перечисленных в таблице.
- Данную таблицу следует читать вместе с таблицей [«Лекарства и их статус в корзине медицинских услуг»](#).

Аббревиатуры	Сочетание препаратов	Линия терапии
VCD	велкейд + цитоксан + декса	1
VTD	велкейд + талидомид + декса	1
VRD	велкейд + ревлимид+ декса	1 Для пациентов, не являющихся кандидатами на трансплантацию - во всех кассах Для кандидатов на трансплантацию - только для застрахованных Маккаби и Клалит)
DVRD	даратумумаб + велкейд + ревлимид+ декса	Линия 1 для кандидатов на аутоимплантацию
DRD	дарзалекс + ревлимид + декса	Линия 1 или 2 для не являющихся кандидатами на аутоимплантацию
DVD	дарзалекс + велкейд + декса	2
KRD	карфилзомиб + ревлимид + декса	2
IRD	иксезомиб + ревлимид+ декса	2
ERD	эмплисити + ревлимид+ декса	2
PD	помалидомиб + декса	3
KD	карфилзомиб + декса	3
DARA+ dex	дарзалекс + декса	4
PVD	помалидомид + велкейд + декса	2 или 3



**FISH, CRAB –  
какие еще морепродукты  
есть у вас?**

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

## ЛЕЧЕНИЕ ПОБОЧНЫХ ЭФФЕКТОВ И ОСЛОЖНЕНИЙ

В этой главе описаны способы лечения различных осложнений, которые могут быть вызваны болезнью или развиваться в результате ее лечения. Такое лечение называется поддерживающей терапией. Ее можно проводить одновременно с лечением болезни или без лечения самой болезни. Осложнения миеломы и побочные эффекты обычно проходят по окончании курса лечения, по мере того как снижается количество злокачественных клеток. Вместе с тем, необходимо принимать меры по уменьшению этих явлений, чтобы облегчить вызываемые ими физические и душевные страдания.

### ПОРАЖЕНИЯ КОСТЕЙ ПОЗВОНОЧНИКА

Одним из частых осложнений миеломы является повреждение костей и боль в костях. У 90% больных миеломой в какой-то момент болезни развивается поражение костей.

Наши кости находятся в непрерывном процессе разрушения и строительства. Разрушение осуществляется клетками, называемыми остеокластами, а строительство - остеобластами. При миеломе равновесие нарушается: вещества, выделяемые миеломными клетками, вызывают повышенную активность остеокластов и подавляют остеобласты, вызывая, таким образом, чрезмерное разрыхление кости, вызывающее «дырки» в костной ткани (литические поражения) и даже переломы (патологические переломы).

Лечение поражений костей:

- Лечение бисфосфонатами (аредиа или зомера) — лечение проводится один раз в месяц в течение до 3 месяцев. Его цель — остановить разрушение костных тканей и стимулировать их регенерацию. Препараты купируют боль, ингибируют разрушение костей и предотвращают переломы или новые литические поражения. Лечение бисфосфонатами может иметь побочные эффекты, такие как некроз костей челюсти. Это явление может произойти, в частности, после хирургической операции в полости рта (удаление зуба, имплантация, операция на деснах). По этой причине перед началом лечения необходимо провести комплексное стоматологическое обследование в стоматологической и челюстно-лицевой клинике, а также, при необходимости, провести удаление зубов и инвазивное лечение до начала лечения бисфосфонатами. Подробнее см. в [статье на эту тему доктора Ноама Ярома](#). Также необходимо выполнить анализы крови на уровень кальция и креатинина, чтобы убедиться, что в результате длительного применения препарата функция почек не нарушена. Одновременно с приемом лекарства рекомендуется принимать добавки с витамином D и кальцием (за исключением случаев, когда уровень кальция в крови высок).
- Деносумаб (Denosumab)/XGEVA — еще один препарат для предотвращения костных поражений у пациентов с миеломой. Он состоит из моноклонального антитела, которое ингибирует развитие и активность остеокластов (клеток, разрушающих костную ткань), активность которых повышается при миеломе. Преимущества деносумаба по сравнению с бисфосфонатами заключаются в том, что он не выводится через почки, поэтому снижается риск почечных побочных эффектов, а также его можно применять у пациентов с почечной недостаточностью. Частота таких осложнений, как некроз челюстных костей аналогична таковой при применении бисфосфонатов (аредиа или зомера). Целенаправленное облучение, индивидуально подобранное для каждого пациента, иногда используется для облегчения боли и уменьшения повреждения костей.
- Целевое облучение, индивидуально подобранное для каждого пациента, иногда используется для облегчения боли и уменьшения поражения костных тканей.
- В случаях выраженного поражения костей можно прибегнуть к ортопедической операции по восстановлению поврежденной кости – обычно костей конечностей или спины.
- Если речь идет о поражении позвонков, можно прибегнуть к более сложным манипуляциям, таким как инъекция костного цемента, баллонная кифопластика и др.



**Инъекция костного цемента (Bone Cement)** – для консолидации кости, коррекции компрессионного перелома и фиксации положения позвонков, находящихся на грани коллапса. Цемент вводится под местной анестезией в поврежденный позвонок.

**Баллонная кифопластика (Balloon Kyphoplasty)** – при выполнении данной манипуляции в позвонок вводят эластичный стент наподобие баллона и надувают его настолько, чтобы кость приобрела нормальный объем. В этом положении в кость вводят костный цемент. Для подробного объяснения этого метода лечения [нажмите здесь](#).

Ниже приведена ссылка на лекцию профессора Ирит Авиви, заведующей отделением гематологии больницы Ихилон, на тему поражения костей при миеломе. Лекция была прочитана в рамках цикла лекций по миеломе, инициированных больницей Ихилон в августе 2020 года.

## ПОВЫШЕНИЕ УРОВНЯ КАЛЬЦИЯ В КРОВИ (ГИПЕРКАЛЬЦИЕМИЯ)

Интенсивная деструкция костной ткани вызывает повышенное высвобождение кальция в кровяное русло. В результате в крови обнаруживается повышенный уровень кальция (гиперкальциемия). Это явление может привести к ряду симптомов: дезориентация, обезвоживание, запоры, усталость, слабость.

Выраженная гиперкальциемия часто требует госпитализации, инфузионной терапии, немедленного начала терапии миеломы, назначения стероидов и бисфосфонатов (аредия или зомера). Иногда также можно использовать кальцитонин.

## АНЕМИЯ

- Утомляемость и слабость при миеломе могут быть следствием анемии, которая развивается у некоторых пациентов. Лечение анемии простое и эффективное:
- При легкой и средней степени могут применяться лекарства группы эритропоэтинов, которые ускоряют выработку эритроцитов. К таким препаратам относятся: бинокрит, эпрекс, рекормон, аранесп.
- В случаях тяжелой анемии принято делать переливание крови – обычно вводится эритроцитарная масса, после извлечения лейкоцитов и анализа на наличие вирусов.

## ПОРАЖЕНИЕ ПОЧЕК

Поражение почек может вызвать утомляемость, слабость, тошноту, а в тяжелых случаях также нарушения солевого баланса и обмена веществ.

При поражении почек важно как можно раньше начать лечение, чтобы сохранить их функцию. Лечение включает введение жидкостей, стероидов и лечение миеломы. В некоторых случаях тяжелого нарушения функции почек необходимо лечение диализом.

## ИНФЕКЦИИ

У многих больных имеет место подавление иммунной системы, снижение выработки лейкоцитов и нормальных антител. Отсюда и предрасположенность к развитию инфекции или к повышению температуры. Иногда миелому диагностируют после повторных эпизодов пневмонии или других инфекций.

**При повышении температуры (свыше 38°) следует немедленно обратиться к врачу.**

В случае инфекции при необходимости дается антибиотик. Показания к назначению антибиотиков больным миеломой не такие, какие приняты применительно к здоровым людям: в данном случае врачи склонны начинать лечение раньше ввиду слабости иммунной системы.

В случае сниженных показателей крови рекомендуется назначать факторы роста типа G-CSF (например, Neupogen), стимулирующие выработку лейкоцитов.

При тяжелых инфекциях и выраженном снижении уровня антител по результатам лабораторных анализов, иногда дается концентрированная внутривенная инфузия иммунных белков (иммуноглобулинов - Ig). Капельница ставится в рамках дневного стационара раз в месяц. Препарат вводится медленно. Перед началом сеанса делается анализ на уровень иммуноглобулинов в организме. Если выявляется полное отсутствие IgA, процедура отменяется ввиду опасения тяжелой аллергической реакции.

Пациенты с миеломой, как правило, склонны к инфекциям, однако самый высокий риск инфекций возникает во время аутотрансплантации (в то время, когда количество лейкоцитов очень низкое), а также при применении новых иммунологических методов лечения (CART и биспецифические антитела).

Ввиду предрасположенности пациентов с миеломой к развитию инфекций принято давать профилактический курс:

- Зовирекс (=ацикловир) – для профилактики заражения вирусом Herpes zoster (возбудитель опоясывающего лишая) больным, получающим лекарства из группы ингибиторов протеазы (напр., велкейд). Зовирекс принимают на всем протяжении курса, а также на протяжении года после аутологичной трансплантации.
- Resprim – для профилактики воспаления легких (вида пневмоцистной пневмонии): назначается 2-3 раза в неделю больным, получающим стероиды, а также на протяжении 6 — 12 месяцев после аутологичной трансплантации.
- Прививки против сезонного гриппа и воспаления легких (Pneumovax, Prevenar).

## БОЛИ

Болевой синдром – одно из характерных осложнений множественной миеломы и ее лечения. Боль может быть обусловлена поражениями различных органов, вызванными болезнью – костей, почек, мышц, нервов и др. Наряду с лечением миеломы важно также принимать меры по облегчению болей.

Наряду с лечением основного заболевания важно также прибегнуть к помощи специалистов по лечению боли или к паллиативной терапии.

Для лечения боли могут быть использованы:

- Болеутоляющие средства, отпускаемые без рецепта, а также препараты из группы опиатов (морфин и кодеин), антидепрессанты и противосудорожные средства, применяющиеся также для облегчения нейропатических (нервного происхождения) болей.

**Ввиду предрасположенности больных миеломой к поражению почек следует воздержаться от приема лекарств из группы нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП – NSAIDS), таких как ибупрофен, адвил, нурофен, этопан, селекоксиб, вольтарен и другие.**

- Медицинская марихуана (каннабис) также может помочь в купировании болей.
- Некоторые виды альтернативной медицины и здорового образа жизни, в том числе физиотерапия, регулярная физкультура, иглоукалывание и массаж. Все эти методы могут помочь в облегчении болей.
- Облучение или хирургическое вмешательство (кифопластика).

Ниже приведена ссылка на дискуссию о том, как пациенты с миеломой справляются с проблемой боли, с участием д-ра Рони Цабара и д-ра Ури Рубио. Диалог состоялся в рамках восьмой ежегодной конференции АМЕН. Д-р Цабар является основателем клиник Цабар и экспертом в области паллиативной медицины. Д-р Рубио - заместитель директора Института гематологии и Клиники миеломы Медицинского центра Сорока.

## ПОВЫШЕННАЯ ВЯЗКОСТЬ КРОВИ (hyper-viscosity)

Повышение уровня моноклонального белка в крови в очень редких случаях может привести к повышенной вязкости крови и, как следствие, к замедлению кровотока. Несмотря на то, что это явление встречается довольно редко, оно может вызывать помутнение зрения, головные боли и головокружение.

В таких случаях прибегают к процедуре под названием плазмаферез. Процесс похож на гемодиализ: кровь проходит через внешний фильтр, плазма отделяется и заменяется; затем кровь возвращается в организм пациента.

## НАРУШЕНИЯ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА

Различные виды лечения миеломы нередко приводят к нарушениям со стороны желудочно-кишечного тракта – запорам, поносам, изжоге, тошноте. Эти расстройства лечат с помощью диеты, физической активности и соответствующих лекарств:

- от изжоги - омепразол;
- от тошноты - прамин, зопран, сетрон
- При запорах - необходимо уделять внимание движению, обильному питью и придерживаться диеты, богатой клетчаткой. Можно также есть чернослив и пить сок из чернослива. При необходимости могут быть использованы следующие препараты: дюфалак, нормалакс, лаксадин.
- При диарее обязательно пейте жидкости с добавлением соли, чтобы предотвратить обезвоживание. Рекомендуется есть больше риса, бананов и тостов. При необходимости можно использовать противодиарейные средства, такие как имодиум и stop it.

## НЕЙРОПАТИЯ

Нейропатия, один из распространенных побочных эффектов терапии, проявляется поражением мелких нервов рук и ног. При легкой форме ощущается онемение и снижение чувствительности (эффект «перчаток» или «носков»), в более тяжелых случаях – жгучая боль и нарушение моторной функции.

При миеломе нейропатия возникает обычно как побочное явление приема лекарств (таких как велкейд или талидомид). В таких случаях следует рассмотреть возможность снижения дозы препарата или даже его отмену. Можно прибегнуть к лекарствам, таким как лирика или симбалта. Также облегчению нейропатических симптомов может помочь медицинская марихуана.

У больных с нейропатией, изначально возникшей по другим причинам (например, на фоне диабета), наблюдается повышенная предрасположенность к данному осложнению. Пациенты с амилоидозом склонны к нейропатии на фоне миеломы как таковой.

## НАРУШЕНИЯ КРОВЕНОСНОЙ СИСТЕМЫ

Лекарства из семейства имидов могут вызывать ряд побочных эффектов, в том числе: образование тромбов и тромбоз глубоких вен. Обычно для профилактики назначают антикоагулянты в зависимости от степени риска образования тромбов. Среди применяемых обычно средств: аспирин/кумадин/класан. Иногда также могут быть назначены антикоагулянты нового поколения.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Побочные эффекты лечения и осложнения заболевания можно лечить с помощью различных методов лечения и лекарств. Важно убедиться, что нет конфликта между различными видами лечения.

Поэтому необходимо проконсультироваться с лечащим врачом относительно любого вида терапии, который вы собираетесь начать.

Кроме того, существует множество дополнительных вспомогательных мер, которые могут помочь справиться с различными побочными эффектами и улучшить качество жизни, например:

- Физическая активность, адаптированная к состоянию здоровья
- Здоровое питание и добавки
- Здоровый сон
- Снятие напряжения различными способами.



# КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

## Что такое клиническое исследование

Клиническое исследование — это контролируемое испытание на людях, роль которого заключается в проверке эффективности и безопасности нового метода лечения.

Клинические испытания проводятся в соответствии со строгими правилами этики и контроля, которые обеспечивают защиту интересов пациента.

Клинические испытания единую структуру, которая включает в себя фиксированные, объективные и определенные меры для оценки эффективности нового препарата. До одобрения препарата для использования широкой публикой обычно проводятся три фазы испытаний. Неудача на любой фазе препятствует переходу к следующей фазе. Только после успешного завершения третьей фазы препарат будет одобрен для использования соответствующими органами. Наблюдение за состоянием здоровья пациентов продолжается даже после получения одобрения.

### Клинические испытания. Фаза 1.

На первой фазе клинических испытаний новое лекарство впервые вводят людям. Целью этого шага является проверка того, является ли препарат безопасным для использования и не представляет ли он опасности или вреда для пациентов.

На этом этапе препарат вводят в различных дозах. Начинают с низкой дозы и увеличивают ее только после того, как убеждаются, что лечение этой дозой не нанесло вреда участникам. Это продолжается до тех пор, пока не достигается доза, причиняющая значительный вред пациентам. Доза, которую выбирают для продолжения испытаний, будет дозой, предшествующей той, которая наносит ущерб.

**На этом этапе проверяется не эффективность препарата, а только его безопасность и доза, которую можно применять.**

### Клинические испытания. Фаза 2.

**Вторая фаза клинических испытаний предназначена для проверки эффективности лечения** — влияет ли новый препарат на заболевание или нет.

На этом этапе препарат вводят в дозе, определенной на первом этапе клинического испытания, примерно от 100 до 300 пациентов и проверяют влияние лечения на показатели заболевания.

### Клинические испытания. Фаза 3.

После того, как во второй фазе было доказано, что лекарство работает, **целью третьей фазы является сравнение нового лекарства с обычным лекарством.** На этом этапе участвуют сотни, а иногда и тысячи пациентов в нескольких медицинских центрах по всему миру. Пациенты разделены на две группы. Одна группа получает новое лечение, а другая — традиционное. Для достижения результатов, максимально отражающих истину, деление участников на группы происходит совершенно случайно (обычно методом лотереи). Сравнение проводится между теми, кто получает новое лекарство, и теми, кто принимает обычное лекарство. Цель сравнения и последующего наблюдения — показать, что новый препарат не менее эффективен и безопасен, чем традиционный.

## КОГДА И КОМУ СТОИТ УЧАСТВОВАТЬ В КЛИНИЧЕСКОМ ИССЛЕДОВАНИИ

Участие в клинических исследованиях имеет свои преимущества и недостатки. Если возник такой вопрос, вы можете обратиться за консультацией к нескольким специалистам.

Для пациента клинические исследования иногда являются единственным способом получить новое лекарство, у которого нет приемлемой замены. В таком случае у пациента есть шанс извлечь выгоду из клинических исследований и получить лекарство, которое может спасти ему жизнь, но еще не одобрено для применения. Это особенно верно, когда существующий терапевтический ответ недостаточно эффективен для данного пациента.

Пациент, который уже получил обычные методы лечения и нуждается в новом лечении, может получить пользу от участия в исследовании. В других случаях, особенно когда в исследовании сравнивают новое лечение с традиционным лечением, которому пациент еще не подвергался, невозможно заранее оценить, получит ли пациент пользу от своего участия в исследовании.

Еще одно преимущество участия в клинических исследованиях касается тщательного наблюдения за пациентом и его состоянием здоровья. Это последующее наблюдение включает в себя интенсивное изучение течения болезни каждого участника и его реакции на лечение, а также проверку показателей его качества жизни и побочных эффектов. Клинические данные влияют на продолжение лечения пациента. Также пациент может прекратить участие в исследовании на любом этапе.

Важно отметить, что участие в клинических исследованиях способствует лечению миеломы и помогает другим пациентам получить эффективное лечение, поскольку новые препараты не могут быть введены в регулярный прием без надлежащей проверки в ходе клинических исследований.

- Когда встает вопрос об участии в исследовании, целесообразно проверить следующие моменты:
- Какое лечение получит больной? Присоединение к исследованию не обязательно гарантирует, что участник действительно получит новое лечение. Иногда ни пациент, ни врач не могут знать, какое лечение получит пациент.
- Что требует исследование от пациента (какие анализы ему нужно сдать, как часто он должен приезжать в больницу)?
- Что уже известно о лечении? Как долго пациенты, использовавшие его, находились под наблюдением?
- Каковы известные риски и побочные эффекты лечения? Следует учитывать, что опыт применения лечения невелик и пока накоплено не так много знаний о побочных эффектах и других последствиях.

## ГДЕ ПРОВОДЯТСЯ КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ МИЕЛОМЫ

Клинические исследования проводятся во многих больницах Израиля. Участие в клиническом исследовании иногда вынуждает пациента менять больницу и/или врача, даже если его постоянный лечащий врач остается в курсе лечения.

Мы разработали специальный инструмент, который позволяет найти клинические исследования, проходящие в Израиле, важные для каждого из нас лично, заполнив онлайн-анкету. Чтобы найти специализированные клинические исследования, [нажмите здесь](#).

Список клинических исследований также опубликован на нескольких веб-сайтах, в том числе:

Сайт Минздрава, [нажмите здесь](#).

веб-сайт медицинских исследований. для получения подробной информации [нажмите здесь](#).

**Мы разработали особый инструмент – онлайн-анкету, заполнив которую, вы сможете найти клинические исследования, проводящиеся в Израиле и актуальные лично для каждого из нас.**

**Чтобы найти исследования, подходящие именно вам, посетите сайт >> [www.amen.org.il](http://www.amen.org.il)**





**Дом • Знания • Друзья • Семья • Конференции • Поощрение исследований**

**Свяжитесь с нами:**

веб-сайт: [www.amen.org.il](http://www.amen.org.il)

Горячая линия: 052-2262326

Эл. почта: [info@amen.org.il](mailto:info@amen.org.il)

📍 Множественная миелома – Ассоциация АМЕН | Закрытая группа:  
Жизнь с миеломой а/я 377 Кираон, Кирьят Оно 5510301

**АМЕН** - Ассоциация множественной миеломы (Зарегистрированная ассоциация)