

Translated by George I. Sidorovich. Main Military Hospital. Moscow. Russia.

Миелома это опухоль происходящая из плазматических клеток, поражающая и разрушающая кости.

Перспективы больных множественной миеломой в последнее время значительно улучшились. Современные методы лечения позволяют уменьшить проявления тягостных симптомов заболевания и продлить жизнь на годы, а иногда на десятилетия. Однако, и в настоящее время полное выздоровление от множественной миеломы практически невозможно и лечение этого заболевания по прежнему остаётся трудной задачей для врачей.

### **Что известно о причинах этого заболевания?**

Множество учёных и врачей во многих странах исследуют множественную миелому. Однако, до настоящего времени не ясно что вызывает это заболевание и как можно предотвратить его развитие. Тем не менее необходимо подчеркнуть, что не известно случаев передачи множественной миеломы от одного человека к другому. Иными словами, **множественная миелома не заразна**. Дома больной множественной миеломой не представляет никакой угрозы для своих близких.

### **Почему проблемы связанные с множественной миеломой так сложны?**

- **Потому, что не известно случаев полного излечения**, лечение может только уменьшать выраженность симптомов заболевания, и улучшить качество жизни больного.
- **Еще не накоплен достаточный опыт по применению некоторых видов лечения, чтобы точно знать, что произойдёт с больным в будущем**. Более того, у разных больных одна и та же терапия может оказать различный эффект. Ваши врачи не могут дать Вам никаких гарантий.
- **Практически все виды лечения множественной миеломы могут сопровождаться тяжёлыми побочными эффектами**. Некоторые из них способны создать реальную угрозу жизни. Больной, его родственники и врачи могут иметь различные точки зрения на вопрос о том какой риск является приемлемым. Их мнения могут также различаться в отношении приемлемых возможностей исходов лечения.

Таким образом больной множественной миеломой стоит перед трудным выбором. При принятии решения, врачи будут Вашими главными помощниками. Они могут описать возможные методы борьбы с заболеванием и после принятия с совместного Вами решения, назначить терапию. Очень важно, чтобы Вы имели представление о «характере»

этого заболевания и имели возможность принимать участие в выработке совместного с врачами решения.

### **Пять важных вопросов:**

Для того, что бы сделать правильный выбор больной и его семья должны знать:

1. Что такое множественная миелома и какое воздействие это заболевание оказывает на организм?
2. Каким образом врачи подтверждают диагноз множественной миеломы и как они обнаруживают, что болезнь прогрессирует?
3. Какой эффект следует ожидать от лечения?
4. Какие виды лечения множественной миеломы могут быть применены.
5. Как выбрать подходящую для Вас терапию.

Оставшаяся часть данного руководства будет посвящена ответам на эти вопросы. В конце приведен словарь терминов, имеющих отношение к множественной миеломе.

### **1. Что такое множественная миелома и какое воздействие это заболевание оказывает на организм?**

Множественная миелома это заболевание костного мозга опухолевой природы. Точнее - результат неконтролируемого размножения плазматических клеток. Заболевание обычно встречается в пожилом возрасте, молодые люди поражаются значительно реже.

Плазматические клетки являются важнейшей частью иммунной системы человека. Костный мозг является «фабрикой» по производству как плазматических клеток, так и других клеток крови. У взрослого человека больше всего костного мозга содержится в костях таза, в позвоночнике, черепе, а так же в длинных костях верхних и нижних конечностей.

В норме, плазматические клетки содержатся в костном мозге в очень небольшом количестве (менее 5% от всех клеток костного мозга). Как уже упоминалось ранее, множественная миелома сопровождается неконтролируемым размножением плазматических клеток. В результате этого их содержание в костном мозге значительно увеличивается (более 10%, а иногда до 90% и более). Поскольку плазматических клеток много, они легко выявляются при исследовании препаратов костного мозга полученных с помощью пункции или трепанобиопсии под микроскопом. Опухолевые плазматические клетки являются моноклональными, то есть все они происходят от одной клетки, начавшей бесконтрольно размножаться.

Плазмоклеточная опухоль представляет собой скопление плазматических клеток и называется плазмоцитомой. Плазмоцитомы могут возникать как внутри костей (интрамедулярно), так и за пределами костной ткани (экстрамедулярно). Больные множественной миеломой могут иметь одну или несколько плазмоцитом. Больные плазмоцитомой не обязательно имеют множественную миелому. Встречаются больные с солитарными плазмоцитомами (солитарный - значит единственный), однако у них существует высокий риск возникновения множественной миеломы в будущем. Множественная миелома характеризуется несколькими плазмоцитомами, проявляющимися в виде очагов разрушения костной ткани и/или равномерным ростом плазматических клеток в костном мозге.

Плазматические клетки вырабатывают так называемые цитокины (вещества стимулирующие рост и/или активность некоторых клеток) называемых **остеокласт активирующем фактором (ОАФ)**. ОАФ стимулирует рост и активность остеокластов, деятельность которых приводит к разрушению костей (резорбции). При утрате более 30% массы костной ткани, у больного могут отмечаться тяжёлый остеопороз, или очаги разрушения костной ткани, на рентгеновских снимках костей выглядящих как «дыры». Эти изменения могут привести к снижению прочности скелета и способствовать развитию переломов. Таким образом, в большинстве случаев первыми признаками множественной миеломы являются боли в костях или переломы.

Размножение плазматических клеток в костях может нарушать химическое равновесие, необходимое для нормальной жизнедеятельности организма.

- Плазматические клетки выделяют специальные белки называемые антителами, которые играют важную роль в работе иммунной системы. Однако избыток этого белка может быть потенциально опасным, вызывать поражение почек и приводить к нарушению нормального тока крови в мелких сосудах. Фрагменты антител, называемые лёгкими цепями или белком Бенс-Джонса могут определяться в моче. Поэтому множественная миелома часто определяется после обнаружения необычно высокой концентрации белка в крови и в моче.
- Когда кости больного множественной миеломой разрушаются под воздействием заболевания, высвобождается большое количество кальция, что может приводить к повышению его содержания в крови. Это состояние называется «гиперкальциемия». Неконтролируемая гиперкальциемия часто вызывает опасные для жизни осложнения, включая почечную недостаточность и нарушения сознания.

- Избыток плазматических клеток в костях, кальция и белка в крови может приводить к снижению количества эритроцитов (красных кровяных клеток) то есть к анемии и вызывать у больного слабость. Для больных множественной миеломой характерно угнетение функции иммунной системы, что приводит к повышенной восприимчивости к инфекционным заболеваниям. Кроме того, течение заболевания иногда сопровождается снижением концентрации в крови тромбоцитов и/или снижением их функциональной активности, это может приводить к частым кровотечениям.

## **2. Каким образом врачи подтверждают диагноз множественной миеломы и как они обнаруживают, что болезнь прогрессирует?**

Множественную миелому можно заподозрить у человека с изменениями в анализах крови и мочи, при наличии болей в костях и патологических переломов. Диагноз подтверждается при наличии у больного двух признаков из четырёх перечисленных ниже.

- При исследовании костного мозга, полученного при пункции, среди всех клеток плазматические клетки составляют не менее 10%.
- На рентгеновских снимках костей выявляются очаги разрушения костной ткани (по крайней мере три в различных костях).
- При исследовании крови и мочи выявляется аномально высокий уровень антител (иммуноглобулинов) или белок Бенс-Джонса (этот анализ называется электрофорезом белков).
- При биопсии костей или других тканей обнаруживают скопления опухолевых плазматических клеток.

Солитарная плазмоцитома диагностируется в случаях если:

- При биопсии опухоли обнаруживают единичный очаг плазмоцитомы.
- Других очагов размножения плазматических клеток, за пределами найденной опухоли, не удаётся обнаружить.

Больные с солитарной плазмоцитомой могут также иметь М-градиент в крови или в моче. Диагноз можно считать окончательно подтверждённым если после удаления опухоли (хирургическим путём или с помощью лучевой терапии) М-градиент исчезает.

Солитарная плазмоцитома обычно является ранней стадией множественной миеломы. Известно, что большинство лиц имевших солитарную плазмоцитому, в конечном счёте заболели множественной миеломой. Риск трансформации особенно высок, если солитарная плазмоцитома была обнаружена в костной ткани. Предсказать

продолжительность срока, необходимого для превращения солитарной плазмоцитомы в множественную миелому, в настоящее время не представляется возможным.

Некоторые люди, в крови или моче у которых обнаруживается М-градиент, чувствуют себя абсолютно нормально. Такое состояние называется «моноклональной гаммапатией». У значительной части таких больных в конечном счёте развивается множественная миелома, но это состояние не требует никакого лечения.

Когда у больного диагностируется множественная миелома, важно оценить основные характеристики заболевания. Врачи в этой ситуации ищут ответы на два основных вопроса.

**На сколько велика клеточная масса?** Показателями клеточной массы являются процент плазматических клеток в костном мозге, степень выраженности поражений костей и количество белка в крови и моче. Клеточная масса является показателем того, как давно болезнь развивалась в организме больного. В общем, чем больше клеточная масса, тем больше изменены нормальный биохимический баланс организма и функция иммунной системы. Чем больше клеточная масса, тем больше риск развития опасных осложнений заболевания – тем больше необходимость немедленного начала терапии с целью снижения клеточной массы миеломы.

**На сколько заболевание агрессивно?** Или проще говоря, как быстро размножаются плазматические клетки. Увеличение количества клеток происходит в ходе процесса называемого митозом. Сущность митоза заключается в удвоении хромосом клетки (её генетической информации) которые потом равномерно распределяются по двум новым, образовавшимся в результате деления материнской клетки. В индустриально развитых странах «агрессивность» множественной миеломы измеряют с помощью метода называемого «индексом метки». Индекс метки показывает какой процент миеломных клеток находится в фазе митоза (то есть в процессе деления). Чем выше индекс метки, тем быстрее увеличивается количество плазматических клеток. Его оценка важна, поскольку множественная миелома с меньшей клеточной массой, но высоким индексом метки обычно течёт более агрессивно, чем заболевание с большей клеточной массой (с большей выраженностью симптомов) но с меньшим индексом метки. Высокая агрессивность множественной миеломы служит ещё одним аргументом в пользу того, чтобы немедленно начинать химиотерапию. Такие больные требуют более тщательного наблюдения, даже если клеточная масса множественной миеломы

(выраженность симптомов) не велика. К сожалению, в нашей стране мы не имеем возможности измерять индекс метки. Однако, для оценки «агрессивности» множественной миеломы можно использовать концентрацию альбумина и так называемого С-реактивного белка в сыворотке крови.

Ответы на эти два вопроса важны ещё и потому, что они позволяют оценить вероятность успеха при различных методиках лечения. Например, некоторые терапевтические приёмы работают лучше при более агрессивной миеломе. Оценка обоих параметров (клеточной массы и агрессивности заболевания) важна для оценки перспектив лечения больного. Если в процессе терапии указанные показатели снижаются, это свидетельствует в пользу того, что лечение даёт положительный результат.

Существует множество показателей, позволяющих врачам судить о вероятности ответа больного на планируемое лечение и вероятности прогрессии заболевания. Приведём некоторые из них для примера.

- Разновидность плазматических клеток в зависимости от секретируемого ими белка (IgG, IgA, IgD, IgE, тяжёлые цепи иммуноглобулинов, лёгкие цепи иммуноглобулинов «каппа» или «лямбда»).
- Концентрация в крови различных цитокинов - веществ, синтезируемых человеческим организмом и способных влиять на жизнедеятельность различных клеток (интерлейкин 6, интерлейкин 2, бетта-2-микроглобуллин, С-реактивный белок).
- Ответ на лечение, или другими словами уходят ли на фоне проводимого лечения симптомы заболевания и изменяются ли значения лабораторных показателей, характерных для миеломы (концентрация М-градиента в крови).

В некоторых случаях оценка одних показателей даёт дополнительную информацию об агрессивности множественной миеломы, другие ничего не говорят о скорости размножения плазматических клеток, но на основании клинической практики позволяют делать прогнозы на будущее.

Таким образом больной множественной миеломой перед выбором лечения должен подвергнуться большому количеству различных исследований для оценки характера своего заболевания, его агрессивности, изучения факторов прогноза, и степени нарушения физиологических функций организма. Врачи не назначают анализы из «праздного любопытства».

### **3. Какой эффект следует ожидать от лечения?**

Если болезнь полностью неизлечима, то чего стараются добиться Ваши врачи? Терапия множественной миеломы выполняется для достижения 4 целей.

- *Стабилизация*- противодействие дальнейшей прогрессии проявлений заболевания, приводящих к нарушениям основных биохимических процессов, к ослаблению функции иммунной системы и угрожающих жизни больного. Другими словами, на фоне лечения останавливается неуклонная прогрессия заболевания, характерная для его естественного течения.
- *Временное «смягчение»* заболевания- уменьшение тягостных симптомов, вызывающих ощущение дискомфорта и улучшение основных функций организма.
- *Индукция ремиссии*- значительное уменьшение проявлений основных симптомов заболевания, временное устранение всех видимых признаков множественной миеломы.
- *«Выздоровление»* или *достижение постоянной ремиссии* (встречается крайне редко) .

Другими словами, лечение назначается, что бы улучшить самочувствие больного и нормализовать функции его организма. В течение определённого времени оно может уменьшать выраженность симптомов заболевания или даже останавливать естественное течение заболевания. Ремиссия может продолжаться от нескольких месяцев до десятилетий. Некоторые больные, находящиеся в ремиссии, погибают от причин не связанных с множественной миеломой. Современные экспериментальные методики лечения ставят перед собой задачу полного излечения больных, однако доказательств такой возможности в настоящее время ещё нет.

#### **4. Какие виды лечения множественной миеломы могут быть применены?**

**Химиотерапия** убивая злокачественные плазматические клетки, выполняется с целью достижения ремиссии или даже излечения больного. Её основой являются цитостатические противоопухолевые лекарственные препараты, назначаемые в инъекциях или в виде таблеток.

Чаще всего для лечения множественной миеломы применяется комбинация мельфалана (алкерана) и преднизолона. Кроме этого больному могут быть назначены винкристин, циклофосфан, кармустин (BCNU) и доксорубицин (адриамицин). Иногда они используются в комбинации с мельфаланом и преднизолоном. Преднизолон может заменяться дексаметазоном. Комбинации цитостатиков, в некоторых случаях, могут быть эффективнее одного химиотерапевтического препарата. Курсы химиотерапии обычно называются аббревиатурой из первых букв латинских названий входящих в них препаратов. Например: **MP** это мельфалан (алкеран) и преднизолон, **VBMCP** - винкристин, BCNU, мельфалан, циклофосфан и преднизолон, **VAD** - винкристин, адриамицин и дексаметазон и так далее.

Выбор курса химиотерапии может зависеть от многих факторов включая возраст, стадию заболевания, сохранность функции почек. Обычно больные моложе 65-70 лет способны выдержать большие дозы противоопухолевых лекарств. Продолжительность одного курса химиотерапии составляет приблизительно один месяц. Химиотерапия может проводиться в стационаре или амбулаторно (то есть химиопрепараты некоторые больные могут принимать в домашних условиях). Иногда амбулаторное лечение предпочтительнее, поскольку в стационаре существует риск заражения опасными «внутригоспитальными» инфекциями.

Курс химиотерапии включает в себя два этапа. На первом, больной получает лекарственные препараты, действующие как на миелому, так и на нормальные клетки кроветворения и клетки иммунной системы, приводя к угнетению их нормальной функции. На втором этапе происходит восстановление нарушений, вызванных приёмом химиотерапии. Убивая опухолевые клетки, химиотерапия может уменьшить проявления симптомов заболевания, таких как анемия, гиперкальциемия, разрушение костей, содержание в крови и моче аномальных белков. По степени снижения концентрации плазматических клеток в костном мозге и патологического моноклонального белка в крови и моче больного, можно судить о действии проводимой химиотерапии. Необходимо особо подчеркнуть, что лечение считается эффективным даже в случаях если не полная ремиссия не достигнута.

**Лучевая терапия** обычно производится местно на очаги разрушения костной ткани, вызывающих болевые ощущения и/или создающих угрозу опасных переломов. Радиация может применяться для окончательного «очищения» от плазматических клеток после хирургического удаления плазмоцитомы. Пораженная зона подвергается воздействию определённой, контролируемой дозы радиации. Лучевая терапия убивает плазматические клетки быстрее чем химиотерапия и сопровождается меньшим числом побочных эффектов. По этому она обычно применяется с целью быстрого устранения болей и для воздействия на крупные очаги разрушения в костной ткани, а так же у больных не способных переносить химиотерапию. Возможно так же сочетание лучевой и химиотерапии. Облучение обычно проводят пять дней в неделю в течение нескольких недель или месяцев. В период проведения лучевой терапии больной может находиться дома. План проведения химиотерапии включает дозу радиации, зону облучения и продолжительность лечения.

**Интерферон-α** обычно используется с целью поддержания эффекта от проведённой химиотерапии или трансплантации костного мозга. Он помогает продлить состояние

ремиссии. Считается, что он способен ограничивать размножение плазматических клеток. В результате этого интерферон- $\alpha$  способен задерживать (но не предотвращать) наступление рецидива болезни. Назначается интерферон- $\alpha$  обычно в амбулаторных условиях 3 раза в неделю в виде подкожных или внутримышечных инъекций.

**Трансплантация стволовых клеток костного мозга или периферической крови** в настоящее время проходит этап клинических испытаний в качестве возможной альтернативы «стандартной» химиотерапии. С этим методом связаны надежды на возможность излечения больных множественной миеломой, хотя до настоящего времени прямых доказательств этого не получено. В основе трансплантации лежит высокодозная химиотерапия иногда сочетающаяся с тотальным облучением всего тела. Это воздействие столь сильно, что способно полностью уничтожить кроветворную ткань, без которой жизнь человека невозможна. Пересаживаемые больному стволовые клетки замещают погибшие, защищая больного от фатальных осложнений. Таким образом, значение трансплантации в том, что она позволяет такую мощную терапию, выполнение которой в обычных условиях было бы слишком рискованным. Существует надежда, что вместе с костным мозгом будут уничтожены все больные клетки. Костный мозг для трансплантации забирается или у подобранного по специальным признакам донора (аллогенная трансплантация), или от самого больного (аутологичная трансплантация). Когда для трансплантации используются костный мозг самого больного, перед введением их часто очищают от опухолевых клеток с помощью специальных препаратов или антител. Перед трансплантацией костного мозга или стволовых периферических клеток проводится несколько подготовительных курсов химиотерапии. Сама процедура требует пребывания больного в течение нескольких недель или месяцев в условиях специализированного отделения, затем следует период, в течение которого жизненная активность больного должна быть ограничена. Трансплантация является наиболее агрессивным, из существующих в настоящее время видов лечения множественной миеломы, и поэтому её проведение сопровождается большим риском серьёзных осложнений. Трансплантация костного мозга и стволовых клеток является объектом пристального внимания исследователей, старающихся с её помощью открыть новые возможности для увеличения продолжительности жизни больных множественной миеломой, и уточнения её места в арсенале средств для лечения этого тяжёлого заболевания.

**Сбор стволовых клеток** представляет собой процедуру выделения стволовых клеток из крови с целью последующего использования их для трансплантации.

**Плазмаферез** применяется у больных множественной миеломой когда концентрация белка в их крови достигает угрожающе высокого уровня и требует быстрого снижения. Процедура заключается в заборе крови с помощью специального аппарата, удалении белка и возвращении в организм остальных компонентов крови.

**Другая сопутствующая терапия** включает препараты используемые для контроля гиперкальциемии, разрушения костей, боли и инфекций. Бисфосфонаты (например Аредиа) могут значительно снижать выраженность поражения костей и предотвращать гиперкальциемию при множественной миеломе. Антибиотики могут играть роль в предотвращении и лечении инфекционных осложнений. Эритропоэтин назначается с целью уменьшения выраженности анемии и связанных с ней симптомов (например слабости). Хирургические методы могут применяться для удаления опухолей, восстановления костей после переломов или снижения выраженности болевого синдрома.

**Прочие назначения.** Желательно что бы без разрешения лечащего врача больной множественной миеломой не принимал никаких лекарств. Так неконтролируемый прием ненаркотических анальгетиков (бруфен, диклофенак натрия или вольтарен, индометацин и т.д.) у больных с нарушенной функцией почек, может привести к углублению почечной недостаточности.

## **5. Как выбрать подходящую для Вас терапию?**

Вопрос о выборе лечебной тактики возникает в период диагностики заболевания и при развитии рецидива. Совершенно естественно, что в первый момент, Вы оказываетесь шокированы новым диагнозом, а ваши знания, касающиеся заболевания и методов его лечения, очень ограничены. Ваши врачи хорошо понимают это, они помогут Вам принять решение и постараются уменьшить Ваши переживания.

Когда Вам необходимо принять решение о том как лечиться, первое правило это остановиться и подумать. Конечно, существуют угрожающие жизни состояния, требующие немедленного вмешательства, но для осмысления других вопросов Вы располагаете достаточным запасом времени. Кроме того, необходимо помнить, что некоторые сиюминутные решения необходимо принимать с учётом планов на будущее. Так например, если планируется аутотрансплантация стволовых клеток, применение некоторых препаратов (например алкерана) крайне нежелательно.

**Это не значит, что больные сами определяют своё лечение.** Однако, важно выяснить у Вашего врача какие действия необходимо предпринимать немедленно, а с какими можно подождать. Когда ситуация позволяет, перед началом терапии подумайте о достоинствах и недостатках различных лечебных программ.

Для начала уясните для себя основные цели предполагаемого лечения. Обычно, любая терапевтическая программа включает в себя множество элементов, направленных на решение различных задач. Некоторые из них требуют немедленных действий и направлены на устранение наиболее опасных симптомов. Осуществление других может быть отложено, и у Вас будет достаточно времени, чтобы подумать.

Необходимо помнить, что не существует абсолютного, подходящего для всех метода лечения множественной миеломы. Даже трансплантация костного мозга или стволовых клеток периферической крови не обязательно показана молодому и хорошо чувствующему себя больному, хотя эта процедура и относительно «легко» выполнима у этой категории пациентов. Часть больных на ранних стадиях развития заболевания нуждаются только в наблюдении врача-гематолога. Проведение стандартных химиотерапевтических программ, ставящих своей целью достижение ремиссии, не может гарантировать Вам ожидаемый результат. Врачи знают вероятности успеха при использовании различных методов лечения и могут применить специальные диагностические тесты для выбора программ, которые подходят для Вас наилучшим образом. Всё сказанное о стандартной химиотерапии в равной степени относится и к трансплантации, целью которой является выздоровление.

Сроки, в течение которых необходимо принимать решения, касающихся основных сторон лечения множественной миеломы, мы приводим в следующей таблице.

<b>ЭФФЕКТ ЛЕЧЕНИЯ</b>	<b>ЦЕЛЬ</b>	<b>ПРИМЕРЫ</b>	<b>СРОК ПРИНИТИЯ РЕШЕНИЯ</b>
<b>СТАБИЛИЗАЦИЯ</b>	Противодействие угрожающим жизни нарушениям биохимического гомеостаза и иммунной системы, вызываемых миеломой	* Плазмаферез для снижения вязкости крови * Гемодиализ, когда серьезно нарушена функция почек * Лечение гиперкальциемии (Аредиа), может включать химиотерапию	•••• ••• •••
<b>ВРЕМЕННОЕ «СМЯГЧЕНИЕ» ЗАБОЛЕВАНИЯ</b>	Снижение дискомфорта, повышение способности выполнять нормальные функции	* Облучение для остановки разрушения кости * Эритропоэтин для снижения проявлений анемии * Ортопедические операции для восстановления функций костей	•••• ••• •••••••
<b>ИНДУКЦИЯ РЕМИССИИ</b>	значительное уменьшение проявлений основных симптомов, временное устранение всех проявлений миеломы	* Химиотерапия действует на клетки миеломы во всём организме * Лучевая терапия действует на клетки миеломы в зоне облучения	••••••• ••• •••••••
<b>ВЫЗДОРОВЛЕНИЕ</b>	Постоянная ремиссия (в настоящее время практически не достижима)	Трансплантация костного мозга, дающая возможность перенести очень высокие дозы химиотерапии	••••••• ••• •••••••

### **О чём следует поговорить с врачом.**

Ниже приведен список вопросов которые мы рекомендуем Вам задать в первую очередь.

- Попросите сообщить общий план лечения.
- Какие задачи планируется решить в ходе терапии?
- Сколько времени потребуется на лечение?
- Как часто необходимо посещать лечебное учреждение? Обязательно ли лечиться в стационаре?
- Какие осложнения могут сопровождать лечение. Как заболевание и его терапия влияют на способность больного выполнять свои основные функции (например работать, обслуживать себя и т.д.). Как люди чувствуют себя до начала лечения, во время лечения и после его окончания? Как выглядят другие больные множественной миеломой? Какова общая продолжительность курса терапии. Какова продолжительность периода восстановления после проведённого лечения?
- Что включает в себя программа наблюдения за больным множественной миеломой?
- Сколько это стоит? И до какой степени расходы могут быть скомпенсированы системой страхования?

**Выясните как действовало предложенное Вам лечение другим больным в схожих ситуациях. Эффективность лечения может оцениваться по различным параметрам.**

**Постарайтесь получить ответы на следующие вопросы.**

- Какой существует опыт применения предложенного Вам лечения? Сколько больных получило такую терапию? Как долго врачи наблюдали за ними?
- Какова вероятность (шанс) достижения полной или частичной ремиссии? Какие факторы сопутствуют лучшему, а какие худшему прогнозу?
- Какие действия могут быть предприняты в случае рецидива заболевания?
- Что можно сделать для уменьшения болей в костях, лечения патологических переломов, анемии, общей слабости, гиперкальциемии? Какие признаки говорят о хорошем или плохом прогнозе в этих ситуациях?
- Какая продолжительность жизни больных получающих запланированное у Вас лечение?

**Осложнения терапии. Для лечения множественной миеломы используются сильнодействующие лекарственные препараты, действие которых направлено на уничтожение опухолевых клеток и/или способных изменять биохимический баланс в организме. По этому их использование может сопровождаться тяжёлыми побочными**

**явлениями. Одни могут проявиться уже в ходе самого лечения, другие проявляются после его завершения.**

Цитостатические препараты способны убивать не только «больные» но и «здоровые» клетки больного. По этому получающие их больные должны находиться под особым наблюдением, что бы избежать или снизить до минимума её побочные эффекты. Осложнения химиотерапии зависят от типа препарата его дозы и продолжительности приёма. От действия противоопухолевых препаратов в наибольшей степени страдают быстро делящиеся клетки. Среди нормальных клеток человеческого организма в их число входят костномозговые предшественники клеток крови, клетки покрывающие внутреннюю поверхность рта и кишечника, а так же клетки волосяных фолликулов. В следствие этого у больного может развиваться потеря волос, появиться стоматит (поражение слизистой оболочки ротовой полости), снизиться сопротивляемость к инфекциям (в следствие уменьшения количества лейкоцитов в крови), появиться слабость (из-за уменьшения количества в крови эритроцитов) и повышенная кровоточивость (из-за снижения количества тромбоцитов в крови). Потеря аппетита, тошнота и рвота главным образом обусловлены не повреждением клеток желудочно-кишечного тракта, а являются следствием воздействия химиопрепаратов на особые центры в мозгу. Этот эффект временный, и он может быть устранён с помощью специальных лекарственных препаратов, например новабана.

Кроме этого некоторые противоопухолевые препараты способны оказывать неблагоприятное воздействие на определённые внутренние органы, например на сердце (адриамицин) и почки (циклофосфан). Таким образом, врачам каждый раз приходится находить баланс между желаемым противоопухолевым действием лекарств и их побочными эффектами.

**Вам рекомендуется задать следующие вопросы по поводу побочного действия лечения.**

- Какие осложнения наблюдаются у больных в результате лечения? Когда они развиваются? Как часто они встречаются (у какого процента больных)?
- Насколько опасны побочные эффекты проводимой терапии? Представляют ли они угрозу для жизни? Будут ли они сопровождаться болью? Какова их продолжительность?
- Существует ли лечение этих осложнений? Имеет ли оно свои осложнения?

**Возможно, одним из наиболее важных является вопрос о существовании альтернативных методик. Почти в каждом случае могут конкурировать различные**

**подходы к лечению. В связи с этим Вам рекомендуется получить ответы на следующие вопросы.**

- Какие альтернативные способы лечения могут быть применены?
- Каковы их положительные и отрицательные стороны?
- Что в моём случае выгоднее, немедленное начало лечения или наблюдение без химиотерапии?

**Необходимо помнить, принятие решения требует времени.**

Для того, чтобы сделать выбор, Вам потребуется информация о Вашем новом заболевании. Большая часть того, что известно о множественной миеломе, написано врачами и учёными для таких же как они врачей и учёных. По этому если Вы и Ваши близкие не имеют специальной подготовки, разобраться в медицинской литературе, посвященной этой проблеме, Вам будет довольно не легко.

По этому врачи вынуждены нести на себе тяжёлое бремя обучения своих больных. Ваши врачи будут давать советы и разъяснения Вам и Вашим близким в течение всего периода лечения. Некоторые больные отличаются большой любознательностью и хотят обсуждать все вопросы касающиеся их заболевания, его лечения и прогноза. Другие подавлены, и интересуются только тем, что ожидает их завтра.

Большинство врачей чувствуют это и меняют свой подход в зависимости от желания больного. Вы можете ускорить и упростить этот процесс если ясно выразите своё желание относительно того, насколько глубоко Вы хотите разобраться в проблемах, касающихся лечения множественной миеломы, и участвовать в принятии решений.

Помните, выбор лечения очень важен для качества и продолжительности жизни больного множественной миеломой. Помните, перед принятием окончательного решения, хорошо знать мнения различных специалистов, это не испортит отношений с Вашим врачом.

Поскольку множественная миелома заболевание редкое, число специалистов разбирающихся в этой проблеме и количество медицинских центров, где лечат эту патологию, довольно невелико. Врачи знают это и посоветуют Вам нужных специалистов. Вполне допустима ситуация когда больной, продолжая лечиться под наблюдением своих врачей, получает консультацию специалистов из какого-нибудь научного центра, изучающего множественную миелому.

Принятие решения потребует изобретательности, внимательного изучения всех сторон вопроса, серьёзных раздумий и смелости. Однако, представляется важным, чтобы

больной и его близкие в течение всего периода заболевания имели достаточно информации о ходе лечения, и понимали его цели и возможности.

## СЛОВАРЬ ТЕРМИНОВ

**Алкилирующие препараты.** Группа лекарств к которой относятся мельфалан (алкеран) и циклофосфамид (циклофосфан, эндоксан). За счёт своей способности связываться с молекулами ДНК (носитель генетической информации) миеломных клеток, они останавливают их деление (размножение). Такое воздействие называется цитостатическим.

**Амилоидоз.** Состояние при котором вырабатываемые миеломой легкие цепи иммуноглобулинов (белок Бенс-Джонса) откладываются в различных тканях и органах больного, нарушая их нормальную работу. Наиболее часто поражаются почки, сердце и периферические нервы.

**Анемия.** Снижение концентрации красных кровяных клеток (эритроцитов). При норме 120-140 г/л, гемоглобин снижается до 100 г/л и ниже. К анемии приводит избыточное размножение плазматических клеток в костном мозге, нарушающих нормальную продукцию эритроцитов. Анемия приводит к возникновению слабости, быстрой утомляемости и одышки.

**Антитела (иммуноглобулины).** Специальные белки, предназначенные для борьбы с инфекциями. Вырабатываются нормальными плазматическими клетками.

**Белые кровяные клетки (лейкоциты).** Один из трёх основных классов клеток крови. Существуют несколько типов белых кровяных клеток (лейкоцитов): нейтрофилы, лимфоциты и моноциты. Нейтрофилы необходимы для борьбы с бактериальными инфекциями. После курса химиотерапии количество нейтрофилов в крови может падать ниже критического уровня. Это опасное, в отношении риска тяжёлых инфекционных осложнений, состояние называется нейтропенией. Возникновение нейтропении может быть предотвращено или её проявления могут быть уменьшены путём введения специальный лекарств, называемых колониестимулирующими факторами (нейпоген, лейкомакс).

**Бенс-Джонса белок.** Название белка, часто определяемого в моче больных множественной миеломой. Представляет собой фрагмент молекулы иммуноглобулина. Для оценки его количества врачи выясняют сколько граммов этого белка больной выделил с мочой за сутки. У здорового человека моча практически не содержит белка, за исключением небольшого количества альбумина (менее 0,1 грамма в сутки). Наличие белка Бенс-Джонса в моче всегда говорит о заболевании.

**Бета-2-микροглобулин.** Белок с небольшим молекулярным весом, находящийся в крови. Повышение его концентрации отмечается у больных активной множественной миеломой. Низкий или нормальный уровень определяется на ранних стадиях заболевания или при медленно прогрессирующем заболевании. Примерно у 10% больных миелома не вырабатывает бета-2-микροглобулин. В этом случае его нельзя использовать для контроля за динамикой заболевания. При рецидиве, рост концентрации бета-2-микροглобулина в крови предшествует увеличению уровня миеломного белка. Таким образом, у 90% больных множественной миеломой бета-2-микροглобулин может использоваться в качестве удобного показателя активности заболевания и результативности лечения.

**Бисфосфонаты.** Лекарственные препараты, защищающие костную ткань от разрушения при множественной миеломе (Аредиа).

**Гиперкальциемия.** Увеличение содержания кальция в крови. Встречается при множественной миеломе, в результате выброса большого количества кальция в кровь при разрушении костной ткани. Часто сочетается с нарушением функции почек. Гиперкальциемия относится к числу неотложных состояний, требующих интенсивной терапии. Лекарства предназначенные для уменьшения разрушения костей (в том числе и Аредиа) вводятся вместе химиопрепаратами.

**Дексаметазон.** Стероидный гормон, используемый вместе с химиопрепаратами для лечения множественной миеломы.

**Диализ.** Когда почки больного не в состоянии выполнять свою функцию, кровь очищается при прохождении через специальный аппарат.

**Иммуноглобулины. IgD, IgE.** Иммунологические варианты множественной миеломы встречающиеся значительно реже чем IgG и IgA.

**Иммуноглобулины. IgG, IgA.** Наиболее распространённые иммунологические варианты множественной миеломы. Латинские буквы, например «G» и «A», служат для обозначения различных типов иммуноглобулинов. Молекула иммуноглобулина состоит из двух «тяжелых» и двух «лёгких» цепей: каппа ( $\kappa$ ) или лямбда ( $\lambda$ ). Таким образом, наиболее часто встречающиеся варианты множественной миеломы обозначаются IgG $\kappa$  или IgG $\lambda$ . В ряде случаев, клетки множественной миеломы выделяют только лёгкие цепи иммуноглобулинов, тогда заболевание носит название «миеломы Бенс-Джонса» или «болезни лёгких цепей». Названия цепей «тяжёлая» и «лёгкая» связаны с различиями между ними в размерах и молекулярном весе. Имея меньший размер и молекулярный вес «лёгкие» цепи способны проникать через почечный фильтр. В этом случае в анализах мочи больного определяется «белок Бенс-Джонса».

**Иммунофиксация.** Иммунологический анализ, предназначенный для установления точного иммунологического варианта множественной миеломы (IgG, IgA, κ, λ и т.д.). В настоящее время является наиболее достоверным диагностическим методом.

**Индукция.** Начальный этап лечения, направленный на достижение ремиссии у больного с только что диагностированным заболеванием.

**Интерлейкин-6.** Цитокин стимулирующий активность остеокластов и плазматических клеток.

**Интерферон (Интрон А, Рофорон, Реаферон).** Цитокин или гормон выделяющийся в ответ на вирусную инфекцию. Получаемый с помощью методов генной инженерии, синтетически интерферон применяется при множественной миеломе для поддержания эффекта обычной химиотерапии или трансплантации. Интерферон замедляет деление плазматических клеток предотвращая или замедляя наступление рецидива.

**Кальций.** Минерал, входящий в состав гидроксиапатитов, придающих костной ткани прочность.

**Кальцитонин.** Гормон, вырабатываемый щитовидной железой, уменьшающий распад костной ткани.

**Клинические испытания.** Исследования возможностей новых методов лечения.

**Компьютерная томография.** Специальный метод рентгеновского исследования, позволяющий лучше видеть мелкие очаги в костях и мягкотканые опухоли по сравнению с обычной рентгенографией.

**Консолидация.** Фаза лечения, смысл которой заключается в закреплении результата полученного в ходе начального этапа лечения. Обычно включает другие препараты, или большие дозы лекарств, использованных для достижения первоначального эффекта.

**Костей реконструкция.** Процесс обусловленной сбалансированной работой остеокластов (клеток разрушающих костную ткань) и остеобластов (клеток создающих новые костные структуры) приводящий к постоянному обновлению костной ткани. От соотношения активности остеокластов и остеобластов зависит прочность скелета.

**Костного мозга аспирация (пункция костного мозга).** Забор с помощью иглы содержимого костного мозга (клеток и жидкости) для исследования. Метод диагностики гематологических заболеваний.

**Костного мозга биопсия.** Взятие фрагмента костной ткани для исследования. Метод диагностики гематологических заболеваний.

**Костный мозг.** Кроветворная ткань, располагающаяся в центральной части большинства костей.

**Красные кровяные клетки (эритроциты).** Клетки крови содержащие гемоглобин, снабжающие кислородом все ткани и органы кислородом. Сниженное содержание в крови эритроцитов называется анемией. Выработка красных кровяных клеток стимулируется гормоном который называется эритропоэтин. Эритропоэтин производится в почках. Больные множественной миеломой с пораженными почками не могут вырабатывать эритропоэтин в достаточном количестве, что может приводить к развитию анемии. Инъекции синтетического эритропоэтина могут исправить положение. Альтернативным методом может быть переливание крови, особенно как средство первой помощи. Синтетический эритропоэтин может использоваться и профилактически до и после курсов химиотерапии для предотвращения анемии.

**Креатинин.** Химическое вещество выделяемое почками. При заболеваниях почек его содержание в крови растёт. Измерение концентрации креатинина используется для оценки функции почек.

**Лучевая терапия.** Лечение с помощью радиоактивного излучения, убивающего злокачественные клетки.

**Магнитно-резонансная томография (МРТ).** Метод исследования, используемый для оценки состояния костной ткани у больных с множественной миеломой, наряду с обычной рентгенографией. В ряде случаев, этот метод более чувствителен.

**М-градиент.** Моноклональные антитела (иммуноглобулины), синтезируемые клетками миеломы, обнаруживаемые в крови и в моче. Синонимы: парапротеин, миеломный белок.

**Множественная лекарственная резистентность.** Нечувствительность клеток множественной миеломы к химиотерапии часто бывает связана с их невосприимчивости к двум химиотерапевтическим препаратам: адриамицину и винкристину. Эта устойчивость зависит от белка находящегося в мембране опухолевой клетки, называемого р-гликопротеином. Этот белок, как насос, выкачивает химиопрепараты из клетки наружу, раньше чем они успевают убить опухолевую клетку. В настоящее время клинические испытания проходят препараты, способные угнетать работу р-гликопротеина и таким образом восстанавливать чувствительность опухоли к химиопрепаратам.

**Моноклональность.** Миелома развивается из одной изменённой клетки, то есть представляет собой один клон (моноклон). По этой причине все молекулы иммуноглобулина, синтезируемые миеломой, абсолютно идентичны. Они так же являются моноклональными, в отличие от поликлональных иммуноглобулинов здорового человека, которые вырабатываются различными плазматическими клетками. Этот феномен имеет большое диагностическое значение, поскольку при электрофорезе моноклональный белок

(иммуноглобулин) образует специфическую узкую полосу.

**Натрия памидронат (Аредиа).** Лекарственный препарат из группы бисфосфонатов, предотвращающий разрушение костной ткани при множественной миеломе. Вводится внутривенно каждые 3-4 недели в дозе 60 - 90 мг. Разводится на физиологическом растворе или 5% растворе глюкозы.

**Нейтропения.** Нейтрофилы являются одной из разновидностью лейкоцитов (белых кровяных клеток). Они необходимы для борьбы с бактериальными (микробными) инфекциями. Снижение их количества ниже критического уровня называется нейтропенией. Химиотерапия способна вызывать нейтропению, тем самым снижая способность больного сопротивляться воздействию болезнетворных микроорганизмов.

**Остеобласты.** Клетки вырабатывающие остеоид, который насыщаясь кальцием, создаёт новое костное вещество.

**Остеоид.** Белок формирующий каркас костной ткани после минерализации кальцием.

**Остеокласты.** Клетки разрушающие костную ткань. В норме работа остеобластов, создающих новое вещество кости, и остеокластов сбалансирована. При множественной миеломе активность остеокластов повышена. Нарушение равновесия между процессами синтеза и распада в костной ткани при множественной миеломе приводит к разрушению костей, остеопорозу и появлению остеолитических очагов.

**Остеолитические очаги.** Пораженные множественной миеломой зоны костной ткани на рентгеновских снимках выглядят как тёмные пятна. Если у больного есть такие изменения, кости становятся менее прочными, значительно возрастает риск переломов.

**Остеопороз.** Это снижение плотности костной ткани. В норме остеопороз развивается у здоровых людей в пожилом возрасте. Клетки множественной миеломы сами способны вызывать или усиливать проявления остеопороза. Остеопороз диагностируется с помощью рентгеновского исследования костей скелета или специальной методики, называемой денситометрией (переводится как измерение плотности).

**Ответ на терапию или ремиссия.** Оба термина равнозначны.

**1) Полный ответ / полная ремиссия.** Отсутствие в крови и/или моче патологического белка определяемого с помощью стандартных диагностических процедур; отсутствие миеломных клеток в костном мозге или в других зонах, ранее поражённых заболеванием; отсутствие признаков болезни, возвращение к норме изменённых лабораторных показателей. Нормализация анализов, исчезновение клеток множественной миеломы и М-градиента не означают, что миелома вылечена полностью. Более чувствительные методы способны выявить у таких больных признаки болезни. Рецидивы болезни наступают и

после полных и после частичных ремиссий. Сроки возникновения рецидива могут зависеть от характера проведённого лечения.

**2) Частичный ответ / частичная ремиссия.** В ходе лечения опухолевая масса снижается но не так значительно как при полном ответе / ремиссии.

**3) Стабилизация.** Этот термин характеризует течение заболевания, когда на фоне лечения произошло уменьшение концентрации парапротеина менее чем на 50% от исходного уровня. Стабилизация множественной миеломы на фоне лечения не обязательно «хуже» частичного или полного ответа, если заболевание не прогрессирует. Длительность ремиссии (ответа) не обязательно зависит от степени снижения уровня парапротеина. Иногда стабильное течение множественной миеломы может продолжаться в течение многих лет.

**Патологические переломы.** Кости, поражённые миеломой, не всегда способны выдерживать нормальные нагрузки, безопасные для здорового человека, и часто ломаются. Переломы, возникающие в покое и при небольших нагрузках в медицине называются патологическими.

**Плазматические клетки.** Субстрат множественной миеломы. У здорового человека плазматические клетки вырабатывают антитела, необходимые для противодействия инфекциям. Моноклональный иммуноглобулин, вырабатываемый плазматическими клетками при множественной миеломе, не только бесполезен в борьбе с инфекциями, но ещё может нарушать нормальную работу внутренних органов. Кроме этого плазматические клетки при множественной миеломе выделяют и другие вредные вещества.

**Плазмаферез.** Лечебная процедура, заключающаяся в удалении белка из крови.

**Плазмоцитома.** Очаг роста плазматических клеток.

**Рентгенография скелета.** Серия рентгеновских снимков черепа, позвоночника, рёбер, таза и длинных костей (плечевых и бедренных). Необходима для поиска остеолитических очагов и остеопороза. Входит в число обязательных исследований при множественной миеломе.

**Стволовая клетка.** Родоначальник всех клеток крови: лейкоцитов, эритроцитов и тромбоцитов. В норме стволовые клетки находятся в костном мозге, откуда они могут быть забраны для проведения трансплантации.

**Трансплантация.** Стволовые клетки для восстановления кроветворения повреждённого высокодозной химиотерапией и/или облучением. Сама по себе трансплантация не является медом лечения, она является средством защиты, делающим возможным введение

очень высоких доз препаратов.

Трансплантация называется **аллогенной** если больному вводится костный мозг или стволовые клетки от донора. Трансплантация называется **аутологичной**, если в ходе процедуры используется костный мозг или стволовые клетки самого больного.

**Стволовые клетки периферической крови** - стволовые клетки, выделяемые из крови с помощью специальной центрифуги, а не из костного мозга. **Сингенная** трансплантация - трансплантация костного мозга от брата (сестры) близнеца.

**Тромбоцитопения.** Снижение количества тромбоцитов в крови. Нормальный уровень -  $150-250 \times 10^9/\text{л}$ . Повышенная кровоточивость может развиваться при уровне тромбоцитов ниже  $50 \times 10^9/\text{л}$ , серьёзные проблемы появляются если тромбоцитов менее  $10 \times 10^9/\text{л}$ .

**Тромбоциты.** Одна из разновидностей клеток крови, наряду с эритроцитами и лейкоцитами (красными и белыми клетками). Тромбоциты формируют «заплаты» в повреждённой стенке кровеносного сосуда и способствуют образованию тромбов. Тромбоциты являются важнейшим фактором предотвращающим кровотечения.

**Химиотерапия.** Лечение с помощью противоопухолевых лекарств.

**Цитокины.** Вещества стимулирующие рост или функциональную активность различных типов клеток. Цитокины синтезируются обычно в костном мозге, но могут циркулировать в периферической крови.

**Электрофорез.** Лабораторный тест в ходе которого происходит разделение белков в электрическом поле. Их подвижность зависит от массы и электрического заряда молекулы белка. Метод предназначен как для измерения количества миеломного белка, так и для идентификации специфического моноклонального «пика» характеризующего заболевания. Используется как для диагностики, так и в ходе динамического наблюдения за больными миеломой.

**Эритропоэтин.** Гормон вырабатываемый почками, стимулирующий выработку красных кровяных клеток (эритроцитов). У больных множественной миеломой поврежденными почками эритропоэтин вырабатывается в уменьшенном количестве, что приводит к развитию анемии. Инъекции синтетического эритропоэтина, могут улучшить состояние больного. Альтернативным методом является переливание эритроцитарной массы, особенно в экстренных ситуациях. Синтетический эритропоэтин может использоваться профилактически как перед химиотерапией, так и после неё для предотвращения анемии.

## **ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ ТЕСТЫ, ПРИМЕНЯЕМЫЕ ПРИ МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМЕ**

**Анализ на амилоидоз.** Для его диагностики используется биопсия подкожного жира. При отрицательном результате может быть произведена окраска «конго-красным» ткани костного мозга, почек или материала получаемого при биопсии прямой кишки.

**Анализ мочи.** В моче собранной за сутки (24 часа) измеряется количество белка Бенс-Джонса и клиренс креатинина.

**Исследование костного мозга.** Необходимо для диагностики множественной миеломы и контроля за изменениями в состоянии больного на фоне лечения.

**Исследование скелета.** Включает в себя обычную рентгенографию костей, а так же ядерный магнитный резонанс (МРТ) и компьютерную томографию (КТ).

**Исследования крови.** У больного множественной миеломой исследуется обычный анализ крови и различные биохимические показатели, включая почечные и печёночные пробы, ЛДГ, количество миеломного белка, бетта-2-микроглобулин сыворотки, С-реактивный белок и другие.

**Кроме перечисленных, при множественной миеломе может возникнуть необходимость в проведении и других лабораторных исследований.**