



М.ЭНГЕЛЬХАРД, д.м.н., профессор,
Центр миеломы Университетской клиники г. Фрайбурга, Германия

Миеломная болезнь — успех в лечении или новые препараты?

Миеломная болезнь (множественная миелома) — это онкологическое заболевание костного мозга, при котором вырождаются плазматические клетки кроветворной системы. Миелома составляет 1% всех злокачественных новообразований и до 10% гематологических малигном. В Европе данное заболевание встречается у 4 из 100 000 человек в год. Риск развития миеломы увеличивается с возрастом, а средний возраст начала заболевания приходится на 69 лет.

Ключевые слова: миелома, костный мозг, моноклональная гаммапатия, гиперплоидия, плазмоциты, трансплантация

Неспецифические симптомы миеломы часто остаются нераспознанными, и почти у 60% пациентов диагноз ставят на запущенной стадии. Следует отметить, что такие важные симптомы, как боли или переломы костей, могут возникать уже в начале болезни, в среднем более чем за 6 месяцев до окончательного подтверждения диагноза. В связи с этим крайне важно как можно раньше объединить усилия всех участвующих в диагностике и лечении миеломы врачей.

Моноклональная гаммапатия неуточненной этиологии представляет собой «преформу миеломы», которая определяется как бессимптомная предраковая клональная пролиферация плазмочитов и встречается у 3% людей старше 50 лет. Обычно моноклональную гаммапатию выявляют случайно, когда проводят электрофорез белков по поводу различных клинических симптомов (периферическая нейропатия, васкулит, гемолитическая анемия, экзантема кожи, гиперкальциемия) или из-за отклонения лабораторных показателей (ускорение СОЭ). Даже если определяют моноклональные иммуноглобулины, плазмочитарная инфильтрация костного мозга при моноклональной гаммапатии незначительная, а типичные симптомы миеломы, например анемия, остеолит, нарушение функции почек и иммунодефицит, отсутствуют.

Риск трансформации моноклональной гаммапатии в множественную миелому составляет 1% в год. У пациентов с IgG- или IgA-моноклональной гаммапатией может наблюдаться переход в миеломную болезнь, AL-/АН-амилоидоз или ассоциированные плазмочитарные заболевания. Однако в 2 больших исследованиях показано, что почти у всех пациентов с множественной миеломой ей предшествовала

моноклональная гаммапатия и в течение ≥ 8 лет до постановки диагноза у 75% выявляли М-протеин.

Моноклональная гаммапатия выявляется у 1–2% взрослого населения Швеции, США, Франции и Японии. Заболеваемость увеличивается с возрастом, особенно после 70 лет. Частота поражения африканцев и афроамериканцев в 2–3 раза выше, чем кавказцев. В одном большом эпидемиологическом исследовании электрофорез белка проводили у 21463 обследуемых старшей возрастной категории. Распространенность моноклональной гаммапатии в группах >50 , >70 и >85 лет составила 3,2, 5,3 и 7,5% соответственно.

Патогенетические механизмы моноклональной гаммапатии до конца не ясны. В качестве возможных триггерных факторов рассматриваются различные иммунологические состояния.

Моноклональная гаммапатия диагностируется по следующим трем критериям:

1. Наличие моноклональных парапротеинов (IgG, IgA или IgM) в концентрации <3 г/дл, определенных в плазме крови с помощью электрофореза или методом иммунофиксации.
2. Менее 10% клональных плазмочитов в костном мозге.
3. Отсутствие органных проявлений или симптомов (отсутствие CRAB-критериев = С: гиперкальциемия, R: почечная недостаточность, А: анемия, В: остеолит или остеопороз).

■ ДИАГНОСТИКА МОНОКЛОНАЛЬНОЙ ГАМПАТИИ И МИЕЛОМНОЙ БОЛЕЗНИ

Для выявления моноклональной гаммапатии или миеломной болезни необходимо проведение ряда первичных исследований, таких как общий анализ крови, определение уровней кальция и креатинина, электрофорез белков плазмы и мочи, а также иммунофиксация. Наряду с количест-

■ Боли или переломы костей могут возникать уже в начале болезни, в среднем более чем за 6 месяцев до окончательного подтверждения диагноза.

венной оценкой иммуноглобулинов (парапротеинов) можно проанализировать содержание свободных легких цепей, соотношение их каппа- и лямбда-фракций. Костный статус оценивают по парижской схеме (рентген черепа, позвоночника, таза). Для более точного исключения predisposing к переломам остеолитическим (позвоночник) при необходимости проводят КТ/МРТ/ПЭТ. Сцинтиграфия скелета при миеломе или гаммапатии не обладает диагностической силой. Учитывая нефротоксичность йодсодержащих контрастных препаратов, следует по возможности избегать их использования.

Биопсию костного мозга выполняют при уровне М-протеина >1,5 г/дл, не IgG-моноклональной гаммапатии и патологических показателях легких цепей иммуноглобулинов. Анемия неясной этиологии, почечная недостаточность, гиперкальциемия или поражение костной ткани не являются показанием для проведения биопсии.

В связи с низкой пролиферативной активностью и незначительной плазмочитарной инфильтрацией костного мозга традиционная цитогенетика при моноклональной гаммапатии неуточненной этиологии в целом не отличается от нормы. Тем не менее при использовании более чувствительных методов достаточно часто выявляются хромосомные аномалии. Например, интерфазная флуоресцентная гибридизация (FISH) показывает, что у половины больных имеет место анеуплоидия (особенно гиперпloidия = увеличение числа хромосом), а у второй половины — IgH-транслокации в хромосоме 14q32: t (11; 14), t (4; 14), t (6; 14), t (14; 16), t (14; 20). Эти изменения, а также делеции в 13 хромосоме не позволяют дифференцировать моноклональную гаммапатию от миеломы. При миеломной болезни с помощью традиционного цитогенетического исследования или FISH пациентов распределяют на группы стандартного (75% лиц) и высокого риска (25%; del 13, гиподиплоидия, del 17p, t (4; 14), t (14; 16)).

ФАКТОРЫ РИСКА МОНОКЛОНАЛЬНОЙ ГАММАПАТИИ НЕУТОЧНЕННОЙ ЭТИОЛОГИИ

Хотя в настоящее время не установлено очевидных факторов, predisposing к прогрессированию миеломы, некоторые факторы риска все-таки известны. К ним относят уровень М-протеина >1,5 г/дл и IgM- или IgA-гаммапатию в противопоставление с IgG-ассоциированными заболеваниями. В одном из ретроспективных исследований также описано, что при патологическом каппа/лямбда отношении легких цепей иммуноглобулинов в плазме риск увеличивается в 2,5 раза. На основании этих трех факторов построены модели стратификации риска.

ХАРАКТЕРИСТИКА, ДИАГНОСТИКА И ТЕРАПИЯ МИЕЛОМНОЙ БОЛЕЗНИ

Множественная миелома характеризуется экспансивным ростом клона плазмочитов, инфильтрующего костный мозг пациента, ведущего к деструкции костной ткани, нарушающего гемопоэз, а также функции различных органов, особенно почек. На момент постановки диагноза пациенты в основном жалуются на боли в костях.

В большинстве случаев поражение костей миеломой распознается довольно поздно. Боль в спине изменчивого ревматического характера ошибочно классифицируется как дегенеративные изменения позвоночника. Типичными являются локальная болезненность при перкуссии и простреливающие боли при кашле или поднятии тяжестей. У некоторых пациентов первым симптомом служит перелом в области остеолитического, возникающий на фоне неадекватного по силе травматического воздействия.

Частые инфекции развиваются вследствие обусловленного миеломной болезнью гуморального иммунодефицита. Во многих случаях лавинообразно протекающие бакте-

Моноклональная гаммапатия выявляется у 1—2% взрослого населения Швеции, США, Франции и Японии. Заболеваемость увеличивается с возрастом, особенно после 70 лет.

Таблица 1. Диагностические критерии моноклональной гаммапатии, бессимптомной и симптоматической миеломной болезни согласно рекомендациям международной рабочей группы по изучению миеломы (International Myeloma Working Group — IMWG)

Моноклональная гаммапатия	Бессимптомная миелома	Симптоматическая миелома
— М-протеин в плазме <30 г/л	— М-протеин в плазме 30 г/л	— М-протеин в плазме и/или в моче
— Клональные плазмочиты в костном мозге <10%	— Клональные плазмочиты в костном мозге 10%	— Клональные плазмочиты в костном мозге >20%*
— Нет данных о поражении органов-мишеней	— Нет данных о поражении органов-мишеней или наличии солитарной плазмочитомы	— Ассоциированное поражение органов или тканей

* При флуоресцентной сортировке клеток (FACS-анализ) >90% плазмочитов с «неопластическим» фенотипом.

риальные инфекции верхних дыхательных путей осложняются пневмониями, бронхитами и синуситами. Значительно реже инфекционный процесс затрагивает кожу, урогенитальный и гастроинтестинальный тракты. Если раньше наблюдали преимущественно грамположительные инфекции, то сегодня на фоне интенсивной терапии также обнаруживают грамотрицательные штаммы. Дополнительный, индуцированный лечением миеломной болезни клеточный иммунодефицит способствует развитию вирусных инфекций, таких как Herpes zoster.

В качестве общих симптомов злокачественных системных заболеваний могут встречаться утомляемость и снижение переносимости нагрузок. Однако они неспецифичны и нередко сопровождают выраженную анемию, которая является частым симптомом болезни, возникающим из-за плазмочитарной инфильтрации костного мозга.

На момент постановки диагноза в среднем у 10% пациентов наблюдается гиперкальциемия, которая приводит к нарушению функции почек и сопровождается такими симптомами, как полиурия, жажда, экзикоз, тошнота и рвота.

У некоторых пациентов клиническая картина уремии является первым проявлением болезни. Почечная недостаточность в рамках нефрокальциноза, парапротеинемического или амилоидного нефроза является определяющим прогностическим фактором.

КЛАССИФИКАЦИЯ И ТЕЧЕНИЕ МИЕЛОМНОЙ БОЛЕЗНИ

Для определения стадии заболевания, потребности в терапии или прогноза используют классификацию Дьюри — Салмона или международную классификацию (ISS). При I стадии по Дьюри — Салмону системная терапия не рекомендуется, в то время как на II/III стадии предполагается ее проведение. Ранняя превентивная терапия миеломы как низкоккачественной инертной лимфомы нецелесообразна, т.к. не влияет на продолжительность жизни больных.

ТЕРАПИЯ

Стандартными методами лечения миеломы являются лучевая и химиотерапия, включая новые антимиеломные субстанции. Пациентам в возрасте до 70 лет можно проводить трансплантацию стволовых клеток. При так называемой ау-

■ Учитывая нефротоксичность йодсодержащих контрастных препаратов, следует по возможности избегать их использования.

тологической трансплантации заимствуют собственные предшественники клеток крови, которые обладают способностью формировать любые клетки крови и костного мозга и таким образом полностью восстанавливать кроветворение после проведения интенсивной химиотерапии. После высокодозовой химиотерапии отобранные стволовые клетки снова подсаживаются в организм, где они колонизируют костный мозг. В идеале все опухолевые клетки в процессе лечения погибают, хотя единичные могут сохраняться и в последующем активизироваться, приводя к рецидиву заболевания.

В связи с этим пациенты нуждаются в пристальном наблюдении и при необходимости — в возобновлении терапии. Благодаря современным методам лечения, в т.ч. новым лекарственным средствам (ингибиторам протеасом (Бортезомибу) и иммуномодуляторам (Талидомиду, Леналидомиду, Помалидомиду)), продолжительность жизни пациентов возросла с <1 года без лечения до 3—5 лет. Причем

этим возможности выше-названных препаратов по влиянию на выживаемость не ограничиваются.

В отделении онкогематологии Университетской клиники г. Фрайбурга ежегодно проходят лечение около 200 пациентов с миеломной болезнью. Особое значение придается диагностике заболевания и максимально ориентированному на конкретного

пациента лечению. Помимо этого в Университетской клинике г. Фрайбурга интенсивно ведутся научные исследования миеломы. Пока неизвестными остаются генетические причины заболевания. Дискуссионными остаются вопросы о влиянии факторов окружающей среды, кажущемся росте заболеваемости, возможно связанном с улучшающейся диагностикой, изменением возрастного состава популяции и увеличивающейся продолжительностью жизни. Описаны определенные изменения миеломных клеток, ассоциированные с прогнозом. К сожалению, несмотря на очевидный прогресс в системной и поддерживающей терапии, миеломную болезнь все еще относят к неизлечимым болезням, хотя ее механизмы стали более понятными. Однако новые терапевтические методы позволяют эффективнее лечить заболевания и значимо увеличивать продолжительность жизни. К тому же есть надежда, что в ближайшем будущем удастся получить действенное средство для достижения стойкой ремиссии миеломной болезни.

Таблица 2. Стратификация риска моноклональной гаммапатии неуточненной этиологии

Количество факторов риска	Классификация гаммапатии по риску	Риск прогрессирования гаммапатии в течение 20 лет (%)
3	Высокий риск	58%
2	Высокий-средний	37%
1	Низкий-средний	21%
0	Низкий	5%