



# **Множественная миелома в практике терапевта**

**Зав каф терапии и ОВП с курсом  
гериатрии ИДПО**

**Проф Сафуанова Г.Ш**

**2020**

# Распространенность множественной миеломы

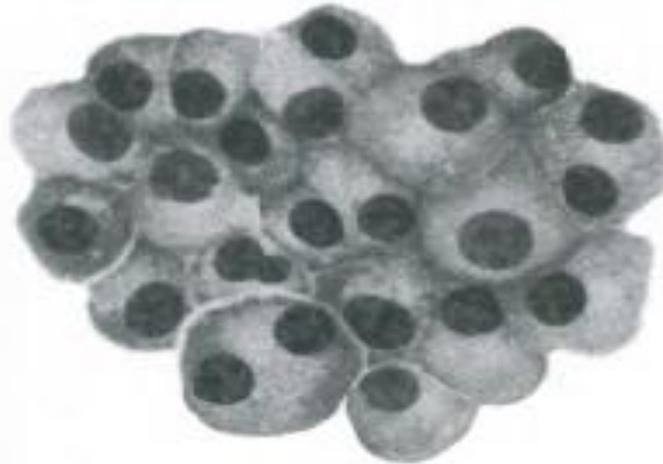
- ❖ ММ – самая частая опухоль костей у взрослых, вторая по распространенности гематологическая опухоль (1% от всех опухолей и 10% от гематологических опухолей)
- ❖ Уровень заболеваемости колеблется от 0,5 до 12 на 100 000 чел.



# Множественная миелома

- ◆ - это часто встречающаяся опухоль из **зрелых плазматических клеток**, которые преимущественно располагаются в костном мозге.

РИСУНОК 1: КЛЕТКИ МИЕЛОМЫ



# Высокая агрессивность ММ

- ◆ **Высокий уровень смертности**
  - **средняя продолжительность жизни составляет 3,5-4 года**

# Множественная миелома

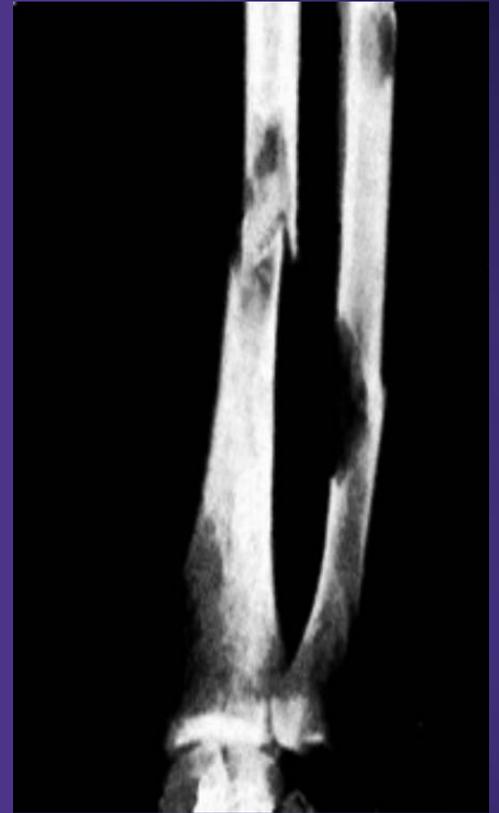
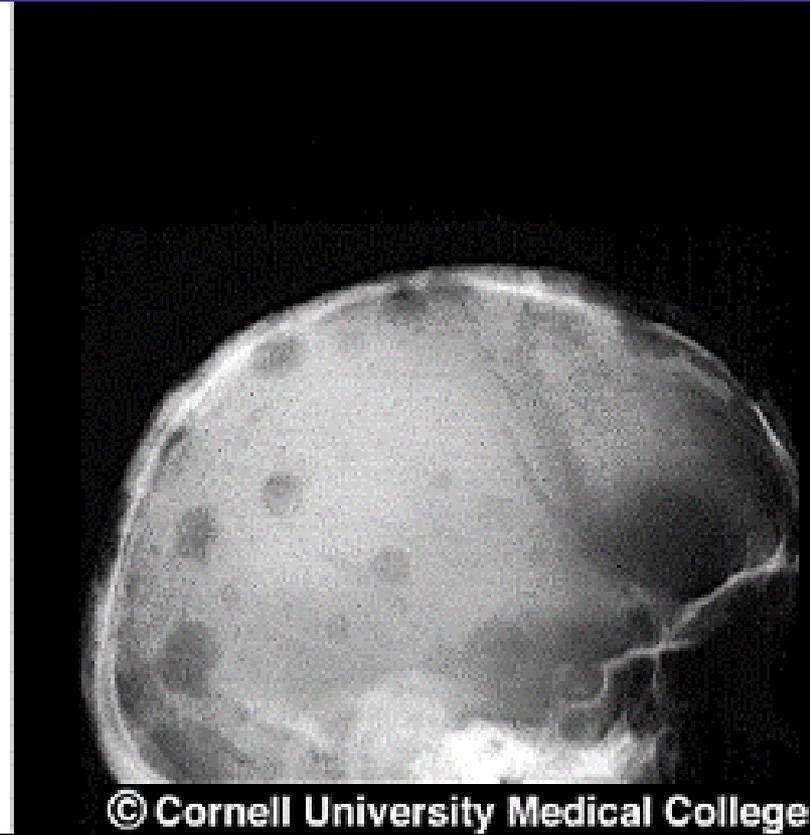
- ❖ Патологическая пролиферация плазматических клеток костного мозга ведет к неконтролируемой продукции моноклональных иммуноглобулинов (IgG, IgA, IgD) или только легких цепей ( $\kappa$  or  $\lambda$ )
- ❖ Типы ММ:

IgG-продуцирующая миелома	(54%)
IgA-	(25%)
Легкие цепи (Венце-Джонса)	(20%)

# Механизм развития ММ



- 
- ❖ У трети первично выявляемых больных миелома диагностируется случайно на этапе обследования по поводу других заболеваний
  - ❖ Часто при болях в костях, возможно развитие патологических переломов!



# Проявления множественной миеломы

<b>ПРОЯВЛЕНИЯ</b>	<b>МЕХАНИЗМ РАЗВИТИЯ</b>	<b>СИМПТОМЫ</b>
<b>Костные нарушения:</b> - Остеопороз - Литические повреждения, переломы	<b>Активация остеокластов и блокировка остеобластов</b>	<b>Боли в костях Воспаление костей Переломы костей (Могут восприниматься как нейропатия)</b>
<b>Высокий уровень белка (в крови и/или в моче)</b>	<b>М-протеин выделяется в кровотоки и может попадать в мочу (белок Бенс-Джонса)</b>	<b>Гипервискозный синдром. Парапротеинемическая кома. Возможные нарушения функции почек.</b>

# М-протеин - один из диагностических маркеров множественной миеломы

Мутации генов в миеломных клетках

Аномальная последовательность аминокислот

Выработка моноклонального иммуноглобулина и/или легких цепей вместо нормального иммуноглобулина

**М-протеин**



# Проявления множественной миеломы

<i><b>ПРОЯВЛЕНИЯ</b></i>	<i><b>МЕХАНИЗМ РАЗВИТИЯ</b></i>	<i><b>СИМПТОМЫ</b></i>
Снижение защитной функции иммунной системы	Нарушение выработки нормальных иммуноглобулинов	Подверженность инфекциям
<b>Анемия</b>	Нарушение эритропоэза (метаплазия к. мозга, снижение эритропоэтина )	Утомляемость Общая слабость
Высокое содержание кальция в крови	Выделение в кровотоки кальция из поврежденной кости	<b>Спутанность сознания</b> Обезвоженность Запоры Утомляемость Общая слабость



◆ **Настораживающие в отношении ММ признаки:**

- ◆ **Возраст старше 50 лет.**
- ◆ **Боли в костях, усиливающиеся в положении на спине.**
- ◆ **Ночные боли, заставляющие просыпаться, ощущение давления обручем.**
- ◆ **Боли не проходящие при отдыхе и при приеме НПВС. Часто сопровождающиеся повышением температуры тела, снижением массы тела и обезвоживанием.**

# Клинические симптомы ММ

- ◆ боли в костях  
(могут восприниматься как нейропатия)
- ◆ боли в пояснице  
(могут восприниматься как остеохондроз)
- ◆ спонтанные переломы костей
- ◆ склонность к инфекциям
- ◆ проблемы с почками (признаки ХПН)
- ◆ слабость, утомляемость

# Неврологические нарушения

- ❖ Радикулоалгии (люмбалгия, торакалгия)
- ❖ Синдром компрессии спинного мозга (радикулоалгии, мышечная слабость, нарушение функции тазовых органов, парезы или параплегии нижних конечностей)
- ❖ Периферическая нейропатия (парестезии, дистальная симметричная потеря чувствительности, мышечная слабость, боли)
- ❖ Нарушение функции ЦНС на фоне гиперкальциемии и синдрома гипервязкости (сонливость, головные боли, головокружение, сопор, кома)

# Распределение метастазов по костной системе

- *Кости черепа*
- *Шейный отдел позвоночника*
- *Лопаточная кость и ключица*
- *Проксимальный отдел плечевой кости*
- *Ребра*
- *Грудной отдел позвоночника*
- *Поясничный отдел позвоночника*
- *Кости таза*
- *Проксимальный отдел бедренной кости*

44%

26%

10%

14%

62%

72%

68%

66%

44%



# Частота развития костных метастазов

❖ Множественная миелома	70%–95%
❖ Рак молочной железы	65%–75%
❖ Рак предстательной железы	65%–75%
❖ Рак щитовидной железы	60%
❖ Рак легкого	30%–40%
❖ Рак почки	20%–25%
❖ Рак мочевого пузыря	40%
❖ Меланома	14%–45%

# Нарушения в периферической системе крови

◆ **Высокое СОЭ и Анемия** –  
отличительные признаки миеломы

# Дисфункция почек

- ❖ Дефект почечных канальцев (упорная протеинурия с последующим развитием недостаточности концентрационной, а затем и выделительной функции).
- ❖ Почечная недостаточность
- ❖ Классические признаки нефротического синдрома – отеки, гипопроteinемия и гиперхолестеринемия отсутствуют. Также отсутствуют гипертензия и ретинопатия.



# Диагностика ММ: Исследование крови

Анализ	Проявление
Клинический анализ крови	анемия лейкоцитопения тромбоцитопения
Биохимический анализ крови	Повышение общего белка, кальция Повышение креатинина и мочевины
Специальные анализы крови и мочи на М-протеин (электрофорез, иммунофиксация)	<b>выявление М-протеина</b>

# Диагностика множественной миеломы

Анализ	Проявление
Рентгенография	оценка наличия, местонахождения и тяжести костного поражения
Биопсия костного мозга	Выявление содержания <b>миеломных клеток более 10%</b>



# Множественная миелома

- ❖ Множественная миелома – злокачественное поражение **костного мозга**
- ❖ Множественная миелома – **высокоагрессивное** заболевание, которое опасно тяжелыми **осложнениями**
- ❖ При наличии вероятных симптомов ММ (боли в позвоночнике и костях, анемия, повышение СОЭ, протеинурия, разрушение костной ткани) пациента необходимо направить на консультацию к **гематологу**

# Течение множественной миеломы



# Лечение ММ

```
graph TD; A[Лечение ММ] --> B[Лучевая терапия]; A --> C[Химиотерапия]; A --> D[Хирургия];
```

Лучевая  
терапия

**Химиотерапия**

Хирургия

**1. МР (мелфолан/алкеран + преднизалон),  
СР(циклофосфан + предн.), ВМСР, М2, ВАД**

**+ БОРТЕЗОМИБ**

**+ БИСФОСФОНАТЫ**

**2. ТКМ, ТГПСК**

## ингибитор протеосом

- ❖ Бротезомиб 1.3 мг/м<sup>2</sup> в/в в 1,4,8,11 - 1 цикл, всего 6-8 циклов
- ❖ Монотерпия или в комбинации с ХТ ( VISTA)



# Почему протеосома является хорошей мишенью для действия противоопухолевых средств?

- Опухолевые клетки более чувствительны чем нормальные клетки к эффектам ингибиторов протеосом
- Клетки миеломы в 20-40 раз более чувствительны к бортезомиб инициированному апоптозу, чем моноядерные клетки крови (фагоциты)

# Нарушение функции почек



**профилактика почечной недостаточности:**

- гидратация
- избегать применения НПВС
- избегать в/в рентгеноконтрастных исследований
- плазмаферез (категория Б)
- гемодиализ



**почечная дисфункция не является противопоказанием к проведению трансплантации**



**при хроническом использовании бисфосфонатов необходимо контролировать функцию почек**

NSAIDs = non-steroidal anti-inflammatory drugs.

NCCN, 2011.

# Стандарты терапии в России в настоящее время

*MM patients*



*1 линия*

*2 линия*

*3 линия*

*Велкейд+MP*  
*Пациенты старше 65 лет*

*Ревлимид + Дексаметазон*

*Даратумумаб*

*PAD + Ауто-трансплантация ГСК*  
*Пациенты моложе 65 лет*

*Бортезомиб +*  
*VMCP, VCD, VD, PAD, VAD*

*Dexa dexametazone*  
*Palliative care*

*VAD*  
*Vincristin, adriablastin,*  
*dexametazon*

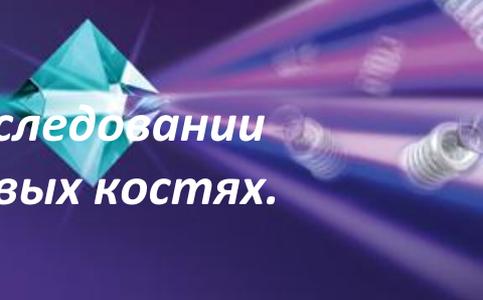
*VAD*  
*Vincristin, adriablastin,*  
*dexametazon*

*Высокодозная Химиотерапия +*  
*Трансплантация*

*Талидомид не*  
*зарегистрирован в России*

## Препарат выбора

- ❖ Бисфосфонаты являются необходимыми препаратами для лечения больных ММ с остеолитическими поражениями.
- ❖ Химиотерапия + сопутствующая терапия Зомотрой (Золедронат 4 мг 1 раз в месяц) является более эффективной чем только химиотерапия



**Больная К., 58 лет. Жалобы на боли в костях. При обследовании обнаружены очаги остеолиза в ребрах, черепе, тазовых костях.**

**В ОАК- Анемия нормохромная, легкой степени, СОЭ-76%**

**БХ- ОБ-119%,**

**Миелограмма: количество миелокариоцитов увеличено, количество мегакариоцитов снижено. Бласты – 2 %, миелоциты – 6%, метамиелоциты- 1%, палочкоядерные нейтрофилы- 3%, сегментоядерные нейтрофилы -20%, эозинофилы- 1%, моноциты- 1%, лимфоциты-8%, плазматические клетки- 46%, базофильные нормобласты- 3%, полихроматофильные нормобласты- 7%, оксифильные нормобласты- 2%.**

**Какому заболеванию соответствуют данные миелограммы?**

**А. Острый монобластный лейкоз без созревания**

**Б. Хронический миелолейкоз**

**В. Миеломная болезнь**

**Г. Острый эритромиелоз**



 **Благодарю за внимание!**