

medical illness burden in geropsychiatric practice and research: application of the Cumulative Illness Rating Scale. // *Psychiatry Res.* 1992. 41. P. 237–248.

16. Wierda W.G., Kipps T.J., Mayer J., Stilgenbauer S. et al. Ofatumumab as single-agent CD20 immunotherapy in fludarabine-refractory chronic lymphocytic leukemia. // *Journal of Clinical Oncology.* 2010. 28 (10). P. 1749–1755.

17. Yancik R. Cancer burden in the aged: an epidemiologic and demographic overview. // *Cancer.* 1997. 80 (7). P. 1273–1283.

Статья поступила в редакцию 17.04.2017

Координаты для связи

Войцеховский Валерий Владимирович, д.м.н., доцент, заведующий кафедрой госпитальной терапии с курсом фармакологии ФГБОУ ВО Амурская ГМА Минздрава России. E-mail: voitsehovskij@yandex.ru

Есенина Татьяна Владимировна, заведующая гематологическим отделением ГАУЗ АО «Амурская областная клиническая больница». E-mail: esenina-09@mail.ru

Мишкурова Кристина Михайловна, врач гематологического отделения ГАУЗ АО «Амурская областная клиническая больница».

Федорова Наталья Анатольевна, врач гематологического отделения ГАУЗ АО «Амурская областная клиническая больница». E-mail: natalia_fedorova04@mail.ru

Коротеева Вероника Андреевна, студентка 6 курса ФГБОУ ВО Амурская ГМА Минздрава России.

Почтовый адрес ФГБОУ ВО Амурская ГМА Минздрава России: 675000 Благовещенск Амурской области, ул. Горького, 95. E-mail: agma@amur.ru

УДК 616-006.448

**Т.В. Есенина,¹ Н.А. Федорова,¹
К.М. Мишкурова,¹
А.Н. Собко,² Н.С. Скрипкина¹**

ГАУЗ АО «Амурская областная
клиническая больница»¹

г. Благовещенск

ФГБОУ ВО Амурская ГМА

Минздрава России²

г. Благовещенск

ЛЕЧЕНИЕ МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМЫ В РЕАЛЬНОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

Множественная миелома (ММ) – злокачественное лимфопролиферативное заболевание, характеризующееся инфильтрацией костного мозга плазматическими клетками, наличием моноклонального иммуноглобулина в сыворотке крови и/или моче и остеолитическими поражениями костей [5]. ММ составляет 1% онкологических заболеваний и немногим более 10% гемобластозов [5]. Заболевание встречается у людей всех рас, но люди монголоидной расы болеют реже, а люди негроидной – чаще, чем представители белой расы [2]. В последние годы во всем мире отмечается увеличение числа больных ММ [1, 6]. ММ известна как «болезнь пожилого возраста». Средний возраст на момент постановки диагноза составляет 62 года [2].

Несмотря на множество современных методов терапии, ММ по-прежнему остается неизлечимым заболеванием [1, 7]. От 20 до 40% больных ММ оказываются нечувствительными к химиотерапевтическому лечению (первичная резистентность), у всех чувствительных к химиотерапии пациентов в различные сроки наступает вторичная резистентность к ранее проводимой терапии [1]. С введением в медицинскую практику мелфалана средняя продолжительность жизни больных ММ достигла 36 месяцев [4]. В течение последних десятилетий прошлого столетия «золотым стандартом» лечения этого заболевания являлась комбинация мелфалана с преднизолоном. Попытки увеличить продолжительность жизни больных с помощью различных схем полихимиотерапии не увенчались успехом [1].

Серьезной проблемой, стоящей на пути возможного излечения ММ, является формирование полирезистентности к проводимой цитостатической терапии [1, 2, 7]. Проблема резистентности опухоли стала исследоваться после открытия роли протеазом в ее формировании. Препаратом, способным ингибировать активность протеазом, является велкейд (бортезомиб). Велкейд – дипептид бороновой кислоты, который является мощным, избирательным и обратимым ингибитором проте-

азом. Он вызывает деградацию белков в клетках, что нарушает их функционирование, подавляет активность NF- κ B в опухолевой клетке, блокирует ключевые факторы ее роста, ангиогенез в опухоли и оказывает влияние на апоптоз, восстанавливая в конечном итоге чувствительность миеломных клеток к химиотерапевтическим препаратам [2, 7]. В США велкейд был зарегистрирован в 2003 г., в странах ЕЭС – в 2004 г. В России бортезомиб в качестве препарата второй линии терапии (для лечения резистентных и рецидивирующих форм ММ) был разрешен к применению в 2005 г., а в качестве препарата первой линии терапии – в 2008 г. Общая эффективность лечения велкейдом больных ММ, не леченных другими химиопрепаратами, составляет 59% [2]. Добавление дексаметазона существенно улучшает результаты лечения: общий ответ удается достигнуть в 90% случаев [2]. Общая эффективность лечения при применении протокола PAD (велкейд, адриабластин и дексаметазон) у не леченных ранее больных составляет 95%, полная ремиссия – 29% [7]. У пациентов старше 60–65 лет в большинстве случаев применяется протокол VMP (велкейд, мелфалан, преднизолон), общий ответ при использовании данного протокола удается достигнуть в 86% случаев, полную ремиссию – в 30% [7].

К иммуномодулирующим лекарственным средствам относится леналидомид (ревлид). Леналидомид является представителем нового класса иммуномодуляторов, который обладает как иммуномодулирующими, так и антиангиогенными свойствами. Леналидомид ингибирует секрецию провоспалительных цитокинов, включая фактор некроза опухоли альфа (ФНО- α), интерлейкин-1 β (ИЛ-1 β), ИЛ-6 и ИЛ-12, из липосахарид (ЛПС)-стимулированных периферических мононуклеарных

клеток крови (ПМКК). Леналидомид повышает продукцию противовоспалительного цитокина ИЛ-10 из ЛПС-стимулированных ПМКК, вследствие чего происходит ингибирование экспрессии, но не ферментной активности ЦОГ-2. Леналидомид индуцирует пролиферацию Т-клеток и повышает синтез ИЛ-2 и интерферона-1 γ , а также повышает цитотоксическую активность собственных клеток-киллеров. Леналидомид ингибирует пролиферацию клеток различных линий гемопозитических опухолей, главным образом тех, которые имеют цитогенетические дефекты хромосомы 5. Леналидомид ингибирует ангиогенез, блокируя образование микрососудов и эндотелиальных каналов, а также миграцию эндотелиальных клеток на модели ангиогенеза *in vitro*. Кроме того, препарат ингибирует синтез проангиогенного сосудистого эндотелиального фактора роста посредством PC-3 клеток опухоли предстательной железы. Применение леналидомида в комбинации с высокими дозами дексаметазона позволило получить общий ответ в 85,3% случаев при 22,1% полных ремиссий (ПР) в сравнении с 51,3% и 3,8% соответственно при монотерапии дексаметазоном ($p = 0,001$) [8, 11]. Комбинация леналидомида, бортезомиба и дексаметазона привела к достижению общего ответа у 98% пациентов, у 28% этих больных была достигнута ПР, у 24% – ВЧР и у 45% – ЧР (частичная ремиссия) [9, 10]. Применяются комбинации леналидомида с другими препаратами. Назначение длительной поддерживающей терапии леналидомидом после высокодозной химиотерапии с трансплантацией аутологичных стволовых кровяных клеток позволяет в несколько раз снизить риск рецидива.

Наиболее эффективным методом лечения ММ в настоящее время является аутологичная транс-

РЕЗЮМЕ

Проведен анализ заболеваемости и результатов лечения множественной миеломы (ММ) в Амурской области. Установлено, что среди иммунохимических вариантов преобладает миелома G (58%), среди морфологических вариантов – диффузно-очаговая форма (65%). 30% больных ММ на момент диагностики заболевания уже имеют осложнение – хроническую почечную недостаточность (ХПН). Современные протоколы терапии ММ, содержащие бортезомиб и леналидомид, позволили увеличить медиану выживаемости и улучшить качество жизни пациентов с ММ. В то же время ММ по-прежнему остается неизлечимым заболеванием. Большие надежды возлагаются на ставший в настоящее время доступным в России метод аутологичной трансплантации стволовых гемопоэтических клеток (АутоТСК).

Ключевые слова: множественная миелома. DOI 10.22448/AMJ.2017.2.33-36

TREATMENT OF MULTIPLE MYELOMA IN REAL CLINICAL PRACTICE

T.V. Yesenina¹, N.A. Fedorova¹, K.M. Mishkurova¹, A.N. Sobko², N.S. Skripkina¹

Amur Regional Clinical Hospital¹, Blagoveshchensk, Amur State Medical Academy², Blagoveshchensk

Abstract

The analysis of morbidity and results of MM treatment in the Amur region was carried out. It was found that myeloma G prevails among immunochemical variants (58%), among morphological variants—diffuse focal forms (65%), 30% of patients with MM at the time of diagnosis of the disease already have a complication – chronic kidney failure. Modern protocols of MM therapy containing bortezomib and lenalidomide allowed to increase the median of survival and quality of life of patients with MM. At the same time, MM remains an in-curable disease. Great hopes are placed on the currently available method in our country – AutoTSC.

Key words: multiple myeloma, incidence, treatment.

плантация стволовых гемопоэтических клеток (АутоТСК) после того, как у пациента будет достигнута с помощью химиотерапии ПР или ЧР.

По распространенности ММ находится на 4-м месте и занимает 11,5% в общей структуре гемобластозов в Амурской области [6]. С середины 90-х годов отмечается увеличение случаев впервые выявленной ММ [3].

Материалы и методы

Проведен анализ историй болезни и амбулаторных карт пациентов с ММ, находившихся на лечении в гематологическом отделении Амурской областной клинической больницы в 2008–2016 гг.

Результаты исследования и их обсуждение

За 9 лет на лечении в гематологическом отделении Амурской областной клинической больницы находилось 100 больных с впервые выявленной множественной миеломой. Миелома G диагностирована у 58 (58%), миелома А – у 20 (20%), миелома Бенс-Джонса – у 12 (12%) и несекретирующая миелома – у 10 пациентов (10%).

У 65 пациентов была диагностирована диффузно-очаговая ММ (65%), у 16 – диффузная (16%), у 15 – множественно-очаговая формы ММ (15%) и в 4 случаях (4%) – солитарная плазмоцитома.

У 70 (70%) пациентов миелома была диагностирована в подстадии А (с нормальным уровнем креатинина крови), у 30 (30%) – с наличием хронической почечной недостаточности (подстадия Б).

В случаях солитарной плазмоцитомы применяли ее радикальное хирургическое удаление. В двух случаях солитарная плазмоцитома в последствии генерализовалась и этих больных лечили по протоколам генерализованной плазмоцитомы. За двумя пациентами ведется только динамическое наблюдение.

С июня 2008 г. в гематологическом отделении Амурской областной клинической больницы борбезомиб (велкейд) используется в качестве первой линии терапии в комбинации с другими препаратами (протоколы Velc+dexa, VCD, PAD, VMP). Полная ремиссия была достигнута у 23 (23,5%), частичная – у 50 (51%), минимальный ответ – у 15 (15,3%), дальнейшая прогрессия – у 10 пациентов (10,2%). Прогрессия отмечалась у больных ММ, диагноз которым был установлен уже при наличии хронической почечной недостаточности (ХПН). Таким образом, у 73 больных (74,5%), получавших протоколы, содержащие борбезомиб в качестве первой линии терапии, отмечена полная либо частичная ремиссия заболевания, что является очень хорошим результатом по сравнению с эпохой «до велкейда». Медиана выживаемости пациентов, получавших протоколы, содержащие борбезомиб, составила 56 месяцев (по сравнению с эпохой «до велкейда» – 48 месяцев [4]).

С 2015 г. пациенты, резистентные к терапии борбезомибом, в качестве второй линии терапии получают протоколы, содержащие леналидомид (ревлид), протоколы RD и VRD. В настоящее время по данным протоколов пролечено 20 пациентов с ММ. У 15 (75%) удалось добиться частичной ремис-

сии ММ. У 5 больных (25%) отмечались прогрессия заболевания и летальный исход.

В настоящее время для пациентов с ММ, проживающих в Российской Федерации, стало доступным выполнение трансплантации аутологичных стволовых клеток (АутоТСК). 10 пациентам из Амурской области, у которых удалось добиться полной или частичной ремиссии, АутоТСК была выполнена в Северо-западном федеральном медицинском исследовательском центре им. В.А. Алмазова или НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачёвой ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова (Санкт-Петербург). У 8 из них после проведения АутоТСК была достигнута полная и у двух пациентов – частичная ремиссии ММ.

В качестве симптоматической терапии при лечении ММ использовали: при высоком содержании белка в сыворотке крови – плазмоферез; с целью лечения и профилактики инфекционных осложнений – антибиотики и иммуномодуляторы; при глубокой анемии – трансфузии эритроцитарной массы, эритропоэтины. Локальная лучевая терапия проводилась при наличии ограниченных опухолевых узлов в костях, выраженном компрессионном синдроме, угрозе патологических переломов. Для предупреждения и лечения гиперкальциемии, улучшения репарации костных деструкций применяли бисфосфонаты. Лечение почечной недостаточности проводилось по соответствующей программе.

Ретроспективный анализ медицинской документации не выявил зависимости по продолжительности жизни между различными иммунохимическими вариантами ММ. Не установлено различий общей выживаемости в возрастных группах моложе 70 лет. Не выявлено статистически значимых различий выживаемости между мужчинами и женщинами. Продолжительность жизни больных в первую очередь зависит от чувствительности к химиотерапии и от стадии ММ на момент выявления заболевания.

Крайне неблагоприятными прогностическими факторами являлись миеломная нефропатия, осложнившаяся ХПН, высокий плазмоцитоз (более 40%) на момент диагностики заболевания, возраст больных старше 70 лет – лечение пациентов в этой возрастной группе значительно затруднено из-за высокой коморбидности.

Заключение

Современные протоколы терапии ММ, содержащие борбезомиб и леналидомид, позволили увеличить медиану выживаемости и улучшить качество жизни пациентов с ММ. В то же время ММ по-прежнему остается неизлечимым заболеванием. Большие надежды возлагаются на ставший доступным в России в настоящее время метод АутоТСК.

Литература

Андреева Н.Е., Балакирева Т.В. Парапротейнемические гемобластозы // Руководство по гематологии / под ред. А. И. Воробьева. 3-е изд., перераб. и доп. М., 2003. Т. 2. С. 151–184.

Бессмельцев С.С., Абдулкадыров К.М. Множественная миелома:

рук. для врачей. М.: МК, 2016. 504 с.

Войцеховский В.В., Ландышев Ю.С., Григоренко А.А. и др. Анализ заболеваемости множественной миеломой в Амурской области // Дальневосточный медицинский журнал. 2004. № 2. С. 34–38.

Войцеховский В.В., Ландышев Ю.С. Современные аспекты диагностики и лечения множественной миеломы // Новые Санкт-Петербургские врачебные ведомости. 2006. № 4. С. 18–22.

Вотякова О.М., Демина Е.А. Множественная миелома // Клиническая онкогематология / под редакцией М.А. Волковой, издание второе переработанное и дополненное. М., 2007. С. 847–871.

Ландышев Ю.С., Есенин В.В., Войцеховский В.В. и др. Клинико-эпидемиологические особенности гемобластозов в Амурской области // Дальневосточный медицинский журнал. 1997. № 3. С. 31–35.

Руковицин О.А. Гематология. Национальное руководство. М.: ГЭО-ТАР-Медиа. 2015. 776 с.

Dimopoulos M., Spencer A., Attal M., et al. Lenalidomide plus dexamethasone for relapsed or refractory multiple myeloma. N. Engl J. Med. 2007;357:2123-2132

Kumar S., Flin I.W., Hari P.N. et al. Novel three-and four-drug combinations of bortezomib, dexamethasone, cyclophosphamide, and lenalidomide, for newly diagnosed multiple myeloma: encouraging results from the multi-center, randomized, phase 2 EVOLUTION study. ASH Annual Meeteng Abstracts.2009;114:127.

Richardson P., Jagannah S., Hussein M. et al. Safety and efficacy of singleagent lenalidomide in patients with relapsed and refractory multiple myeloma. Blood. 2009;114:772-778.

Weber D.M., Chen C., Niesvizky R., et al. Lenalidomide plus dexamethasone for relapsed multiple in North America. N Engl J Med. 2007; 357:2133-2142.

Статья поступила в редакцию 23.05.2017

Координаты для связи

Есенина Татьяна Владимировна, заведующая гематологическим отделением ГАУЗ АО «Амурская областная клиническая больница». E-mail: esenina-09@mail.ru

Федорова Наталья Анатольевна, врач гематологического отделения ГАУЗ АО «Амурская областная клиническая больница».

Мишкурова Кристина Михайловна, врач гематологического отделения ГАУЗ АО «Амурская областная клиническая больница».

Собко Анна Николаевна, ассистент кафедры внутренних болезней ФПДО ФГБОУ ВО Амурская ГМА Минздрава России.

Скрипкина Наталья Сергеевна, врач-гематолог гематологического отделения ГАУЗ АО «Амурская областная клиническая больница».

Почтовый адрес ГАУЗ АО «Амурская областная клиническая больница»: 675000, Амурская область, г. Благовещенск, ул. Воронкова, 26.

УДК 616-006.448:616.24-002.2

Е.А. Филатова

ГАУЗ АО «Амурская областная
клиническая больница»
г. Благовещенск

ХРОНИЧЕСКАЯ ОБСТРУКТИВНАЯ БОЛЕЗНЬ ЛЕГКИХ У ПАЦИЕНТОВ С ИДИОПАТИЧЕСКИМ МИЕЛОФИБРОЗОМ

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Внутренние болезни

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ), а также артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца, сахарный диабет составляют в настоящее время ведущую группу хронических заболеваний: на их долю приходится более 30% всех форм патологии человека [10]. Современная концепция ХОБЛ, разработанная экспертами ВОЗ, учитывает тот факт, что тяжесть течения и прогноз заболевания во многом зависят от экстрапульмональных проявлений болезни [12]. Течение ХОБЛ, лечебные и профилактические программы в значительной степени зависят от наличия сопутствующей патологии. В настоящее время хорошо изучено сочетание ХОБЛ с другими респираторными заболеваниями, туберкулезом, сердечно-сосудистыми заболеваниями, сахарным диабетом [4, 5, 10]. Достаточно изучены такие системные проявления ХОБЛ, как кахексия, остеопороз, метаболический синдром, вторичный эритроцитоз, анемия, дисфункция тромбоцитов и т.д. [1, 2, 6]. В тоже время встречается незначительное количество работ, посвященных сочетанию ХОБЛ с внелегочной онкопатологией, в частности, с гемобластозами. Идиопатический миелофиброз (ИМФ) является довольно распространенным гемобластозом с хроническим течением в подавляющем большинстве случаев [3]. При этом пациенты с ХОБЛ и ИМФ, как правило, принадлежат к одной и той же возрастной группе [3, 10].

Целью данного исследования явилось изучение особенностей течения ХОБЛ, ассоциированной с ИМФ.

Материалы и методы исследования

Изучены особенности течения хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) у больных идиопатическим миелофиброзом (ИМФ). Из 35 обследованных больных с ИМФ у 11 была диагностирована сопутствующая ХОБЛ (31%). Среди сопутствующих