МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ УЗБЕКИСТАН

НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ИНСТИТУТ ГЕМАТОЛОГИИ И ПЕРЕЛИВАНИЯ КРОВИ

*На правах рукописи*

УДК:616-006.448-031.81-085

МАХАМАДАЛИЕВА ГУЛЧЕХРА ЗУХРИДДИНОВНА

ВЫСОКОТЕХНОЛОГИЧЕСКИЕ МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ МИЕЛОМНОЙ БОЛЕЗНИ

14.00.29 – Гематология и трансфузиология

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени доктора философии (PhD) по медицинским наукам

Научный руководитель: д.м.н., проф. Х. Я. Каримов

ТАШКЕНТ – 2019

ОГЛАВЛЕНИЕ

Оглавление…………………………………………………………………….1

Список условных сокращений……………………………………………….2

Введение……………………………………………………………………… 10

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ. СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О МЕХАНИЗМАХ РАЗВИТИЯ И СОСТОЯНИЯ ПРОБЛЕМЫ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМЫ…..…………………………………….....................................11

§1.1.Множественная миелома – общее представление, распространенность

и классификация ……………………………………………………………...11

§1.2 Механизмы развития множественной миеломы …………………….. 16

§1.3. Вопросы диагностики и лечения множественной миеломы …..…… 19

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ …………………………………....30

§2.1. Клиническая характеристика больных ……………...………………...30

2.2.1. Характеристика методов исследования …………...………………....32

2.2.2. Методы лабораторного обследования больных множественной миеломы……………………………………………………………………….32

§2.3. Характеристика методов лечения…...………………………………...37

2.3.1. Методика аутотрансплантации гемопоэтических стволовых клеток (аутоТГСК)…………………………………………………………………… 38

2.3.1.1. Мобилизация аутогемопоэтических стволовых клеток крови…. 38

2.3.1.2. Кондиционирование и трансфузия аутогемопоэтических стволовых клеток крови…………………………………………………… ...39

2.3.1.3.Оценка эффективности лечения множественной миеломы………. 39

2.4. Статистические методы исследования ……………………………….41

ГЛАВА 3. КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫЕ ОСОБЕННОСТИ МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМЫ В УЗБЕКИСТАНЕ….………………. 42

§ 3.1. Клинические особенности течения множественной миеломы в Узбекистане……………………………………………………………………42

§ 3.2. Особенности лабораторных проявлений множественной миеломы в Узбекистане……………………………………………………………………51

3.2.1. Состояние показателей периферической крови и костного мозга у больных множественной миеломы..…………………..……........................51

3.2.2. Состояние биохимических показателей крови и мочи у больных множественной миеломы…...………………………………………………...57

ГЛАВА 4. ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ЛЕЧЕНИЯ, ПРОГНОСТИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ И ВЫЖИВАЕМОСТЬ У БОЛЬНЫХ МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМОЙ. ……………………………………....68

§ 4.1. Состояние клинического статуса у больных множественной миеломы после лечения…………………………………………………………………68

§ 4.2. Состояние лабораторных показателей у больных множественной миеломы после лечения………………………………………..…………….73

4.2.1. Состояние показателей периферической крови и костного мозга у больных множественной миеломы после лечения………………...………73

4.2.2. Состояние биохимических показателей крови и мочи у больных множественной миеломы после лечения……………………………………80

§ 4.3. Изучение корреляционных связей между изученными показателями у больных множественной миеломы после лечения………………………..88

§ 4.4. Выживаемость у больных множественной миеломы………………..94

Заключение ………………………………………………………………… 98

Выводы………………………………………………………………………114

Практические рекомендации ……………………………………………… 115

Список литературы …………………………………………………….……116

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения

БРВ - безрецидивная выживаемость

КТ - компьютерная томография

ММ – множественная миелома

МО – минимальный ответ

ОВ - общая выжываемость

IPI - международный прогностический индекс (Internationalprognosticindex)

ПР - полная ремиссия

ПО – полный ответ

ПХТ – полихимиотерапия

ХТ - химиотерапия

ТNF – фактор некроза опухоли

ТГСК – трансплантация гемопоэтических стволовых клеток

аутоТГСК - аутологичная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток

BJ - белок Бенс-Джонса

γ МГ – гамма микроглобулин

β2 МГ – бетта микроглобулин

Ig – иммуноглобулин

IL - интерлейкин

**ВВЕДЕНИЕ (аннотация докторской (PhD) диссертации)**

**Актуальность и востребованность темы диссертации.** В настоящее время все большее внимание ученых задействовано в изучении опухолевых заболеваний системы крови, которые представляют собой сложную проблему, медико-социальной значимости. Это связано, прежде всего, с ростом уровня онкогематологической заболеваемости и высокой распространенностью среди всех возрастных категории людей. Наряду со всеми опухолевыми заболевания системы крови особый интерес приобретает множественная миелома, которая не так давно считалась довольно редкой патологией, которая встречалась только среди лиц пожилого и старческого возраста. Однако, за последнее десятилетие множественная миелома стала наблюдаться и среди молодой возрастной категории, отличаясь агрессивным и тяжелым течением, зачастую приводя в течение уже первых лет к летальному исходу[[1]](#footnote-2). На сегодня множественная миелома занимает 2-е место по своей распространенности среди всей онкогематологической патологии, частота встречаемости которой увеличивается с возрастом, достигая 20 на 100 000 человек в год в пожилой возрастной группе.

В мире проводятся исследования по изучению различных аспектов множественной миеломы, в которых задействованы не только клиницисты и морфологи, но и биологи, иммунологи, генетики и другие специалисты, благодаря совместной работе которых достигнуты значительные успехи в плане понимания сложных механизмов развития, способствовавшие усовершенствованию и разработке новых методов диагностики и лечения. В частности, результатами множества исследований показано, что в трансформации плазматических клеток в злокачественные играют важную роль как генетические, так и средовые факторы. Диагностика и лечение

множественной миеломы зачастую сопровождается трудностями, что связано схожестью ее клинических и лабораторных проявлений с другими состояниями и заболеваниями. Одним из важных диагностических критериев множественой миеломы, позволяющим определить течение и прогноз заболевания является наличие патологического моноклонального белка в сыворотке крови, в зависимости от содержания которого в сочетании с рядом других диагностических показателей можно оценивать результаты лечения заболевания, определяя частичную или полную ремиссию заболевания.

В настоящее время эффективность таргетных препаратов, ингибиторов протеасомы и моноклональных антител в лечении миеломной болезни до конца не изучена. По мнению специалистов « лечение новыми ингибиторами протеасомы увеличивает пятилетнюю выживаемость больных множественной миеломой в два раза...»[[2]](#footnote-3). За последние годы накапливаются и результаты лечения с внедрением в схемы лечения множественной миеломы трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК), в частности аутоТГСК. По данным многоцентровых исследований применение высокодозной полихимиотерапии с последующей аутоТГСК показали высокую их эффективность среди больных с рецидивирующими и резистентными формами множественной миеломы. Следовательно, проведение аутоТГСК на сегодняшний день является приоритетным направлением лечения множественной миеломы.

Данное диссертационное исследование в определенной степени cлужит выполнению задач, поставленных в Указе Президента Республики Узбекистан от 7 февраля 2017 года УП-№4947 «О стратегии действий по пяти приоритетным направлениям развития Республики Узбекистан на 2017-2021 годы», в Указе Президента Республики Узбекистан от 7 декабря 2018 года УП – 5590 «О комплексных мерах по коренному совершенствованию системы здравоохранения Республики Узбекистан», Постановлению Президента от 20 июня 2017 года ПП-3071 «О мерах по дальнейшему развитию специализированной медицинской помощи населению Республики Узбекистан», а также задач, обозначенных в других нормативно-правовых документах касающихся деятельности в данной деятельности.

**Соответствие исследования с приоритетными направлениями развития науки и технологий республики.** Данное исследование выполнено в соответствии с приоритетными направлениями развития науки и технологии республики VI «Медицина и фармакология».

**Степень изученности проблемы.** Множественная миелома (ММ) составляет 10-15% гематологических опухолей человека и 1% всех онкологических заболеваний (EHA, 2018). Заболеваемость в Европе в 2000 г. составила 1,31, в России – 1,2 на 100 000 населения в год. Заболевают ММ преимущественно лица в возрасте старше 40 лет, медиана заболеваемости составляет 68 лет (Катин Е.А. и др., 2018). В связи с тем, что ММ до настоящего времени является неизлечимым заболеванием всё больше исследований направлены на изучение и поиск новых технологических методов лечения этого заболевания. Известные из литературы последние прорывы и достижения, как в диагностике, так и лечении ММ позволяют достигать более длительных ремиссий. Так по данным американского регистра злокачественных заболеваний SEER (2017), выживаемость больных за пять лет за последние годы увеличилась до 50,2%. Однако эти значения свидетельствуют о недостаточной эффективности проводимых стандартных методов химиотерапии. Несмотря на улучшение и достижение ремиссии у большинства пациентов множественной миеломы, в дальнейшем у больных вновь проявляется рецидив заболевания. При этом необходимо отметить, что очередной рецидив заболевание часто протекает с развитием резистентности заболевания к лечению, усугубляется тяжесть состояния больных. В конце прошлого века в протоколы медикаментозной терапии включены таргетные ингибиторы протеосом. Применение этих методов лечения показали высокую эффективность, а также снижение степени побочных эффектов проводимого лечения. По данным Attal М. et al. (2017) таргетные препараты обладая высокой селективностью, обеспечивают положительный эффект на различной стадии лечения.

В последние десятилетия применение гемопоэтических факторов роста, способствующие увеличению концентрации клеток-предшественниц в крови, определило возможность применения периферической крови как источника гемопоэтических клеток для трансплантации. Несмотря на многочисленные исследования, эффективность трансплантации кроветворных клеток остается широко обсуждаемой проблемой. (Chakraborty R. et al., 2017, Gay F. et al., 2017, Koharazawa H. et al., 2015).

В Узбекистане впервые проведено исследования по трансплантации гемопоэтичеких стволовых клеток при множественной миеломе.

**Связь диссертационного исследования с планами научно-исследовательских работ научно-исследовательского учреждения, где выполнена диссертация**. Диссертационное исследование выполнено в соответствие с планом научно-исследовательских работ научно-исследовательского института Гематологии и переливания крови по грантовому проекту ПЗ-20170928560 на тему: «Разработка нового подхода лечения больных с множественой миеломой с учетом молекулярно-биологических маркеров прогнозирующих течение заболевания» (2018-2020гг).

**Цель исследования:** усовершенствовать диагностику и лечение множественной миеломы на основе применения высокотехнологичных методов, определить критерии прогноза течения и эффективность проводимой терапии заболевания.

**Задачи исследования:**

оценить частоту встречаемости иммунохимических вариантов множественной миеломы в Узбекистане и их роль в первичной диагностике заболевания путем применения высокотехнологичных методов диагностики;

определить факторы прогноза заболевания на основе изучения клинико-морфологических и биохимических особенностей множественной миеломы;

провести сравнительный анализ эффективности методов лечения в применении протоколов VCD и VCD+аутоТГСК при множественной миеломе;

оценить выживаемость больных множественной миеломой в зависимости от проводимого лечения.

**Объектом исследования** явились 124 больных с множественной миеломой в возрасте от 22 до 80 лет, находящихся на диспансерном учете НИИГ и ПК МЗ РУз.

**Предметом исследования** являлисьпериферическая,венозная кровь, миелограмма, моча для определения основных клинико-лабораторных показателей.

**Методы исследования.** В диссертации использованы клинические, биохимические, иммунологические, морфологические, инструментальные и статистические методы исследования.

**Научная новизна исследования** заключается в следующем:

впервые в Узбекистане у больных ММ установлены иммунохимические варианты, которые имеют существенное как диагностическое, так и прогностическое значение ММ;

впервые выявлены значимые клинико-диагностические факторы, определяющие неблагоприятное течение ММ;

доказано, что эффективность лечения увеличилась в 3.6 раза (р<0,01) в группе пациентов с применением полихимиотерапия + трансплантация аутологичных гемопоэтических стволовых клеток, по сравнению с пациентами которые, применяли только полихимиотерапию при миеломной болезни;

обосновано, что впервые внедренное ауто-ТГСК в Узбекистане позволит повысить показатели без рецидивной и общей выживаемости.

**Практические результаты исследования заключаются в следующем:**

обоснована прогностическая значимость иммунохимических вариантов множественной миеломы в формировании неблагоприятных исходов клинического течения заболевания;

дана сравнительная оценка эффективности применяемых протоколов лечения множественной миеломы;

усовершенствованы методы диагностики, прогнозирования течения и лечения множественной миеломы.

**Достоверность результатов исследований** обосновывается правильностью использованного в работе теоретического подхода, применением адекватных и высокоспецифичных, современных, взаимодополняющих клинических и лабораторных методов исследования, достаточным числом пациентов и точностью результатов проведенных анализов, подвергнутых статистической обработке, рациональной оценкой и сопоставлением полученных результатов с международными и отечественными исследованиями, одобрением выводов полученных результатов уполномоченными структурами.

**Научная и практическая значимость результатов исследования.** Теоретическая значимость работы заключается в том, что установлена частота встречаемости иммунохимических вариантов множественной миеломы в Узбекистане, выявлены особенности клинических и лабораторных проявлений множественной миеломы в зависимости от иммунохимического варианта заболевания; определены клинические и лабораторные предикторы неблагоприятного течения множественной миеломы; установлена эффективность применения ауто-ТГСК у больных множественной миеломой.

Практическая значимость исследования заключается в том, что доказана и обоснована необходимость определения иммунохимических вариантов множественной миеломы, имеющие важное прогностическое значение в развитии неблагоприятного течения заболевания. Для повышения эффективности лечения больных множественной миеломой рекомендовано применение аутологическая трансплантация гемопоэтических стволовых клеток.

**Внедрение результатов исследования.** На основании полученных научных результатов по изучению высокотехнологичных методов диагностики и лечения множественной миеломы:

Утверждены методические рекомендации «Лечебно-диагностический алгоритм множественной миеломы» (утверждено в Министерстве здравоохранения за 8н-д/190 от 21 сентября 2019 года). Данные рекомендации позволили оценить высокотехнологичных методов диагностики и лечения множественной миеломы;

Научные результаты по высокотехнологичным методам диагностики и лечения множественной миеломы внедрены в медицинскую практику, в том числе в клиническую практику Кашкадарьинского и Андижанского областных многопрофильных медицинских центров (заключение Министерства Здравоохранения Республики Узбекистан от 12 ноября 2019 года за №8н-з/189). Разработаны методические рекомендации по методам диагностики и лечения способствует улучшению качества жизни и снижению потребности в медикаментах, с экономической выгодой государственных бюджетных средств на 28% от общего количества больных множественной миеломы за год.

**Апробация результатов исследования.** Результаты данного исследования были обсуждены на 8 научных конференциях, в том числе 4 зарубежных и 4 республиканских научно-практических конференциях с международным участием.

**Публикация результатов исследования.** По теме диссертации опубликовано 15 научные работы, из них 7 статей, в том числе 5 в республиканских и 2 в зарубежных журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Республики Узбекистан для публикации основных научных результатов диссертации доктора философии (PhD).

**Структура и объем диссертации.** Диссертация состоит из введения, 4 глав, заключения и списка использованной литературы. Объём диссертации составляет 115 страниц.

**ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ**

**СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О МЕХАНИЗМАХ РАЗВИТИЯ И СОСТОЯНИЯ ПРОБЛЕМЫ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМЫ**

**§ 1.1. Множественная миелома – общее представление,**

**распространенность и классификация**

Множественная миелома (ММ) - (миеломная болезнь, болезнь Рустицкого-Калера) представляет собой В - клеточное с низкой степенью злокачественности лимфопролиферативное заболевание системы крови (ВОЗ, 2008), характеризующееся инфильтрацией костного мозга трансформированными плазматическими клетками, продуцирующие моноклональные иммуноглобулины [4, с. 404-423].

Изучение ММ охватывает период более 150 лет. Впервые заболевание описано в 1845 году английским врачом W. Macintyre у пациента с почечным поражением, которое более подробно изучены доктором H. Bence - Jones [7, с. 140]. В 1846 г. хирург J. Dalrymple выявил, что при ММ поражаются кости, в которых выявлялись клетки множественной миеломы (плазматические). Далее заболевание стало более пристально изучаться, и J. Rustizky (1873) с целью указать на присутствие в костях множественных повреждений, вызванных плазматическими клетками, ввел термин «множественная миелома». В 1889 г. O.Kahler впервые опубликовал подробное клиническое описание ММ, в связи, с чем заболевание получило название «болезни Рустицкого-Калера» [12, с. 7-11.; 20, с. 120].

На сегодня известно, что ММ составляет около 1% всей онкологической и от 10 до 15% опухолевой патологии кроветворной системы [20, с.120].

По данным ряда эпидемиологических исследований, в среднем регистрируется 3-4 новых случая заболевания на 100 000 населения в год [31, с. 25-35; 46, с. С. 871-879; 108, с. 410-412]. При этом приводятся сведения, о том, что имеются некоторые различия в распространенности патологии среди людей в зависимости от их расовой принадлежности [74, с. 682-689; 75, с. 676-681]. Так по данным N. Becker (2011) наиболее часто заболевание встречается у лиц негроидной расы (до 10/100000), тогда как среди монголоидной расы риск ее возникновения значительно ниже, и составляет примерно 1,5 на 100 000 населения в год [31, с. 25-35]. В странах Европы и России частота ММ колеблется от 3 до 5 на 100000 населения в год [10, с. 1-170; 42, с. 471-472].

Cid Ruzafa J., Merinopoulou E., Baggaley R.F. et al. (2016) отмечают, что ежегодно в США в среднем регистрируется 4—5 новых случаев заболевания на 100 000 населения [46, с.871-879]. Тогда как среди американцев негроидной рассы по данным RosenbergP.S., BarkerK.A., AndersonWF. (2015) этот показатель доходит до 9—10 случаев [108, с. 410-412].

Yamabe K., Inoue S., Hiroshima C. (2015) изучая эпидемиологическую ситуацию в Японии выявили, что заболеваемость в данном регионе намного ниже и составляет до 1,2 случая на 100 000 населения в год [117, с. 449]. Наряду с этим низкая регистрация этого показателя наблюдается в Китае (1,3/100 000 населения в год) [42, с. 471—472.], в Южной Кореи (до 1,4/100 000 населения в год) [66, с. 820—834.] и Тайвань (1,8 случая на 100 000 населения в год) [41].

В зависимости от гендерной принадлежности по данным зарубежных эпидемиологических исследований, вероятность развития ММ в течение жизни среди мужчин европеоидной расы составляет 0,005; а среди женщин - 0,003. Тогда как по данным российских ученых (2017) в настоящее время заболевание среди мужчин и женщин наблюдается примерно с одинаковой частотой [14, с. 50-56].

Необходимо отметить, что наряду с региональными особенностями заболеваемости ММ, риск ее формирования во многом определяется и возрастной категорией людей [14, с.50-56]. Так поданным Crusoe Ede Q., da Silva A.M., Agareno J. et al. (2015) заболевание чаще регистрируется у лиц старше 40 лет, среди лиц от 30 до 40 лет процент больных ММ составляет до 2%, а до 30 лет, он колеблется в пределах 0,18 - 1%[48, с.31—33.].

За последнее десятилетие во всем мире отмечается рост частоты встречаемости ММ с ежегодной регистрацией около 114 000 новых случаев заболевания [13, с. 764; 63, с. 53-42;114, с. 34-39; 112, с. 7-12].

Эпидемиологическая ситуация заболеваемости ММ в нашей Республике практически не изучена.

Таким образом, частота заболеваемости MM имеет значительные различия в зависимости от региона, расовой и гендерной принадлежности. Несмотря на различие эпидемиологии ММ в различных странах, в связи с неизлечимостью и малым процентом общей выживаемости больных, заболевание является во всем мире остается важной проблемой современной онкогематологии.

Полиморфная клиническая и лабораторная картина ММ способствовала разработке ряда классификаций заболевания, основанных на оценке степени активности опухолевого процесса, продукции патологического белка (иммунохимические варианты), распространенности опухолевого процесса и степени поражения органов-мишеней (стадии множественной миеломы), по данным рентгенологического исследования (диффузная, диффузно-очаговая и очаговая форма) [7, с. 140, 17, с. 32-35; 18, с. 30-32; 22, с. 25-33; 23, с.56-58; 73, с. 593-599].

Согласно классификации Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ, 2008) различаются следующие формы ММ [51, с. 55-71]:

1. Множественная миелома;

2. Вялотекущая миелома:

3.Плазмоцитома: солитарная и экстрамедуллярная;

4. Злокачественные лимфопролиферативные заболевания: а) макро-глобулинемия Вальденстрема; б) неходжкинские лимфомы;

5. Болезнь тяжелых цепей;

6. Амилоидоз (первичный AL-амилоидоз и вторичный);

7. Редкие формы ММ (несекретирующая; остеосклеротическая; биклональная миелома и плазмоклеточный лейкоз.

До настоящего времени остается приемлемой классификация, предложенная в 1975 г. G.M. Durie и S.E. Salmon (табл. 1.1.1.), согласно которой в зависимости от уровня гемоглобина (Hb), кальция в сыворотке крови, костной структуры, уровня продукции М-компонента различаются три стадии заболевания, при этом стадии распределяются на варианты «А» и «В» в зависимости от функции почек [64, с. 52-61; 81, с. 5035; 113, с. 528].

**Таблица 1.1.1.**

**Классификация стадии ММ по G.M. Durie и S.E. Salmon (1975).**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Стадия | Критерии | Масса миеломных клеток |
| I | 1. Гемоглобин > 100 г/л.  2. Общий кальций в сыворотке крови ≤ 2,65 ммоль/л. 3. Рентгенологически нормальная структура кости или 1 солитарный очаг остеодеструкции.  4. Низкая степень продукции моноклонального протеина: IgG при G-миеломе <50 г/л; IgА при А-миеломе <30 г/л; Белок Бенс-Джонса <4 г/24 часа. |  |
| II | Показатели, не соответствующие ни I, ни III стадии. | 600 – 1200 г/м2  (0,6 – 1,2 х1012/м2) |
| III | Один критерий и более:  1. Гемоглобин < 85 г/л. 2. Общий кальций в сыворотке крови > 2,65 ммоль/л. 3. Рентгенологически множественные очаги остеодеструкции в костях скелета. 4. Высокая степень продукции моноклонального протеина: • IgG при G-миеломе >70 г/л; • IgА при А-миеломе >50 г/л; • Белок Бенс-Джонса >12 г/24 часа. | >1200 г/м2  (> 1,2х1012/м2) |
| Подстадия | Критерии | Уровень креатинина |
| А | Нормальная функция почек | уровень креатинина в сыворотке крови ≤ 2 г/дл, или 177 ммоль/л |
| В | Функция почек нарушена | уровень креатинина в сыворотке крови > 2 г/дл, или 177 ммоль/л |

Внедрение в медицину новых методов диагностики способствовало разработке Европейским обществом медицинской онкологии (ESMO, 2005 г.) международного прогностического индекса (IPI - Internationalprognosticindex), который предусматривает деление заболевания на стадии по уровню содержания альбумина и β2-микроглобулина в крови [68, с. 215-224; 69, с. 2031-2033].

Все большее применение в современной онкогематологии находит классификация, основанная на определении иммунохимического варианта ММ, согласно которой различаются следующие варианты заболевания: G(κ и/или λ) – миелома с частотой встречаемости от 55 до 65%, А (κ и/или λ) – миелома с частотой встречаемости от 20 до 25%, D (κ и/или λ) – миелома с частотой встречаемости от 2 до 5%, Е (κ и/или λ) – миелома с неизвестной частотой встречаемости, миелома Бенс-Джонса (κ и/или λ) – с частотой встречаемости от 12 до 20%, несекретирующая миелома с частотой встречаемости от 1 до 4%, диклональные миеломы (κ и/или λ) – с частотой встречаемости от 1 до 2% и М (κ и/или λ) – миелома с частотой встречаемости до 0,5% [7, с.140].

Таким образом, при диагностике ММ с учетом выше приведенных классификаций и современных требований предусматривается указывать иммунохимический вариант, стадию заболевания и международный прогностический индекс [78, с. 95; 79, с. 850-857; 82, с. 2333-2347].

**§1.2.** **Механизмы развития множественной миеломы**

Несмотря на длительный период изучения ММ причинные факторы и механизмы развития заболевания в настоящее время остаются малоизвестными [1, с. 404-407]. Тем не менее в качестве предрасполагающих факторов развития ММ, как и любой другой онкогематологической патологии, особое место отводится наследственной предрасположенности, генетическим факторам, воздействию ионизирующей радиации, различных токсических веществ, длительные неблагоприятные эмоциональные напряжения [4, с. 404-423]. Однако на сегодня нет доказательств о главенствующей роли какого-либо из перечисленных факторов в развитии ММ, т.к. экспериментальными исследованиями показано, что для опухолевой прогрессии влияние одного фактора недостаточно, для проявления опухолевого фенотипа необходимо одновременно совместное воздействие нескольких факторов. В современной литературе приводятся данные, что фактором приводящим к развитию ММ могут являться моноклональные гаммапатии. Данную точку зрения подтверждает наличие вероятности (0,015) формирования заболевания у лиц с гаммапатией, а также прямая зависимость между частотой встречаемости гаммапатии и пожилым возрастом [9, с. 12-18].

На сегодня известно, что субстратом опухолевого процесса при ММ являются плазматические клетки, которые продуцируют патологический моноклональный иммуноглобулин [39, с. 73-780]. Непрерывные изыскания в изучении механизмов формирования ММ привели к разработке ряда теорий о приобретении злокачественности нормальных клеток [4, с. 404-423]. Так, согласно, одной теории плазматические клетки представляет собой конечный этап дифференцировки клеток патологического клона, ранние стадии которого находятся на уровне пре-В или про-В лимфоцитов, либо самой стволовой клетки кроветворения. Согласно другой теории, мишенью онкологической трансформации является поздняя стадия В-лимфоцита, которая прошла всю последовательность клеточной дифференцировки [7, с.140 21, с. 270-277; 27, с. 93-98].

Некоторые ученые отмечают, что в основе сложных механизмов развития ММ лежат хромосомные абберации и различные геномные нарушения, которые сопряжены с нарушениями процессов регуляции прогрессии клеточного цикла [4, с. 404-423; 38, с. 843-853; 83, с. 710-718; 106, с. 268]. Drach J.(2008) и другие ученые (2013, 2018) приводит данные, что наличие у лиц таких хромосомных аномалий как делеция 17p, t(4;14), t(14;16), 13-й хромосомы, гипердиплоидия, t(11;14) и t(6;14) позволяет относить их в группу высокого риска [53, с. 262–265; 98, с. 131-13; 99, с. 25-32; 101, с. 1353-1361; 103, с.102-110; 115, с. 60-65].

В работах российских ученых (2014) отмечается важная роль взаимодействия опухолевых клеток с их стромальным микроокружением в костном мозге, что является одним из ведущих звеньев в процессах опухолевой адгезии и опухолевого ангиогенеза, приводящих к нарушениям равновесия между остеобластами и остеокластами, а также стимуляции опухолевого роста посредством синтеза и воздействия различных цитокинов, в частности интерлейкина 6 (IL-6) [1, с. 404-407; 5, с. 87-93; 49, с. С. 91-101].

По данным И.В. Бабкиной и соавт. (2013) IL-6 является фактором антиапоптоза и роста для опухолевых миеломных клеток, и непосредственно участвует в их пролиферации и дифференцировке [2, с. 21-35.]. Наряду с этим известно, что IL-6 в ассоциации с другими цитокинами, такими как IL-1β, IL-11 и tumornecrosysfactor-α (TNF-α) приводят к развитию высокой активности остеокластов, приводящих к процессам резорбции костной ткани при ММ [19, с. 313-335; 29, с. 570-582].

Результаты ряда исследований свидетельствуют, о весомой роли сосудистых цитокинов (эндотелиальный фактор роста (VEGF), основной фактор роста фибробластов (bFGF), фактор роста гепатоцитов (HGF)), в формировании и последующем прогрессировании ММ. Рассматриваются предположения, что сосудистые цитокины могут выступать в качестве стимуляторов роста опухолевых плазматических клеток, а также сигнальных путей усиленного синтеза IL-6, что в свою очередь создает условия бесконтрольного роста опухолевого клона и активации остеокластов, приводящих к разрушению костной ткани при ММ [3, с. 530; 116, с. 1492-1495].

Таким образом, причинные факторы, способствующие развитию ММ весьма разнообразны, а механизмы развития достаточно сложны, и на сегодняшний день так и остаются неизвестными [77, с. 230-269; 100, с. 69-82]. Однако сочетанное воздействие факторов внешней среды (канцерогены, радиация, химические соединения, инфекции, стрессовые ситуации и др.) могут приводить к сложным необратимым генетическим поломкам в регуляции клеточного роста, чрезмерной продукции цитокинов, к стимуляции активности остеокластов, и как следствие этого к формированию ММ.

**§1.3.** **Вопросы диагностики и лечения множественной миеломы**

Диагностика ММ учитывая полиморфность клинических проявлений, течения заболевания нередко сопряжена с рядом трудностей, что связано с выявлением увеличения плазматических клеток, парапротеинемии и костных поражений при различных состояниях и заболеваниях [26, с. С. 1417; 56, с. 19-36; 84, с. 710-718]. В связи с этим в настоящее время разработаны диагностические критерии ММ, которые основываются на клинико-лабораторных и инструментальных данных [25, с. 11-14; 96, с. 584-588]. Диагностические критерии ММ распределяются на большие (наличие плазмоцитов в костном мозге < 30%; моноклональный белок в сыворотке крови: > 35,0 г/л; IgG>20,0 г/л; IgA 1,0 г/24 ч; k или λ легких цепей в моче) и малые критерии (плазмоциты в костном мозге 10-30%; моноклональный белок в меньшем количестве, чем при больших критериях; очаги остеолизиса в костях; содержание иммуноглобулинов в норме: IgA< 1,0г/л; IgM< 0,5 г/л; IgG< 6,0 г/л). Диагноз ММ подтверждается при наличии одного большого критерия и одного малого критерия или при наличии трех малых критериев [68, с. 215-224; 35, с. С. 72-78].

Необходимо отметить, что характерной особенностью для ММ является, то, что миеломными клетками секретируется моноклональный белок, который является ключевым маркером как в диагностике и прогнозировании, так и в оценке эффективности лечения ММ [8, с.16-22].

Моноклональные белки (тяжелые, легки и свободные цепи) выявляются при иммунохимической диагностике, которая основана на электрофорезе с иммунофиксацией белков сыворотки крови и концентрированной мочи. Согласно рекомендациям IMWG данное исследование имеет большое значение не только для выявления, но и для оценки прогноза ММ. В зависимости от содержания моноклональных белков в сочетании с рядом других диагностических показателей можно оценивать результаты лечения ММ, определяя частичную или полную ремиссию [44, с. С. 269-280; 104, с. 189-196; 105, с. 101-118].

Течение ММ во многом зависит от иммунохимического варианта с вовлечением тех или иных иммуноглобулинов тяжелых и легких цепей. Так A-миелома в сравнение с G-миеломой сопровождается более агрессивным течением, протекающей с выраженной опухолевой интоксикацией, костными плазмоцитомами, высокимы протеинемией, содержанием кальция, мочевины, креатинина, γ и β2 - микроглобулинов в сыворотке крови. Тогда как для D-миеломы характерны высокий уровень пролиферации миеломных плазматических клеток, β2 - микроглобулина, с ассоциацией различных генетических аномалий [54, с. С. 183-200].

Низкая продолжительность выживаемости больных с иммунохимическими вариантами ММ «A» и «D», является доказательством более неблагоприятное течения. Так по данным зарубежных исследователей медиана БРВ и ОВ больных ММ с вариантом «G» составляют 58 и 99 месяцев, при варианте «A» – 49 и 83 месяца, а при варианте «D» – 41 и 84 месяца соответственно [72, с. 46-58; 111, с. 187-192].

Следует отметить, что миелома Бенс-Джонса, также является неблагоприятным в прогностическом плане вариантом, ассоциирующимся частым развитием тяжелой формы почечной недостаточности с медианой ОВ до 34 месяцев, что почти в 3 раза меньше такового показателя у больных с вариантом «G» - миеломы [71, с. 613].

Наряду с прогностической ценностью тяжелых цепей, важное значение имеет определение и легких цепей. По своей частоте «κ» - легкие цепи выявляются в 2 раза чаще, чем легкие цепи - «λ». Также, как и варианты тяжелых цепей они во многом определяют течение ММ. Так на сегодня известно, что ОВ больных ММ с «κ» - легкой цепью почти в три раза длиннее, по отношению к больным с «λ» - цепью, что связано с частым развитием резистентности к проводимой стандартной полихимиотерапии и приобретением заболевания более злокачественного течения [14, с.50-56; 65, с. 1-11; 86, с. 475-479].

Таким образом, ММ представляет собой сложное заболевание, характеризующееся многообразием клинических и лабораторных проявлений, сочетающимися с костно-деструктивными процессами, прогноз, которого во многом определяется иммунохимическим вариантом [85, с. 4-8].

Несмотря на довольно длительный период изучения ММ на сегодняшний день заболевание остается неизлечимым, что представляет собой нерешенную проблему. Со дня применения первых схем лечения ММ основной ее целью являлось продление жизни больных, что во многом зависит от своевременного правильного диагностического подхода и уровня развития медицинских технологий.

Литературные источники свидетельствуют, что до начала применения алкилирующих препаратов медиана ОВ больных с ММ составляла лишь 17 месяцев. Низкая продолжительность жизни больных во многом была ассоциирована частыми инфекционными осложнениями, экстрамедулярными поражениями, тяжелой почечной недостаточностью, которые все более усугублялись сопутствующей анемией и поражением костей [37, с. С. 25-30]. Все это явилось толчком в изучении и поиске новых методов и подходов в терапевтической тактике ММ [50, с. С. 63-73; 88, с. 538-544; 89, с. 73-80].

Непрекращающиеся изыскания привели к применению в лечении ММ «мелфалана» в качестве противоопухолевого препарата. Однако эффективность лечения при дозе 0,025 мг/кг/сут отмечалась лишь в 19 % случаев, при этом медиана ОВ не превышала 18 месяцем. Применение в более высокой дозировке (1 мг/кг/сут) увеличило число ответов до 35 % случаев с той же медианой ОВ. Введение в протокол лечения преднизолона позволило повысить эффективность до 65–73% случаев и увеличить ОВ до 31 месяца [97, с. 149-159].

Продолжающийся поиск препаратов более высокой эффективности, а также результаты исследований применения различных протоколов полихимиотерапии (ПХТ) показали, что комплексное применение противоопухолевых препаратов позволяет получить больший и стойкий терапевтический, противоопухолевый эффект [28, с. С.8-6]. Однако анализ результатов исследования свидетельствует о том, что ответ на проведенное лечение различными схемами ПХТ весьма различен. Также важно отметить, что современные протоколы ПХТ имеют высокую токсичность, что создает ограничения их применения среди больных с возрастом более 60 лет, и в таких случаях оказываются приемлемыми применение менее агрессивных схем лечения [45, с. 1280-1286; 87, с. 282-285; 91, с. 217-223].

На сегодняшний день накоплен огромный опыт в лечении ММ. Существующими исследованиями доказано, что медиана ОВ больных при применении стандартной ПХТ составляет до 3 лет. Внедрение в практику высокодозной ПХТ и трансплантацию костного мозга привело к повышению медианы ОВ, которая по данным Southwest Oncology Group (SWOG) может достигать до 33–34 месяцев. Увеличение ОВ больных ММ прежде всего связано с усовершенствованием лечения путем включения новых таргетных препаратов, механизм действия которых обусловлен их влиянием на регуляцию роста опухолевых клеток и их апоптоз [24, с. 94-100; 47, с. 236-248]. Одним из таких препаратов является ингибитор протеосом - бортезомиб, эффективность которого подтверждена многочисленными исследованиями у больных с резистентной и рецидивирующей формами MM, отмечающаяся в достижении общего ответа в 89% против 42% и полных ремиссий в 32% против 5% случаев в сравнение с применением мелфалана [40, с. С. 712-718; 57, с. 1101-1104; 62, с. С. 1296-1299; 76, с. 392-399; 80, с. 5325-5336; 90, с. 2033-2041].

Существующие на сегодня схемы, включающие бортезомиб (PAD: комбинации бортезомиба, доксорубицина и дексаметазона; VCD: бортезомиба, циклофосфана и дексаметазона) отличаются своей эффективностью от предыдущих протоколов лечения без бортезомиба [60, с. 2738-2740; 102, с. 921-929]. Так, по данным зарубежных исследователей B.T. Huangetal. (2014), P. Moreauetal. (2016) Z. Xueetal. (2016) общий ответ и полную ремиссию у больных MM при использовании протокола «VCD» удается достичь в 84% и 66% случаев, при «PAD» в 95% и 29% случаев соответственно [67, с. 303-309; 94, с. 2569-74; 118, с. 520-522].

В настоящее время не прекращаются исследования в плане изучения эффективности сочетанного применения бортезомиба с другими таргетными препаратами (леналомид, помалидомид, талидомид) [30, с.1311-1320; 59, с. 244-250; 109, с. 1922-1927; 110, с. 2946-2955], с ингибиторами протеосом нового поколения (карфилзомиб, иксазомиб) [36, с. С. 1-10; 52, с. С. 1327-1337] и совершенно новым классом препаратов группы «моноклональных антител» (даратумумаб, изатуксимаб, элотузумаб) в лечении различных форм ММ [32, с. 1347-1353.; 53, с. 896-905].

Так, по данным британских ученых V. Attal et al. (2017) при использовании протокола «VRD» (бортезомиб, леналидомид и дексаметазон) полный ответ на лечение регистрируется в 46% случаев, при этом 3-х летняя ОВ составляет 88% [30, с. 1311-1320.].

В исследованиях S. Brownetal (2016) и V. Bhatnagar et al. (2017) показано, что применение новых протоколов лечения с включением карфилзомиба и даратумумаба привело к увеличению ОВ в 2 раза, а 5-ти летней ОВ до до 39-56% [32, с. 1347-1353; 36, с. С.1-10].

За последние годы накапливаются и результаты лечения с внедрением в схемы лечения ММ трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК), в частности аутоТГСК. Многочисленные исследования по применению высокодозной ПХТ с последующей аутоТГСК показали высокую их эффективность среди больных с рецидивирующими и резистентными формами ММ [58, с. 1127-1734; 61, с. 207-238; 93, с. 732-41; 95, с. 1449-1455].

В литературе приводятся данные о том, что Intergroupe Francophonedu Myelome (IFM, 1990) впервые провела исследование, сравнивающее результаты стандартной ПХТ и ПХТ+утоТГСК у 200 больных ММ. Результаты исследования показали, что в группе больных с применением стандартной ПХТ+аутоТГСК, получены достоверно наиболее лучшие показатели. Так частота полной ремиссии, БРВ и ОВ оказались в 4,4 (22% против 5 %), 1,6 (28 месяцев против 18 месяцев) и 1,3 (медиана 57 месяцев против 44 месяцев) раза выше, в отношении к больным без аутоТГСК [12, с. 7-11; 92, с. 3269-3271].

Результаты других многоцентровых исследований (2003 - 2004), показали большую эффективность высокодозной ПХТ по отношению к с стандартной ПХТ. Так, исследование MCR VII проведенное среди 407 первичных больных в возрасте до 65 лет показало преимущество высокодозной ПХТ у больных с высоким риском [11, с.14-20.].

Результаты французских и британских проспективных рандомизированных исследований показали, что применение аутоТГСК увеличивает частоту полных ремиссий БРВ и ОВ больных с ММ [30, с. 1311-1320].

Наряду с этим имеются исследования американских, французских и испанских ученых не отметившие преимущества в эффективности проведения аутоТГСК в сравнении со стандартной ПХТ [33, с. С. 3805-3812; 108, с. 410-412;] В результате проведенного исследования ученые не выявили разницу в частоте полных ремиссий после аутоТГСК в отношении к стандартной ПХТ, что возможно было связано с тем, что в исследование включены были больные не ответившие на стандартную терапию и использован режим кондиционирования включал 140 мг/м2мелфалана с тотальным облучением тела (ТОТ), который в настоящее время не применяется [11, с.14-20].

В настоящее время существуют противоречивые результаты и мнения об эффективности применения одной или тандемной аутоТГСК. Однако, все же результаты исследований последних лет частота полных ремиссий после применения одной аутоТГСК составляет 25–35 %, в то время как после тандемной аутоТГСК этот показатель доходит до 35–50 % [95, с. 1449-1455].

Обобщая вышеприведенные данные, можно отметить, что в настоящее время нет какой-либо единой схемы лечения ММ. Высокодозная ПХТ способствующая на много увеличить полный ответ на лечение и медиану ОВ больных ММ является приемлемой у пациентов моложе 60 лет, тогда как у больных более 60 лет ее применение чревато с опасными для жизни осложнениями, вызывающимися высокой токсичностью препаратов [107, с. 700-704]. Вместе с этим эффективность проведенной терапии оценивается на основании критериев по уровню состояния показателей костного мозга (плазматические клетки менее 5%), периферической крови (гемоглобин более 90 г/л, тромбоцитов 150 Х 109/л и более, СОЭ 20 мм/ч), биохимического анализа крови (общий белок менее 90 г/л, альбумин более 30 г/л, кальция ниже 3 ммоль/л, креатинина 88 мкмоль/л и менее), отсутствие новых очагов остеодеструкции (табл. 1.3.1.) [34, с. 371-378; 43, с. 392-398; 70, с. 1467-1473].

**Таблица 1.3.1.**

**Оценка эффективности лечения ММ, по критериям Eвропейской группы трансплантации костного мозга (2006).**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| № | Ответ | Критерии ответа |
| 1 | Полный ответ (ПО) | Негативный результат иммунофиксации сыворотки и мочи, исчезновение любой мягкотканой плазмоцитомы, <5% плазматических клеток в КМ. У больных, у которых заболевание измерялось только уровнем СЛЦ в сыворотке, для ПО требуется нормальное соотношение СЛЦ (0,26-1,65). Для подтверждения ПО необходимы два последовательных исследования |
| 2 | Строгий полный ответ (сПО) | ПО, как определено выше, плюс нормальное соотношение СЛЦ и отсутствие клональных плазматических клеток при иммуногистохимическом исследовании или при 2-4-цветной проточной цитометрии (два последовательных исследования лабораторных параметров). |
| 3 | Очень хороший частичный ответ (ОХЧО) | М-компонент сыворотки и мочи определяется при иммунофиксации, но не при электрофорезе, или уменьшение М-компонента сыворотки и мочи > 90% плюс М-компонент мочи < 100 мг/24ч. У пациентов, у которых заболевание измерялось только уровнем СЛЦ в сыворотке, в дополнение к критериям ОХЧО требуется снижение >90% в разнице между уровнями вовлеченных и не вовлеченных СЛЦ (два последовательных исследования лабораторных параметров). |
| 4 | Частичный ответ (ЧО) | Снижение сывороточного М-протеина >50% и снижение М-протеина в сточной моче на >90% или до < 200 мг/24ч. Если М-протеин в сыворотке и моче не определяется, требуется снижение на >50% в разнице между уровнями вовлеченных и не вовлеченных СЛЦ вместо критериев М-протеина. Если М-протеин сыворотки и мочи, а также СЛЦ сыворотки не определяются, необходимо уменьшение в КМ плазматических клеток на >50%, при условии, что в дебюте их было >30%. Дополнительно, если в дебюте отмечались мягкотканые плазмоцитомы, необходимо уменьшение их размера на >50%. Необходимы два последовательных исследования. Отсутствие признаков прогрессирования или новых костных повреждений при радиографическом исследовании. |
| 5 | Минимальный ответ (МО) - только для рецидива рефрактерной ММ | Снижение количества сывороточного М-протеина >25%, но <49% и снижение М-протеина в суточной моче на 50-89%. Дополнительно, если в дебюте отмечались мягкотканые плазмоцитомы, необходимо уменьшение их размера на 25-49%. Нет увеличения размеров или количества литических костных повреждений (развитие компрессионных переломов не исключает ответа). |

Анализ результатов применения современных протоколов терапии (ПХТ, аутоТГСК) доказывает, что они способствуют увеличению качественной продолжительности жизни больных ММ, однако все же они не приводят к достижению полной ремиссии заболевания и выздоровления больных. Во многом это связано с неизученностью многих причинных и патогенетических механизмов развития ММ.

Таким образом, ММ является сложным малоизученным заболеванием, проявляющееся разнообразием клинической картины и лабораторных признаков, во многом определяющие его течение и прогноз. Достижения и внедрения новых технологий в области диагностики (определение иммунохимического варианта) и лечения ММ (применение таргетных препаратов в комбинации с аутоТГСК) способствуют своевременно диагностировать заболевание, определить его прогноз и назначить направленное лечение, целью которого является повышение качества жизни больных за счет увеличения медианы БРВ и ОВ [6, с. 257-262; 15, с. 33-36; 16, с. 25-26].

В Узбекистане остается не изученным вопросы частоты встречаемости различных иммунохимических вариантов ММ, особенности их течения, исхода и ответа на проводимую только ПХТ и в комбинации с аутоТГСК. В связи с этим исследования в этом направлении достаточно актуальны и востребованы.

**Заключение**

Изучение вопросов этиопатогенеза, диагностики и лечения множественной миеломы (ММ) показало следующие аспекты проблемы:

- существует необходимость совершенствования методов диагностики ММ;

- литературный анализ свидетельствует о наличии многочисленных исследований в плане изучения распределения иммунохимических вариантов ММ, однако подобных исследований в нашей республике не проводилось, и, следовательно, отсутствуют данные о частоте распределения иммунохимических вариантов ММ в Узбекистане;

- многие авторы утверждают, что в прогнозировании течения ММ немаловажную роль имеет определение иммунохимического варианта заболевания, однако такие работы находятся в сфере активных дискуссий;

- отсутствие работ по сравнительному изучению современных методов лечения с применением высокодозной ПХТ и аутоТГСК на прогноз ММ в узбекской популяции.

Таким образом, изучение литературных источников посвященных изучению проблемы ММ показало, что, несмотря на наличие исследований, посвященных изучению современных методов диагностики и лечения множественной миеломы, зачастую прогноз заболевания остается неблагоприятным. В связи, с чем поиск высокотехнологичных методов диагностики и лечения множественной миеломы остается весьма актуальным, и требует дальнейшего изучения на новом методическом уровне с использованием передовых технологий.

**Глава II**

**МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ**

**§2.1. Материал исследования**

**2.1.1.Клиническая характеристика материала**

Для проведения клинического исследования методом случайной выборки проведен подбор больных с множественной миеломой обратившихся в клинику Научно-исследовательского института Гематологии и переливания крови министерства здравоохранения Республики Узбекистан (НИИГ и ПК МЗ РУз) в период с 2012 по 2018 г.г. Отобраны больные в стадии заболевания II«А» и «В», а также IIIА» и «В» в количестве 124 человек в возрасте от 28 до 80 лет (средний возраст больных составил 55,3 ± 2,3 лет). Срок наблюдения составил в среднем 45,5±2,9 месяца (от 4 до 90 месяцев). Диагноз верифицирован с учетом рекомендаций ВОЗ (2008) включающих в себя определение клинико– гематологических (анемия, повышение скорости оседания эритроцитов (СОЭ)) и морфологических данных (более 10% плазматических клеток в стернальном пунктате), биохимических (увеличение содержания общего белка, белковых фракций, креатинина, остаточного азота, мочевины), иммунохимических (обнаружение моноклонального иммуноглобулина в сыворотке крови) и инструментальных (очаги деструкции в костях, остеодеструктивные изменения или генерализованный остеопороз) маркеров заболевания. Стадия заболевания была установлена на основанииклассификация по G.M. Durie и S.E. Salmon (1975)[70, с. 1467-1473].

В качестве группы сравнения в исследование включено 80 условно-здоровых лиц, сопоставимых по полу и возрасту с группой обследованных больных.

Все обследуемые распределены на две большие группы: 1-я основная группа больных ММ, которая в соответствие с задачами исследования в отношении метода лечения подразделена на две подгруппы(«А» - больные (n=87)– получавшие полихимиотерапию (ПХТ) по протоколу VCD 4 курса и «Б» - больные (n=20)– получавшие полихимиотерапию (ПХТ) по протоколу VCD 4 курса и аутотрансплантацию гемопоэтических стволовых клеток (аутоТГСК)) и 2-я -контрольная группа (n=80) (схема 2.1.1.1.).

**Схема 2.1.1.1.**

**Распределение обследованных по группам**

1-я основная группабольных ММ, (n=124)

2-я контрольная группа

(n=80)

«А» - подгруппа, больные ММ, получавшие ПХТ по протоколу VCD 4 курса

«Б» - подгруппа, больные ММ, получавшие ПХТ по протоколу VCD 4 курса и аутоТГСК

**§2.2.Характеристика методов исследования**

В соответствии с определенной целью и поставленными задачами диссертационной работы были проведены следующие методы исследования:

**2.2.1. Методы клинического обследования больных ММ**

1. Клиническое обследование больных включало:

- Подробный специализированный сбор анамнеза с детализацией жалоб, наличием подобных жалоб и онкогематологических заболеваний в анамнезе у близких родственников.

- Общий клинический осмотр пациента: общее состояние пациента, осмотр кожных покровов и видимых слизистых оболочек, пальпацию периферических лимфатических узлов, осмотр и пальпацию скелетной системы, наличие отеков, болезненность в области проекции почек.

**2.2.2. Методы лабораторного обследования больных ММ**

1. Общий клинический анализ крови (определение концентрации гемоглобина, подсчет количества эритроцитов, цветового показателя, тромбоцитов, лейкоцитов, скорости оседания эритроцитов) выполнялся с помощью гематологического анализатора Mindray (China) с последующим морфологическим изучением мазка периферической крови и подсчетом лейкоцитарной формулы на микроскопе N-300M;
2. Морфологическое изучение мазка костного мозга (подсчет количества плазмоцитов) выполнялось на микроскопе N-300M, с последующим его цитохимическим исследованием (табл.2.2.2.1.);

**Таблица 2.2.2.1.**

**Средние значения показателей периферической крови и костного мозга в контрольной группе(M±m)**

|  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Тип IG | | Контрольная группа | | | | | |
| Периферическая кровь | | | | | Костный мозг |
| Hb, г/л | эрит, млн | тромб, тыс | лейк, тыс | СОЭ, мм/ч | Плазмоциты, % |
| G | κ | 121,2±2,8 | 4,1±0,9 | 242,2±9,2 | 5,82±1,2 | 5,3+1,1 | 0,52±0,02 |
| λ | 126,3±4,3 | 4,7±0,21 | 221,3±8,7 | 6,4±0,9 | 10,1+2,1 | 2,8±0,01 |
| А | κ | 132,2±7,2 | 4,9±0,28 | 253,4±12,2 | 8,2±1,4 | 9,3+1,8 | 1,2±0,01 |
| λ | 125,6±5,3 | 4,7±0,3 | 210,1±11,2 | 7,54±1,8 | 9,1+1,2 | 1,8±0,02 |
| Другие типы | | 134,2±7,1 | 5,1±0,28 | 234,1±12,1 | 6,8±1,1 | 7,2±0,92 | 0,33+0,01 |

3. Биохимические методы исследования проводились с помощью биохимического анализатора MindrayBA-88A (China) с использованием реактивов той же фирмы «Human»:

-в сыворотке венозной крови проводили количественное определение концентрации содержания общего белка, альбумина, β2 - и γ микроглобулина, креатинина, остаточного азота, мочевины);

- в моче определяли содержание белка, белок Бенс-Джонса (табл. 2.2.2.2.).

**Таблица 2.2.2.2.**

**Средние значения биохимических показателей сыворотки венозной крови и мочи в контрольной группе (А, Б и В), (M±m)**

**А**

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Тип IG | | Контроль | | | |
| Общий белок, г/л | Белковые фракции | | |
| Альбумин, % | λ | β |
| G | κ | 78,21±2,4 | 58,2±2,3 | 10,1±1,2 | 6,2+0,91 |
| λ | 75,3±3,12 | 58,31±1,8 | 13,3±1,4 | 8,2+1,1 |
| А | κ | 72,53±6,7 | 55,9±3,4 | 13,8±2,1 | 9,12+1,2 |
| λ | 74,31±4,23 | 58,3±1,8 | 12,4±1,8 | 7,3+1,1 |
| Другие типы | | 78,8+4,2 | 57,3±3,1 | 13,2±2,1 | 7,6±1,2 |

**Б**

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Тип IG | | Мочевина, ммоль/л | Остаточный азот, ммоль/л | Креатинин, ммоль/л |
|
| G | κ | 3,8±0,12 | 7,1±0,9 | 64,6±2,1 |
| λ | 4,2±0,9 | 6,5±0,91 | 68,2±4,7 |
| А | κ | 7,6±0,9 | 6,4±0,16 | 78,6±5,4 |
| λ | 7,5±1,1 | 8,2±1,1 | 59,8±4,8 |
| Другие типы | | 5,2+0,9 | 8,1±0,92 | 73,4±9,1 |

**В**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Тип IG | | Белок в моче, г/л | Белок Бенс -Джонса в моче |
|
| G | κ | - | - |
| λ | - | - |
| А | κ | 0,33±0,01 | - |
| λ | - | - |
| Другие типы | | 0,33±0,002 | - |

4. Иммунохимический метод определения типа иммуноглобулина:

- обнаружение моноклонального иммуноглобулина тяжелых (IgG, A и редких типов) и легких цепей (κ, λ) и free цепей (κ, λ) в сыворотке крови методом иммунофиксации и электрофореза определялось с помощью автоматизированной системы «Interlab Pretty» (Interlab, Italy) с использованием реактивов этой же фирмы (рис.2.2.2.1).



**Рис. 2.2.2.1. Анализатор для иммунофиксации и электрофореза моноклонального иммуноглобулина и легких цепей фирмы Interlab Pretty (Italy).**

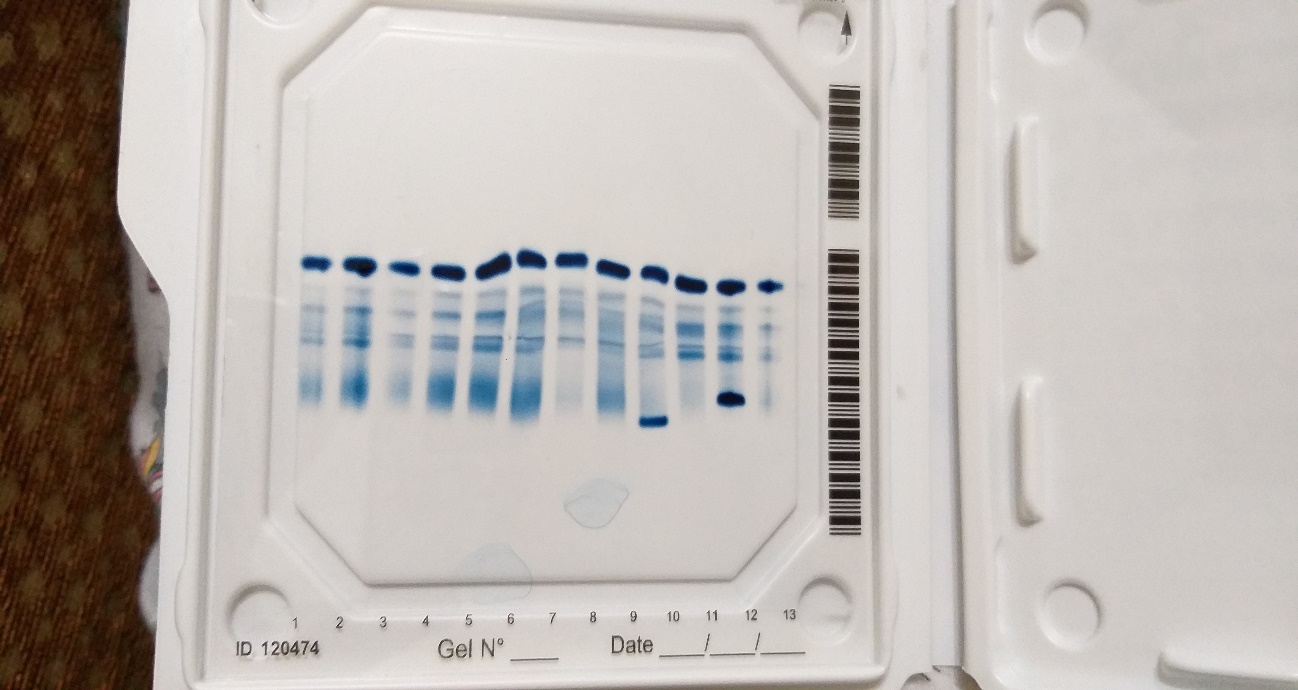
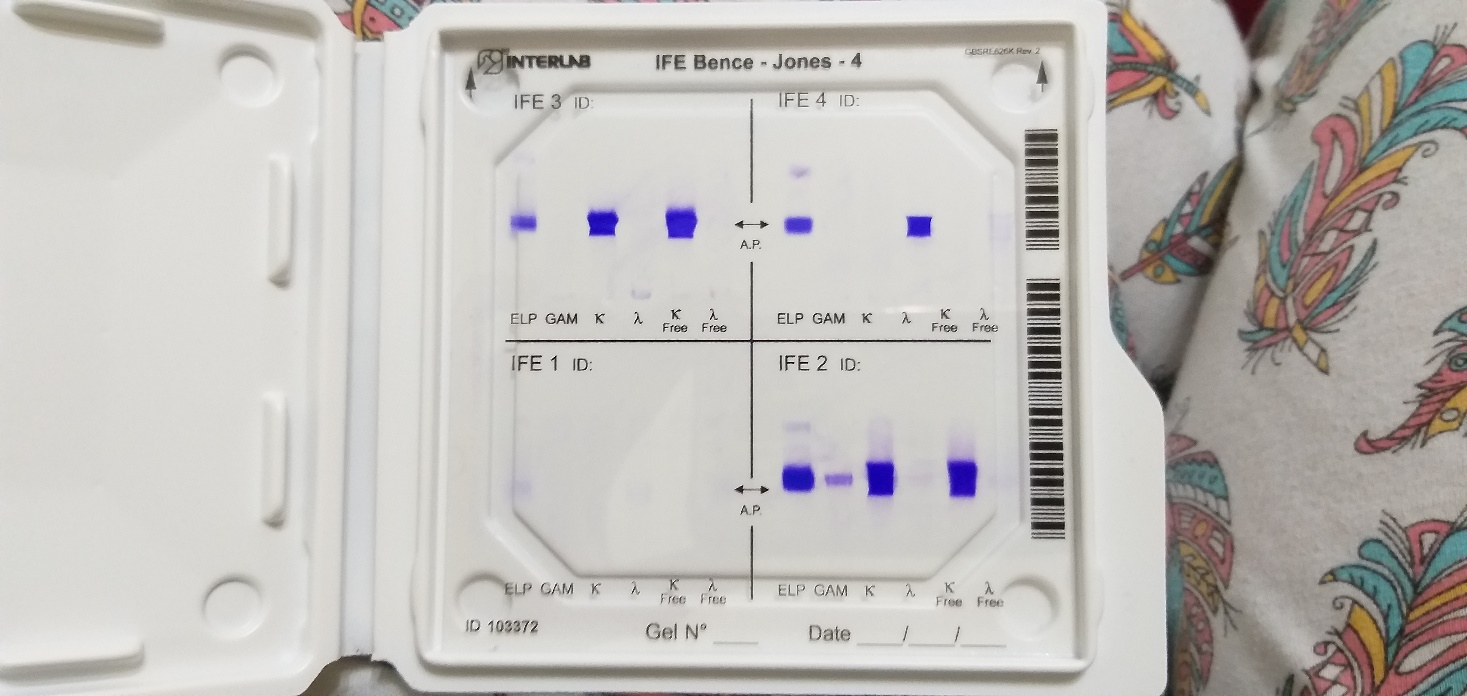
**Этапы проведения метода иммунофиксации.**

Данный метод основан на сочетании электрофореза и взаимодействия антиген-антитело.

1. этап заключается в нанесении исследуемого биологического материала с помощью специальных трафаретов на гелевую пластину, где происходит процесс диффундирования;
2. этап включает процесс электрофоретического разделения белков исследуемого биологического материала с дальнейшей инкубацией с моноспецифическими антисыворотками;
3. этап - отмывание и окрашивание;
4. этап - анализ белковых фракций посредством проведения денситометрии электрофореграмм.
5. этап - интерпретация результата:

- положительный результат: моноклональная продукция белка — наличие одной полосы иммуноглобулина; легкой цепи; иммуноглобулина и легкой цепи;

- отрицательный результат - отсутствие моноклонального компонента и наличие только диффузного окрашивания по всем полоскам гелевой пластины, характерной для нормальной поликлональной продукции иммуноглобулинов и легких цепей (рис. 2.2.2.1. А и Б).

А Б 

**Рис.2.2.2.1. А и Б. Обнаружение легких цепей иммуноглобулинов** **κ, λ и free κ, λ.**

3.Инструментальные методы исследования:

-стандартная обзорная рентгенография костей скелета для определения наличия, распространенности и выраженности деструкции костей, а также для выявления наличия плазмоцитом проводилась в EDR-750B (Венгрия);

-магнитно-резонансная томография (МРТ) и компьютерная томография (КТ) проводились в случаях необходимости более точного изучения костных поражений с детализацией остеодеструкций костей скелета.

**§2.3. Характеристика методов лечения**

Для оценки влияния противоопухолевой терапии на исследуемые показатели у пациентов множественной миеломой проводилось их исследование до назначения курса терапии и после его окончания.

Как указывалось выше больные в зависимости от метода лечения подразделены на две подгруппы:

«А» подгруппа (n=87, 38 мужчин и 49 женщин), получали 4 курса ПХТ по VСD (бортезомиб (PS-341) по 1,3 мг/м2 внутривенно в 1, 4, 8 и 11 дни; циклофосфамид по 300 мг/м2 внутривенно в 1, 8, 15 дни и дексаметазон по 20 мг перорально или внутривенно в дни 1-2, 4-5, 8-9, 11-12);

«Б» подгруппа (n=20, 14 мужчин и 6 женщин), получали 4 курса ПХТ по VСD (бортезомиб (PS-341) по 1,3 мг/м2 внутривенно в 1, 4, 8 и 11 дни; циклофосфамид по 300 мг/м2 внутривенно в 1, 8, 15 дни и дексаметазон по 20 мг перорально или внутривенно в дни 1-2, 4-5, 8-9, 11-12) с последующей аутоТГСК (таблица 2.3.1).

**Таблица 2.3.1.**

**Распределение больных ММ в зависимости от метода лечения**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **№** | **Метод лечения** | **Количество больных ММ** | |
| **абс** | **%** |
| **1** | VCD | 87 | 81,3 |
| **2** | VCD +АутоТГСК | 20 | 18,7 |

**2.3.1. Методика аутотрансплантации гемопоэтических стволовых клеток (аутоТГСК):**

Проведение аутоТГСК больным ММ выполняется поэтапно. Больным ММ (n=20), ответившим на индукционную терапию (после проведения четырех курсов ПХТ по протоколу VCD) с достижением клинико-гематологической ремиссии проводилась мобилизации CD34+ стволовых клеток колониестимулирующим фактором (КСФ). Далее производился сбор стволовых гемопоэтических клеток (СГК) периферической крови в достаточном количестве для проведения аутоТГСК. В качестве режима кондиционирования трансплантации все пациенты получали алкилирующий препарат мелфалан в дозе 100 мг/м2 на «–» 2 день. После чего проводилась аутоТГСК на «0» день (схема 2.3.1).

**2.3.1.1. Мобилизация аутологических гемопоэтических стволовых клеток**

ГСК получали из периферической крови, т.к. она является наиболее предпочтительной и приемлемой для получения ГСК.

Для мобилизации ГСК из периферической крови в течение 3-6 суток проводилась стимуляция гранулоцитарным колониестимулирующим фактором (Г-КСФ) в дозе 10 МЕ/кг веса больного, после чего с 3 по 6 сутки определялся уровень СD34+ клеток в периферической крови. При достижении количества этих клеток 20 мл/кг и выше производился их сбор с помощью метода афереза с использованием аппарата «Fresenius» (Germany). Достаточное количество ГСК (2-4 х 106/кг) для проведения одной аутоТГСК определялось методом флоуцитометрии на аппарате «BDFACSCalibur» (American company).

**2.3.1.2. Кондиционирование и трансфузия аутогемопоэтических стволовых клеток крови**

Следующим этапом через 4-6 недель после мобилизации является кондиционирование путем введения больному алкилирующего препарата мелфалана (100мг/м2) на «–2» день. Далее производится аутотрансплантация ГСК путем их трансфузии внутривенно струйно 5-15 минут «0» день согласно протоколу аутотрансплантации.

**2.3.1.3. Оценка эффективности лечения ММ**

Эффективность лечения ММ оценивали по международным критериям [70, с. 1467-1473] на основе оценки лабораторных показателей через 30 дней после проведения аутоТГСК (показатели общего анализа крови, костного мозга, биохимического анализа крови, иммунохимическое исследование моноклональных иммуноглобулинов) и далее 1 раз каждые три месяца.

**Схема 2.3.1.**

**Этапыпроведения аутотрансплантации гемопоэтических стволовых клеток (аутоТГСК)**

**А.**

**Б.**

**§ 2.4. Статистические методы исследования**

Статистический анализ данных проводился методом вариационной статистики с помощью пакетов прикладных программ Excell(Statistica 5.0 forWindows). При статическом анализе каждого признака были вычислены основные характеристики: среднее, среднее квадратическое отклонение, средняя статистическая достоверность. Для оценки между группами достоверности результатов использовался метод Фишера, с применением критериев Стьюдента. Данные обрабатывались в программе Statistica 5.0 forWindows. Достоверными считались результаты при р<0,05.

**Глава III.**

**КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫЕ ОСОБЕННОСТИ МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМЫ В УЗБЕКИСТАНЕ**

**§ 3.1. Клинические особенности течения множественной миеломы в Узбекистане**

Одним из этапов нашего исследования явилось изучение клинических особенностей течения ММ в Узбекистане. Для реализации этого этапа проведено клиническое обследование 124 больных ММ за период 2013-2018 г.г. Среди обследованных наибольший процент составили больные ММ женского пола (53,2%), при этом соотношение мужчин и женщин имело значение 1:1,14, тогда как поданным литературы заболевание чаще регистрируется среди мужчин [31, с. 25-35]. Данное расхождение соотношения в нашем исследовании возможно связано с методом случайной выборкой больных ММ.

Вариация возраста больных составила от 28 до 80 лет (медиана 55,3 ± 2,3 лет). В соответствие с половым различием средний возраст мужчин составил 52,7± 3,5 лет, у женщин – 54,9 ± 3,03 лет (табл. 3.1.1.).

**Таблица 3.1.1.**

**Распределение больных ММ по полу и среднему возрасту (M±m)**

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **№** | **Пол больных ММ** | **Медиана возраста больных ММ, лет** | | |
| **M** | **m** | **ϭ** |
| 1 | мужчины | 52,7 | 3,5 | 15.7 |
| 2 | женщины | 54,9 | 3,03 | 13,6 |
|  | Всего (n=124) | 55,3 | 2,3 | 10,2 |

Анализ встречаемости заболевания в зависимости от возрастной категории больных показал, что на момент первичного обращения и установления диагноза (ММ) превалирующее количество больных (44,4%) приходилось на возрастную категорию от 50 до 60 лет, далее с убывающей тенденцией в возрасте от 60 до 70 лет (21,8%), от 40 до 50 лет (18,5%), от 30 до 40 лет (8,06%), от 70 до 80 лет (5,65%) и наименьший процент встречаемости заболевания составили в возрасте от 20 до 30 лет (1,6%) (рис. 3.1.1.)

**Рис. 3.1.1. Встречаемость ММ в различных возрастных группах больных.**

Из данных приведенных на рис. 3.1.1. видно, что соотношение мужчин и женщин в разных возрастных группах примерно одинаковая, имеются различия в двух группах: от 50 до 60 лет – 0,6:1 и от 60 до 70 лет – 1,7:1.

На этапе верификации диагноза у больных ММ в соответствие со стадийной классификацией G.M. Durie и S.E. Salmon (1975) определялась стадия заболевания. В нашем исследовании у обследованных больных диагностировалась стадия II «А» и «В», а также III «А» и «В». Стадия I среди больных не выявлена, возможно этот факт связан с тем, что в I стадии заболевание протекает без- или малосимптомно, и как результат этого пациенты не обращаются к врачам, а лишь случайно выявляются при обращении в лечебные учреждения по поводу другого заболевания или при профилактических медицинских осмотрах и обследованиях.

Анализируя результаты определения стадии ММ выявлено, что количество больных со II стадией составило – 21 (16,8%, мужчин – 14, женщин-10), среди которых со II«А» - 12 (9,8%, мужчин – 7, женщин – 5) и со II «В» - 9 ( 7,3%, мужчин – 7, женщин – 5), тогда как общее количество больных ММ с III стадией составило - 103 (83,2%, мужчин – 47, женщин – 56), из них с III «А» - 51 (мужчин – 20, женщин – 31) и III «В» - 52 (мужчин – 27, женщин – 25) (рис 3.1.2).

**Рис.3.1.2. Распределение больных ММ по стадиям (по G.M. Durie и S.E. Salmon (1975).**

Количество больных с III стадией заболевания превышало таковое со II стадией в 4,9 раз, что свидетельствует об обращении большего процента больных в тяжелом состоянии.

В соответствие с задачами исследования среди больных ММ проводилось определение частоты встречаемостииммунохимических вариантов заболевания, заключающееся в определение моноклональных иммуноглобулинов (Ig) тяжелых, легких и free цепей.

Типирование на иммуноглобулины показало наличие среди обследованных больных следующих вариантов Ig: иммуноглобулины типа IgG κ-цепи у 56 (45,2%, мужчин – 25, женщин – 31), IgG λ-цепи у 26 (21,0%, мужчин – 14, женщин – 12), IgA κ-цепи у 8 (6,5%, мужчин – 3, женщин – 5), IgА λ-цепи у 14 (11,3%, мужчин – 8, женщин - 6). Наряду с этими типами Ig, также определялись и редкие типы у 20 (16,0%, мужчин - 8, женщин - 12) больных определяли редкие типы иммуноглобулинов: сочетание IgGκ + IgAλ, у 7 (5,6%), сочетание IgGλ+IgМκ у 1 (0,8%) иGλ+Mκ у 1 (0,8%), сочетание Gκ+Aλ+ свободной легкой цепи 2 λ у 1 (0,8%), IgGκ и свободной легкой цепи λ у 2 (1,6%) - IgАκ и свободной легкой цепи λ у 1 (0,8%) больных. Наряду с этим у 6 (4,8%) больных определялись свободные легкие цепи λ и у 1 (0,8%) – κ цепи (рис.3.1.3.).

**Рис. 3.1.3. Частота встречаемости иммунохимических вариантов ММ**

В зависимости от возраста иммунохимические варианты ММ в процентном соотношении распределялись следующим образом (табл. 3.1.2.):

**Рис.3.1.4. Процентное соотношение распределения иммунохимических вариантов ММ в зависимости от возрастных групп.**

Распределение типов иммуноглобулинов в зависимости от возрастных групп показало, что медиана возраста у больных ММ с иммунохимическими вариантами IgGκ (56,04±2,04 лет), IgAλ (57,9±1,8 лет) и редкими типами (57,5±2,7 лет) превышала с типами IgGλ (52,7±2,8 лет) и IgAκ (50,6±2,3 лет) (табл. 3.1.2.).

**Таблица 3.1.2.**

**Распределение типов иммуноглобулинов в зависимости от медианы возраста (M±m)**

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Тип IG | | Возраст больного ММ | | |
| M | m | ϭ |
| G | κ | 56,04 | 2,04 | 9,1 |
| λ | 52,7 | 2,8 | 12,5 |
| А | κ | 50,6 | 2,3 | 10,1 |
| λ | 57,9 | 1,8 | 8,2 |
| Редкие типы | | 57,5 | 2,7 | 11,9 |

Анализ распределения иммунохимических вариантов в зависимости от половой принадлежности свидетельствует о большей встречаемости IgGκ и IgAκ среди лиц женского пола. В частности, частота IgGκ среди женщин составила 25,0%, среди мужчин 20,2%. В то же время частота IgAκ среди женщин регистрировалась в 4,0%, а среди мужчин в 2,4% случаях (табл. 3.1.3.).

**Таблица 3.1.3.**

**Распределение типов иммуноглобулинов в зависимости от пола**

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Тип IG | | Пол больного ММ | | | |
| муж | | жен | |
| абс | % | абс | % |
| G | κ | 25 | 20,2 | 31 | 25 |
| λ | 14 | 11,3 | 12 | 9,7 |
| А | κ | 3 | 2,4 | 5 | 4,0 |
| λ | 8 | 6,45 | 6 | 4,8 |
| Другие типы | | 8 | 6,45 | 12 | 9,7 |
| Всего | | 58 | 46,8 | 66 | 53,2 |

Важным фактом явилось изучение распределения больных по стадии заболевания при вышеуказанных иммунохимических вариантах ММ, которое показало больший процент встречаемости IIA стадии при варианте IgAκ (12,5%) и IgGλ (11,5%), IIB при IgGλ (11,5%) и редких типах иммуноглобулина – 11,5%, IIIA при IgAκ (50,0%), редких типах (45,0%) и IgAλ (42,9%), IIIB при IgAλ (50,0%) и IgGκ (48,2%) (табл. 3.1.4.).

**Таблица 3.1.4.**

**Распределение частоты регистрации стадий ММ при иммунохимических вариантах заболевания**

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Стадии ММ | Иммунохимические варианты ММ | | | | | | | | | |
| IgGκ,  (n=56) | | IgGλ,  (n=26) | | IgAκ,  (n=8) | | IgAλ,  (n=14) | | Редкие варианты Ig, (n=20) | |
| абс | % | абс | % | абс | % | абс | % | абс | % |
| II «A» | 5 | 8,9 | 3 | 11,5 | 1 | 12,5 | 1 | 7,1 | 2 | 10,0 |
| II «B» | 3 | 5,4 | 3 | 11,5 | - | - | - | - | 3 | 15,0 |
| **II** | **8** | **14,3** | **6** | **23** | **1** | **12,5** | **1** | **7,1** | **5** | **25,0** |
| III «A» | 21 | 37,5 | 10 | 38,5 | 4 | 50,0 | 6 | 42,9 | 9 | 45,0 |
| III «B» | 27 | 48,2 | 10 | 38,5 | 3 | 37,5 | 7 | 50,0 | 6 | 30,0 |
| **III** | **48** | **85,7** | **20** | **77** | **7** | **87,5** | **13** | **92,9** | **15** | **75,0** |

Клинические проявления у обследованных больных ММ характеризовались наличием болей в костях (оссалгии), патологических переломов костей скелета, инфекционных осложнений, хронической почечной недостаточностью и экстрамедулярными проявлениями плазмоцитомы. Частота этих симптомов у больных ММ в зависимости от иммунохимического варианта заболевания представлена в таблице 3.1.5.

Оссалгия наблюдалась у всех обследованных больных 124 (100%), включенных в исследование, из них мужчин – 58 (46,8%), женщин – 66 (53,2%).

Патологические переломы костей скелета определялись у 101 (81,5%) больных ММ (из них мужчин – 48 (38,7%), женщин – 53(42,7%)), тогда как у 23 (18,6%) они не наблюдались. При этом необходимо отметить, что данный симптом чаще наблюдался при иммунохимическом варианте ММ IgAλ и IgAκ, значение которого составило 92,9% и 87,5% соответственно. Выявленный факт свидетельствует о более тяжелом клиническом течении вариантов ММ IgAλ и IgAκ.

**Таблица 3.1.5.**

**Клинические проявления ММ**

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Клинические проявления ММ | | Иммунохимические типы ММ | | | | |
| IgG | | IgA | | Редкие типы,  n=20 |
| κ,  n=56 | λ,  n=26 | κ,  n=8 | λ,  n=14 |
| Оссалгия | абс | 56 | 26 | 8 | 14 | 20 |
| % | 100 | 100 | 100 | 100 | 100 |
| Патологические переломы | абс | 47 | 19 | 7 | 13 | 15 |
| % | 83,9 | 73,1 | 87,5 | 92,9 | 75,0 |
| Инфекционные осложнения | абс | 12 | 13 | 4 | 7 | 5 |
| % | 21,4 | 50,0 | 50,0 | 50,0 | 25,0 |
| ХПН | абс | 29 | 12 | 3 | 7 | 8 |
| % | 51,8 | 41,2 | 37,5 | 50,0 | 40,0 |
| Экстрамедулярные поражения | абс | 11 | 4,0 | - | - | 1 |
| % | 19,6 | 15,4 | - | - | 5,0 |

Инфекционные осложнения в виде гайморита, отита, этмоидита, бронхита, пневмонии, плеврита наблюдались у 41 (33,1%) больных ММ, среди которых число лиц мужского пола составило - 22 (17,7%), женского - 7 (5,6%). Инфекционные осложнения чаще наблюдались при вариантах ММ IgGλ (50,0%), IgAκ (50,0%) и IgAλ (50,0%), а реже всего при IgGκ (21,4%).

Хроническая почечная недостаточность (ХПН) зарегистрирована у 59 (47,6%, у 30 мужчин и 29 женщин) обследованных больных ММ. Важно указать, что в зависимости от уровня креатинина в сыворотке крови III степень ХПН при варианте IgGκ выявлена у 4 (3,2%), IgGλ – 3 (2,4%), IgAκ -1 (0,8%), IgAλ -2 (1,6%) и редких типах у 2 (1,6%) больных; IV степень только при редких типах у 1 (0,8%) и V степень при варианте IgGλ – 1 (0,8%).

Один из неблагоприятных симптомов MM приводящий к укорочению ОВ являются экстрамедулярные поражения [21, 118], которые наблюдались у 15 (12,1%, у 9 мужчин и 7 женщин) больных в виде поражения мягких тканей лица, волосистой части головы, крупных суставов и головного мозга. В основном они выявлялись у пациентов с вариантом ММ IgGκ (19,6%), IgGλ (15,4%) и редких типах (5,0%).

Наряду с вышеприведенными клиническими проявлениями у больных ММ также отмечался и анемический синдром различной степени тяжести. Следует отметить тяжелая степень анемии чаще наблюдалась у больных ММ с иммунохимическим вариантом IgGλ (50,0%), IgАλ (42,9%) и редких типах иммуноглобулина (40,0%). Данный факт свидетельствует, что иммунохимический вариант с наличием легкой цепи «λ» и редких типов иммуноглобулина имеют наиболее тяжелое течение в сравнении с вариантами с наличием «κ» (рис 3.1.5.)

**Рис. 3.1.5. Частота распределения (%) анемического синдрома по степеням тяжести при различных иммунохимических вариантах ММ.**

Таким образом, среди изученных параметров выявлены некоторые особенности, которые заключаются в большей частоте встречаемости ММ среди лиц женского пола, а также в возрастной категории от 40 до 70 лет. По литературным данным частота встречаемости G- и А - миеломы составляют 55-65% и 20-25%, соответственно [7, с.140]. Тогда как по нашим данным встречаемость G - миеломы составила 66,1%, а А - миеломы -17,7%. Из этих данных очевидно, что встречаемость А-миеломы в Узбекистане в 1,13 раз меньше в сравнение с таковой приведенной в литературе.

Наряду с этим изучение встречаемости иммунохимических вариантов показало следующее: встречаемость ММ IgGκ превышала таковую среди других вариантов, так соотношение к IgGλ составило 2,2:1, к IgAκ- 7:1, к IgAλ - 4:1 и к редким вариантам 2,8:1.

Клиническая картина у больных ММ, включенных в исследование, характеризовалась свойственными для ММ проявлениями, среди которых преобладали такие как оссалгия и патологические переломы. В свою очередь эти проявления являются одними из важных диагностических общепринятых стандартных критериев ММ. Наличие у больных III степени ХПН и анемии, а также очагов экстрамедулярного поражения является критерием тяжелого течения и плохого прогноза ММ в плане клинического течения, ответа на проводимую терапию, безрецидивной (БР) и общей выживаемости больных (ОВБ).

**§ 3.2. Особенности лабораторных проявлений множественной миеломы в Узбекистане**

**3.2.1. Состояние показателей периферической крови и костного мозга у больных ММ**

Изучение общего клинического анализ крови и состояния костного мозга имеют весомое значение в диагностике ММ. Проведение этих методов исследования позволяют выявить наличие ММ, определить стадию и прогноз течения заболевавния.

Литературные данные свидетельствуют, что при ММ в общем анализе крови выявляются изменения со стороны практически всех его показетелей. Результаты наших исследований не противоречат этим данным.

Среди всех (n=124) обследованных больных у 90,2% пациентов на момент первичного установления диагноза отмечалось снижение уровня гемоглобина (Hb) (от 119 до 28 г/л) и количества эритроцитов (от 3,86 до 0, 66 Х 1012/л). У 24 (19,4%) больных ММ отмечалось снижение уровня Hb ниже 119 - 91 г/л, у 46 (37,1%) - 90 - 71 г/л, у 45 (36,3%) - 70 г/л и ниже. В разрезе стадии заболевания эти значения составили следующие значения: у больных с А стадией заболевания Hb ниже 119 - 91 г/л отмечалось у 13 (10,5%), в диапазоне 90 - 71 г/л у 23 (18,5%), 70 г/л и ниже у 20 (16,1%), тогда как у больных с В стадией Hb ниже 119 - 91 г/л отмечался у 11 (8,9%), в пределах 90 - 71 г/л у 19 (15,3%), 70 г/л и ниже у 25 (20,2%) больных ММ (рис. 3.2.1.1.).

**Рис. 3.2.1.1. Процентное соотношение степени снижения гемоглобина в зависимости от стадии А и В.**

Анализируя данные значений Hb и эритроцитов в зависимости от иммунохимических вариантов ММ выявлено наибольшее снижение этих показателей среди больных с наличием легкой «λ»цепью, тогда как у больных с легкой цепью «κ» уровень Hb и содержание эритроцитов в среднем превышал эти значения в 1,1 и 1,2 раза, соответственно (р<0,001).

Следует отметить, что у больных ММ анемия имела нормохромный характер, развитие которой во-первых, связано с развитием угнетения кроветворения, во-вторых, у больных с поражением почек и вследствие снижения синтеза почками эндогенного эритропоэтина [34, с. 371-378] (табл. 3.2.1.1.).

**Таблица 3.2.1.1.**

**Показатели общего клинического анализа крови до лечения у больных ММ в зависимости от иммунохимического варианта**

**(М±m)**

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Тип Ig | | Гемогло-  бин, г/л | Эритро-циты, Х1012/л | Тромбоциты, Х109/л | Лейкоциты, Х109/л | СОЭ, мм/ч |
| G | κ | 83,3±3,2\*\*\* | 3,0±0,10 | 157,3±11,1\*\*\* | 7,1±1,3 | 47,4+4,0\*\*\* |
| λ | 73,2±5,1\*\*\* | 2,7±0,17\*\*\* | 134,3±15,0\*\*\* | 5,5±0,53 | 48,2+5,1\*\*\* |
| А | κ | 80,5±9,4\*\*\* | 3,2±0,31\*\*\* | 143,3±26,6\*\* | 7,4±1,9 | 62,5+12,0\*\*\* |
| λ | 75,0±6,7\*\*\* | 2,7±0,21\*\*\* | 107,2±18,5\*\*\* | 6,1±1,1 | 54,2+7,0\*\*\* |
| Редкие варианты | | 82,9+6,9\*\*\* | 3,1±0,25\*\*\* | 171,2±22,9\* | 5,5±0,65 | 35,6±6,3\*\*\* |

\*- достоверно по сравнению с показателями в контроле (\*-P<0,05; \*\*-P<0,01; \*\*\*-P<0,001).

На ряду с развитием анемии у обследованных больных отмечалась и тромбоцитопения, при которой количество тромбоцитов снижалось в диапазоне от 150 Х 109/л до единичных значений.

У больных с А стадией заболевания среднее количество тромбоцитов составило 151,9±18,2 Х 109/л (р<0,001), тогда как с В стадией оно равнялось 140,3±16,2 Х 109/л (р<0,001), что в 1,1 раз меньше значения при А стадии.

Дстоверная разница в количестве тромбоцитов отмечалась также и при различных иммунохимических вариантах ММ: при варианте IgGκ - 157,3±11,1 Х 109/л (р<0,001);IgGλ - 134,3±15,0 Х 109/л (р<0,001); IgАκ - 143,3±26,6 Х 109/л (р<0,01);IgАλ - 107,2±18,5 Х 109/л (р<0,001); редких вариантах 171,2±22,9 Х 109/л (р<0,05). Эти значения показывают, что количество тромбоцитов у больных с легкой цепью «κ» в среднем на 1,2 больше в отношении к таковым с легкой цепью «λ» (рис. 3.2.1.2.). Снижение количества тромбоцитов связано с угнетением гемопоэза у больных ММ.

**Рис. 3.2.1.2. Среднее значение количества тромбоцитов в зависимости от стадии и варианта легких цепей у больных ММ.**

Средний уровень лейкоцитов не отличался от показателей в норме. Однако необходимо отметить, что у 40 (32,3%) обследованных отмечалась лейкопения с уровнем лейкоцитов менее 4,0 Х 109/л, нейтропения менее 1,0 Х 109/л – у 3 (2,4%) (рис 3.2.1.3.).

**Рис. 3.2.1.3. Среднее количество лейкоцитов у больных ММ**

В ходе исследования мы выявили повышение скорости оседания эритроцитов (СОЭ) среди всех больных (n=124) ММ. Уровень СОЭ при иммунохимических вариантах ММ составил следующие значения: при варианте IgGκ - 47,4+4,0 мм/ч (р<0,001);IgGλ - 48,2+5,1 мм/ч (р<0,001); IgАκ - 62,5+12,0 мм/ч (р<0,001);IgАλ - 54,2+7,0 мм/ч (р<0,001); редких вариантах 35,6±6,3 мм/ч (р<0,001).

Распределение больных ММ в зависимости от интенсивности ускорения СОЭ показано на рис. 3.2.1.4.

**Рис. 3.2.1.4. Процентное распределение больных ММ в зависимости от интенсивности ускорения СОЭ.**

Ускоренние у всех больных СОЭ связано с повышенным уровнем характерного для ММ патологического белка, и является важным диагностическим критерием заболевания.

Результаты морфологического изучения мазка костного мозга у больных характеризовались повышением уровня плазмоцитов – основного субстрата ММ (табл. 3.2.1.2.).

**Таблица 3.2.1.2.**

**Содержание плазмоцитов в костном мозге у больных ММ в зависимости от иммунохимического варианта**

**(М±m)**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Тип Ig | | Плазмоциты, % |
|
| G | κ | 37,5±3,4\*\*\* |
| λ | 36,2±5,6\*\*\* |
| А | κ | 36,4±9,4\*\* |
| λ | 53,4±7,9\*\*\* |
| Другие типы | | 33,3+6,3\*\*\* |

\*- достоверно по сравнению с показателями в контроле (\*-P<0,05; \*\*-P<0,01; \*\*\*-P<0,001).

Из данных приведенных в таблице очевдно, что уровень плазмоцитов за исключением иммунохимического варианта IgAλ (53,4±7,9; р<0,001), при всех других вариантах ММ мало отличается. Процентное содержание плазмоцитов при варианте IgAλ превысил таковое у больных с IgGκ в 1,4; с IgGλ в 1,5; с IgАκ – почти в 1,5; с редкими вариантами в 1,6 раз (рис. 3.2.1.5.). Этот факт в свою очередь свидетельствует о более агрессивном течении и неблагоприятном прогнозе варианта IgAλ ММ.

**Рис. 3.2.1.5. Превышение уровня плазмоцитов при IgAλ ММ по отношению к другим вариантам.**

**3.2.2. Состояние биохимических показателей крови и мочи у больных ММ**

Наряду с оценкой показателей периферической крови и костного мозга мы провели изучение особенностей биохимических показателей крови и мочи у больных ММ. Из биохимических параметров крови нами определялись показатели, изменения в которых имеют важное диагностическое значение при ММ, во многом позволяющие определять течение и прогноз заболевания. Эти показатели включали в себя определение общего количества белка, альбумина, γ и β2микроглобулины, а также для оценки функционального состояния почек: содержание мочевины, остаточного азота и креатинина.

Изучая биохимические показатели крови на момент первичной постановки диагноза, мы получили результаты, характеризующиеся наличием повышенного количества общего белка, γ – и β2 – микроглобулинов, уровня креатинина и мочевины (табл. 3.2.2.1. и табл. 3.2.2.2.)

**Таблица 3.2.2.1.**

**Биохимические показатели крови больных ММ (М±m)**

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Тип Ig | | Общий белок, г/л | Белковые фракции | | |
| Альбумин, % | γ | β2 |
| G | κ | 104,4±4,1\*\*\* | 53,1±1,1\* | 18,4±1,6\*\*\* | 15,4+1,0\*\*\* |
| λ | 105,4±4,4\*\*\* | 51,6±1,0\*\* | 22,8±2,1\*\* | 14,5+1,7\*\* |
| А | κ | 116,7±8,9\*\* | 51,7±3,2 | 32,9±6,2^\* | 13,2+5,8 |  |
| λ | 90,7±5,5\* | 57,3±2,1^ | 22,8±3,2\* | 10,4+2,0 |
| Другие типы | | 86,5±5,8 | 52,5±2,7 | 17,4±2,3 | 19,3±3,5\*\* |

\*- достоверно по сравнению с показателями в контроле (\*-P<0,05; \*\*-P<0,01; \*\*\*-P<0,001);

^- достоверно по сравнению с показателями G λ (^-P<0,05)

Из данных, приведенных в таблице 3.2.2.1. очевидно, что при всех иммунохимических вариантах ММ отмечается увеличение количества общего белка. Однако уровень повышения различается между вариантами. Так, самые высокие показатели выявлены при варианте IgАκ, что составило 116,7±8,9 г/л р<0,01). Этот показатель превышал таковой при варианте IgG κ в 1,12 (104,4±4,1 г/л; р<0,001), приIgGλ в 1,1 (105,4±4,4 г/л; рр<0,05), при IgA λ в 1,3 (90,7±5,5 г/л; р<0,05) и при редких вариантах в 1,35 (86,5±5,8 г/л; р>0,05) раз.

Также следует отметить отличий, в зависимости от стадии заболевания в количестве общего белка, не выявлено. Среднее количество общего белка у больных с А стадией ММ составило 98,6±5,5 г/л (р<0,001), а со стадией В показатель в среднем составил 98,9 ±5,8 г/л(р<0,001). Наряду с этим сравнительный анализ количества этого показателя у больных со II (92,7±5,5 г/л; р<0,001) и III (100,3±5,7 г/л; р<0,001) стадией ММ показал наличие некоторого различия, заключающееся в его увеличении в 1,08 раз при III стадии заболевания (рис.3.2.2.1.). Соответственно этот факт подчеркивает наличие более глубоких нарушений и тяжелого течения ММ при III стадии.

**Рис. 3.2.2.1. Сравнительный анализ уровня общего белка крови в зависимости от стадии ММ.**

Концентрация альбумина при IgG κ - ММ составила 53,1±81,1% (р<0,05), при IgGλ ММ - 51,6±1,0% (р<0,01), приgАκ - 51,7±3,2% (р>0,05), при IgA λ -57,3±2,1% (р<0,05) и при редких вариантах 52,5±2,7% (р>0,05) (табл. 3.2.2.1.).

Далее мы провели анализ результатов изучения уровня γ – и β2-микроглобулинов в сыворотке крови больных ММ. Известно, что эти микроглобулины, являясь низкомолекулярными белками, представляют собой компонент легких цепей сложного антигенного комплекса [39, с. 73-780]. В здоровом организме они экскретируются с мочой. В условиях миеломной нефропатии уровни микроглобулинов в крови, соответственно повышаются, что позволяет их рассматривать в качестве прогностического маркера течения ММ [44, с. С. 269-280; 104, с. 189-196; 105, с. 101-118].

Изучая их уровни при иммунохимических вариантах заболевания выявлено отклонение их значений от нормы в сторону повышения. В частности, γ- микроглобулин при варианте IgGλ составил 22,8±2,1% (р<0,01), приIgАκ - 32,9±6,2% (р<0,001), при IgAλ -22,8±3,2% (р<0,05). Уровень γ- микроглобулина при варианте IgG κ и редких вариантах находился в пределах нормы (18,4±1,6% и 17,4±2,3%, соответственно, р<0,001 и р>0,05 ).

Содержание β2- микроглобулина при варианте, IgGκ составило 15,4+1,0% (р<0,001), при IgGλ составило - 14,5+1,7% (р<0,01), при IgАκ 13,2+5,8% (р>0,05), при IgA λ- 10,4+2,0% (р>0,05) и при редких вариантах находился в пределах нормы 19,3±3,5%, соответственно, р<0,01). Из приведенных данных видно, что самый высокий уровень содержания β2- микроглобулина регистрировался при редких вариантах Ig (табл. 3.2.2.1.).

Постадийный анализ уровня γ – и β2-микроглобулинов в сыворотке крови показал следующее: при II стадии – 17,7+2,7% и 16,4+2,05%, соответственно; при III стадии - 20,5+2,4% и 14,9+2,01% %, соответственно. Приведенные данные показывают увеличение уровня γ –микроглобулина у больных с III стадией, тогда как у пациентов со II стадией показатель находился в пределах нормы. В отношении же уровня β2-микроглобулина отмечено его увеличение при обеих стадиях заболевания.

Сравнительный анализ уровня γ – и β2-микроглобулинов в сыворотке крови при А и В стадиях показал, что уровень γ – микроглобулина в В(20,8+2,4%) стадии превышал таковой в А (19,4+2,5%) стадии в 1,07 раз, а уровень β2-микроглобулина в А (16,8+2,4%) стадии наоборот превышал таковой в В(13,6+1,6%) стадии в 1,2 раза (рис. 3.2.2.2.).

**Рис. 3.2.2.2. Сравнительный анализ уровня γ – и β2-микроглобулинов в сыворотке кровив зависимости от стадии ММ.**

Повышенные уровни γ – и β2-микроглобулинов в сыворотке крови у больных ММ являются критерием плохого прогноза заболевания, маркерами повышения опухолевых клеток и нарушения функции почек. В связи с этим изучение уровня микроглобулинов представляют диагностическую и прогностическую ценность у больных ММ, что подтверждается и литературными данными, в которых подчеркивается ценность определения этих показателей в диагностировании стадий ММ [68, с. 215-224; 69, с. 2031-2033].

Наряду с вышеприведенными показателями важными в прогнозировании ММ являются оценка уровня креатинина, остаточного азота и мочевины (табл.3.2.2.2.).

Практически у всех обследованных больных ММ в крови выявлен повышенный уровень креатинина, что является проявлением нарушения почечной функции. В зависимости от значения креатинина среди больных определены стадии ХПН: I - степень (креатинин <104 мкмоль/л) определена у 80 (64,5%), II – степень (креатинин от 105 до 176 мкмоль/л) у 29 (23,4%), III - степень (креатинин от 177-351 мкмоль/л) у 14 (11,3%), IV– степень (креатинин от 352 до 440 мкмоль/л) у 1 (0,8%) и V – степень (креатинин >440 мкмоль/л) у 1 (0,8%) больных. Выявленный повышенный уровень креатинина сыворотки крови более 177 мкмоль/л у 12,9% больных (III, IV иV степень) определяют неблагоприятное течение заболевания.

Сравнительная оценка уровня креатинина в зависимости от иммунохимического варианта ММ показало наибольшее его повышение у больных редкими типами Ig(164,6±41,3; р<0,05)и IgGλ (148,7+35,0; р<0,05), а наименьшее значение определялось при IgG κ (98,6+4,8; р<0,001) (табл. 3.2.2.2.).

**Таблица 3.2.2.2.**

**Показатели биохимического анализа крови у больных ММ**

**в зависимости от иммунохимического варианта**

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Тип Ig | | Мочевина, ммоль/л | Остаточный азот, ммоль/л | Креатинин, ммоль/л |
|
| G | κ | 9,1±0,49\*\*\* | 4,5±0,27\* | 98,6+4,8\*\*\* |
| λ | 12,6±1,6\*\*\* | 5,7±0,7 | 148,7+35,0\* |
| А | κ | 9,6±0,85 | 3,7±0,29\*\*\* | 119+18,6\* |
| λ | 10,5±2,0 | 5,1±1,0\* | 116,6+12,7\*\*\* |
| Другие типы | | 9,6+1,1\*\* | 4,4±0,50\*\* | 164,6±41,3\* |

\*- достоверно по сравнению с показателями в контроле (\*-P<0,05; \*\*-P<0,01; \*\*\*-P<0,001).

Отличия уровня этого показателя выявлено и в зависимости от стадий ММ, что характеризовалось его повышением в 1,2 раза у пациентов с III по сравнению со II стадией заболевания. Подобная картина различий наблюдалась и при А и В стадиях заболевания, в частности если у больных с А стадией креатинин составил 87,8±15,4 мкмоль/л (р<0,05), то у больных с В стадией он превышал почти в 2 раза (155,3±29,8 мкмоль/л; (р<0,05)) (рис. 3.2.2.3.).

**Рис.3.2.2.3. Сравнительный анализ уровня креатинина в сыворотке крови в зависимости от стадии ММ.**

Оценка уровня мочевины в зависимости от иммунохимического варианта ММ показало наибольшее его повышение у больных IgGλ (12,6±1,6; р<0,001), который превышал таковой показатель при IgGκ в 1,4 (9,1±0,49 мкмоль/л; р<0,001), при IgАκ в 1,3 (9,6±0,85 мкмоль/л; р>0,05), при IgАλ в 1,2 (10,5±2,0 мкмоль/л; р>0,05) и при редких вариантахIg 1,3 (9,6+1,1 мкмоль/л; р<0,01) (табл. 3.2.2.2.).

В зависимости от стадий ММ также выявлена разница в уровне мочевины. Так у больных с III стадией по сравнению со II стадией заболевания он оказался выше в 1,2 раза, а у больных с В стадией в 1,75 раза выше такового с А стадией (рис. 3.2.2.4.).

Уровень остаточного азота у всех обследованных больных находился в пределах нормы (рис.3.2.2.5.).

**Рис.3.2.2.4. Анализ уровня мочевины в сыворотке крови у больных ММ в зависимости от стадии заболевания**

**Рис.3.2.2.5. Анализ уровня остаточного азота в сыворотке крови у больных ММ в зависимости от стадии заболевания**

Обобщая выявленные изменения со стороны уровня показателей креатинина и мочевины, следует отметить, что основной причиной их повышения является миеломная нефропатия у больных ММ, которая формируется как следствие результата отложения патологического белка в канальцах нефрона почек. В свою очередь у больных развивается почечная недостаточность, что оказывает влияние на их общую выживаемость непосредственно приводя к ее снижению [7, с.140]. Наряду с этим почечная недостаточность является ограничением для проведения высокодозной ПХТ и аутоТГСК [107, с. 700-704].

Проведение биохимического анализа мочи позволило выявить форму ММ с белком Бенс-Джонса у 24 (19,4%) больных, которая является неблагоприятной формой заболевания в плане течения, прогноза и лечения больных (табл.3.2.2.3.).

**Таблица 3.2.2.3.**

**Сравнительное распределение больных ММ с наличием в моче**

**белка Бенс-Джонса**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Тип IG | | Белок Бенс -Джонса | |
| абс | % |
| G | κ | 6 | 4,8% |
| λ | 6 | 4,8% |
| А | κ | 2 | 1,6% |
| λ | 4 | 3,2% |
| Другие типы | | 6 | 4,8% |
| ВСЕГО | | 24 | 19,3% |

Распределение больных в зависимости от стадии А и В показало, что встречаемость белка Бенс-Джонса у больных с В стадией была выше в 2 раза по отношению к больным с А стадией (рис. 3.2.2.6.).

**Рис.3.2.2.6. Распределение больных с белком Бенс-Джонса по стадиям А и В.**

Анализ исследования мочи показал наличие протеинурии практически при всех иммунохимических вариантах ММ (табл. 3.2.2.4.)

**Таблица 3.2.2.4.**

**Протеинурия у больных ММ в зависимости от иммунохимического варианта**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Тип Ig | | Белок в моче, г/л |
| G | κ | 0,75±0,12\*\*\* |
| λ | 0,92±0,21\*\*\* |
| А | κ | 1,2±0,46 |
| λ | 1,1±0,39\* |
| Другие типы | | 1,8±0,35\*\*\* |

\*- достоверно по сравнению с показателями до лечении (\*-P<0,05; \*\*-P<0,01; \*\*\*-P<0,001)

Наиболее выраженная протеинурия зарегистрирована у больных с вариантом IgAκ(1,2±0,46), IgAλ (1,1±0,39) и редких вариантах (1,8±0,35).

Как видно, из таблицы уровень протеинурии у больных ММ с секрецией IgAκ был в 1,6 раза выше уровня протеинурии больных IgGκ-миеломой, а у больных ММ с секрецией IgAλ был в 1,2 раза выше уровня протеинурии больных IgGλ-миеломой.

У больных ММ с белком Бенс-Джонса протеинурия (2,2±0,3). превысила таковую у больных с его отсутствием (0,7±0,2) в среднем 3,1 раза.

**Заключение.**

Таким образом, изучение частоты встречаемости ММ среди обследованных больных показало ее преобладание среди лиц женского пола в возрасте от 40 до 70 лет, соотношение мужчин и женщин составило 1:1,14.

В диагностике ММ особое значение имеет определение иммунохимическиго варианта заболевания. У больных ММ в Узбекистане при первичной постановке диагноза чаще регистрировалась G - миелома (66,1%), а реже А - миелома (17,7%). Встречаемость ММ IgGκ по отношению к IgGλ составила 2,2:1, к IgAκ - 7:1, к IgAλ - 4:1 и к редким вариантам 2,8:1. Среди больных ММ количество больных со II стадией составило – 16,8%, с III стадией - 83,2%.

Среди клинических проявлений ММ, чаще регистрировались оссалгия (100%) и патологические переломы (81,5%). Наряду с этим установлено наличие взаимосвязи между иммунохимическим вариантом ММ, уровнем гемоглобина, эритроцитов, тромбоцитов, СОЭ, количества плазмоцитов в костном мозге, уровнем общего белка и микроглобулинов, креатинина и мочевины с тяжестью клинических проявлений ММ.

Обобщая вышеприведенные данные мы определили, что неблагоприятными факторами прогноза является возраст больных ≥ 60 лет (p<0,001), IgA иммунохимический вариант ММ (p<0,001), уровень гемоглобина менее 100 г/л (p<0,05), количество общего белка ≥100 г/л, γ и β2 микроглобулинов ≥ 19% и 10% (p<0,05), креатинин в сыворотке крови ≥177 мкмоль/л (p<0,001).

**Глава IV.**

**ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ЛЕЧЕНИЯ, ПРОГНОСТИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ И ВЫЖИВАЕМОСТЬ У БОЛЬНЫХ МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМОЙ**

Эффективность проведенных методов лечения оценивалась путем сравнения состояния общего клинического статуса, показателей периферической крови и костного мозга, биохимического анализа крови и мочи в динамике до и после лечения, определяя при этом факторы неблагоприятно влияющих на длительность БРВ и ОВ больных ММ (n=107).

Как указывалось в главе «Материалы и методы» больные ММ в соответствие с методом лечения разделены на две подгруппы: «А» подгруппа (n=87) больных получала 4 курса ПХТ по схеме VCD и «Б» подгруппа (n=20) больных получала 4 курса ПХТ по схеме VCD+аутоТГСК.

С целью оценки эффективности лечения проводилось динамическое наблюдение за больными с проведением всех методов исследования через 1 месяц, 3 месяца, 6 месяцев, а затем каждые 12 месяцев в течение жизни пациентов.

**§4.1. Состояние клинического статуса у больных ММ**

**после лечения**

Проведено клиническое обследование 107 (основная группа: мужчин - 52, женщин – 55) больных ММ после лечения: «А» подгруппы (n=87 (81,3%), мужчин-38 (35,5%), женщин 49 (45,8%) и «Б» (n=20 (18,7%, мужчин-14 (13,1%), женщин-6 (5,6%))(рис. 4.1.1.).

Среди основной группы больных со II «А» стадией составило 9 (8,4%), со II «В» стадией – 10 (9,3%); с III «А» стадией - 43(40,2%) и с III «В» - 45 (42,1%) лиц (рис.4.1.2.).

**Рис. 4.1.2. Распределение больных по подгруппам и половой принадлежности**

**Рис. 4.1.2. Распределение больных ММ в основной группе и подгруппах по стадиям заболевания (по G.M. Durie и S.E. Salmon (1975)).**

Наряду с вышеприведенными данными далее проводили распределение в соответствие с возрастом и иммунохимическими вариантами больных ММ. Соотношение этого распределения также соответствовало тенденции, как и до лечения при первичном обращении больных.

В частности количество больных с IgG κ- вариантом составило47 (43,9%; мужчин –23, женщин –24), с IgG λ-вариантом - 24 (22,4%, мужчин –12, женщин – 12), с IgA κ-вариантом- 6 (5,6%, мужчин – 3, женщин –3), с IgА λ-вариантом - 14 (13,1%, мужчин – 8, женщин - 6), с редкими вариантами -16 (15,0%, мужчин - 6, женщин - 10) больных.

В зависимости от возрастной категории распределение иммунохимических вариантов ММ представлено на рис. 4.1.3.

**Рис. 4.1.3. Распределение иммунохимических вариантов ММ в зависимости от возрастной категории в основной группе.**

Данные распределениябольных по иммунохимическим вариантам в зависимости от возрастной категории в “А” и “Б” подгруппах представлены в табл. 4.1.1. Распределение больных в “А” подгруппе в основном приходиться на возраст от 41 до 70 лет, а подгруппе “Б” на возраст от 40 до 60 лет, при этом медиана возраста в подгруппах составила 57,3±2,2 лет и 47,7±1,8 лет, соответственно.

**Таблица 3.1.2.**

**Распределение типов иммуноглобулинов в зависимости от медианы возраста (M±m)**

|  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Иммуно химический вариант ММ | | Возрастные категории, лет | | | | | |
| 20-30 | 30-40 | 40-50 | 50-60 | 60-70 | 70-80 |
| «А» подгруппа (n=87) | | | | | | | |
| G | κ | 0,93% | 8,4% | 13,1% | 14,0% | 10,3% | 3,7% |
| λ | - | 1,9% | 0,93% | 6,5% | 3,7% | 1,9% |
| А | κ | - | - | 0,93% | 2,8% | 0,93% | - |
| λ | - | - | 2,8% | 3,7% | 3,7% | 0,93% |
| Редкие типы | | - | 1,9% | 0,93% | 7,48% | 1,9% | 0,93% |
| «Б» подгруппа (n=20) | | | | | | | |

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| G | κ | | - | 1,9% | 3,7% | 2,8% | - | - |
| λ | | - | - | 2,8% | 1,9% | 0,93% | - |
| А | κ | | - | 0,93% | - | - | - | - |
| λ | | - | - | 0,93% | 0,93% | - | - |
| Редкие типы | | - | | 0,93% | - | 0,93% | - | - |

Клиническое обследование больных после проведенной терапии в обеих подгруппах показало значительное снижение процента и интенсивности оссалгии, инфекционных осложнений и экстрамедулярных проявлений. Новых патологических переломов среди больных не наблюдалось. Вместе с тем отмечалось улучшение почечной функции у больных ММ.

В “А” подгруппе оссалгия наблюдалась у 32 (36,7%) больных (при варианте IgGκ у 6 (6,9%), IgGλ – 9 (10,3%), IgAκ -1 (1,2%), IgAλ -8 (9,2%) и редких типах у 8 (9,2%). Инфекционные осложнения в виде бронхита и пневмонии наблюдались у 7 (8,0%) больных ММ, что было связано воздействием высокодозной ПХТ на количество лейкоцитов. Выраженное нарушение почечной функции (ХПН) среди больных сохранялось у 19 (21,8%). Экстрамедулярные проявления ММ значительно снизились почти в 2 раза в сравнение с проявлениями до лечения, и сохранялись лишь у 6 (6,9%) в виде поражения мягких тканей лица, волосистой части головы (у пациентов с вариантом ММ IgGκ (2,3%) и IgGλ (4,6%) (рис.4.1.4.).

Клинический анализ в «Б» подгруппе в посттрансплантационный период показал развитие ангины и обострение хронического бронхита у 1 (5,0%) больного, развитие тромбофлебита у 1 (5,0%) больного, бронхопневмония у 2 (10,0%) больных. Описанные инфекционные осложнения через 1 мес после проведения аутоТГСК не наблюдались.

**Рис.4.1.4. Динамика клинических проявлений ММ до лечения и после лечения.**

Положительная динамика наблюдалась также и в отношении выраженности и частоты анемического синдрома. Так в “А” подгруппетяжелая степень анемического синдрома регистрировалась у 12 (13,7%), средняя у 19 (21,8%) и легкая степень у 37 (42,5%) больных. В подгруппе «Б» тяжелая степень анемического синдрома не регистрировалась, средняя степень отмечена у 5 (25%) и легкая у 11 (55%)(рис 4.1.5.).

**Рис. 4.1.5. Частота распределения (%) анемического синдрома до лечения и после лечения.**

Таким образом, проведенное лечение в обеих подгруппах свидетельствует об улучшении клинического статуса больных. Однако динамика изученных клинических параметров после лечения в «Б» подгруппе отличалась наибольшим восстановлением в сравнении с «А» подгруппой, что выражалось в исчезновении характерной симптоматики ММ, в свою очередь подчеркивающие высокую эффективность метода лечения с применением VCD+аутоТГСК.

**§ 4.2. Состояние лабораторных показателей у больных ММ после лечения**

**4.2.1. Состояние показателей периферической крови и костного мозга у больных ММ после лечения**

Изучая показатели периферической крови у больных ММ после лечения выявлено, что в основной группе(n=107) больных у 48 (55,1%)регистрировалось снижение уровня гемоглобина (Hb)от 119 до 91 г/л, у 24 (27,6%) от 90 до 71 г/л и у 12 (13,8%) в пределах от 70 и ниже больных ММ.Сравнительный анализ этих данных показал, что после лечения снижение гемоглобина средней и тяжелой стпени в сравнение с результатами до лечения снизились в 1,34 и 2,6 раза, соответственно (рис. 4.2.1.1.).

**Рис. 4.2.1.1. Процентное соотношение степени снижения гемоглобина до и после лечения.**

Изучение уровня Hb и эритроцитовв зависимости от иммунохимического варианта ММ после лечения показало, в “А” подгруппе эти показатели превышали таковые до лечения при варианте IgGκ – достоверно в 1,2 (99,7±3,3 г/л против 83,3±3,2 г/л; р<0,01) и в 1,1 (3,3±0,11 Х 1012/л против 3,0±0,10 Х 1012/л; р<0,05), при IgGλ – достоверно в 1,4 (98,9±6,4 г/л против 73,2±5,1 г/л; р<0,01) и в 1,3 (3,5±0,16 Х 1012/л против 2,7±0,17 Х 1012/л; р<0,01), при IgАκ – в 1,2 (96,6±11,2 г/л против 80,5±9,4 г/л; р>0,05) и в 1,13 (3,6±0,25 Х 1012/л против 3,2±0,31 Х 1012/л; р>0,05), приIgАλ - в 1,2 (92,7±8,3 г/л против 75,0±6,7 г/л; р>0,05) и в1,22 (3,3±0,25 Х 1012/л против 2,7±0,21 Х 1012/л; р<0,05), при редких вариантах в 1,3 (105,9±6,6 г/л против 82,9±6,9 г/л; р<0,05) и в 1,13 (3,5±0,21 Х 1012/л против 3,1±0,25 Х 1012/л; р>0,05) раза соответственно.

В “Б” подгруппе эти показатели превышали таковые до лечения при варианте IgGκ – в 1,33 (111,1±4,2 г/л против 83,3±3,2 г/л; р<0,001) и в 1,3(3,9±0,08 Х 1012/л против 3,0±0,10 Х 1012/л; р<0,001), при IgGλ – в 1,3 (95,9±3,3 г/л против 73,2±5,1 г/л; р<0,01) и в 1,22(3,3±0,11 Х 1012/л против 2,7±0,17 Х 1012/л; р<0,05), при IgАκ – в 1,4 (113,0±11,2 г/л против 80,5±9,4 г/л; р<0,01) и в 1,2(3,8±0,25 Х 1012/л против 3,2±0,31 Х 1012/л; р>0,05), приIgАλ - в 1,5 (112,5±3,6 г/л против 75,0±6,7 г/л; р<0,001) и в 1,52 (4,1±0,03 Х 1012/л против 2,7±0,21 Х 1012/л; р<0,001), при редких вариантах в 1,3 (106,5±3,0 г/л против 82,9±6,9 г/л; р<0,01) и в 1,2(3,63±0,14 Х 1012/л против 3,1±0,25 Х 1012/л; р<0,05) раза соответственно.

Сравнительная оценка уровня Hb и эритроцитов в зависимости от иммунохимического варианта ММ после лечения в “А” подгруппе и “Б” подгруппе показало также некоторые отличия подчеркивающие эффективность лечения в подгруппе “Б”. В частности эти показатели превышали таковые после лечения в подгруппе “Б” по отношению к “А” подгруппе при варианте IgGκ – в 1,1 ( р<0,01) и в 1,2(р<0,05), при IgАκ – в 1,2 (р>0,05) и в 1,05(р>0,05), приIgАλ - в 1,06 (р>0,05) и в1,24(р<0,05), при редких вариантах в 1,0(р<0,05) и в 1,04(р>0,05) раза соответственно (рис.4.2.1.2. и рис. 4.2.1.3.).

**Рис. 4.2.1.2. Динамика концентрации гемоглобина до и после лечения.**

**Рис. 4.2.1.3. Динамика концентрации эритроцитов до и после лечения**

Положительная динамика после лечения в отношении уровня гемоглобина и эритроцитов связана с улучшением состояния костно-мозгового кроветворения, которое наиболее эффективно происходило у больных «Б» подгруппы (табл. 4.2.1.1.).

**Таблица 4.2.1.1.**

**Динамика показателей периферической крови после лечения у больных ММ в зависимости от иммунохимического варианта**

**(М±m)**

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Тип Ig | | Гемоглобин, г/л | Эритроциты, Х1012/л | Тромбоциты, Х109/л | Лейкоциты, Х109/л | СОЭ, мм/ч |
| «А» подгруппа, (n=87) | | | | |
| G | κ | 99,7±3,3\*\* | 3,3±0,11\* | 169,3±13,2 | 6,1±0,60 | 20,0±2,0\*\*\* |
| λ | 98,9±6,4\*\* | 3,5±0,16\*\* | 201,3±22,1\* | 5,5±0,62 | 23,8 ±5,5\*\* |
| А | κ | 96,6±11,2 | 3,6±0,25 | 198,5±7,1\* | 4,1±0,49 | 56,0±12,8 |
| λ | 92,7±8,3 | 3,3±0,25\* | 193,5±24,4\* | 6,56±1,2 | 39,1±9,2 |
| Редкие варианты | | 105,9±6,6\* | 3,5±0,21 | 164,2±18,8 | 4,5±0,57 | 22,1±5,1\* |
|  | | «Б» подгруппа, (n=20) | | | | |
| G | κ | 111,1±4,2\*\*\* | 3,9±0,08\*\*\* | 217,1±16,3\* | 8,2±2,02 | 11,7±1,2\*\*\* |
| λ | 95,9±3,3\*\* | 3,30,11\* | 164,6±15,5 | 4,6±0,5 | 33,0 ±5,8\* |
| А | κ | 113,0±3,7\*\* | 3,8±0,12 | 144,0± 12,4 | 9,5±2,3\*\* | 48,0±4,1 |
| λ | 112,5±3,6\*\*\* | 4,1±0,03 | 187,0±33,8\* | 2,7±0,09 | 12,5±0,8\*\*\* |
| Редкие варианты | | 106,5±3,0\*\* | 3,63±0,14 | 185,5±37,8 | 7,45±1,2 | 36,5±3,6 |

Изучение уровня тромбоцитов после лечения при различных иммунохимических вариантах ММ позволило отметить положительную динамику этого показателя по отношению к значениям до лечения. Так, в “А” подгруппе уровень тромбоцитов превышал таковой до лечения при варианте IgGκ – в 1,1 (169,3±13,2 Х 109/л против 157,3±11,1 Х 109/л; р>0,05), при IgGλ – достоверно в 1,5 (201,3±22,1 Х 109/л против 134,3±15,0 Х 109/л; р<0,01), при IgАκ – в 1,4 (198,5±7,1 Х 109/л против 143,3±26,6 Х 109/л; р<0,05), приIgАλ - в 1,8 (193,5±24,4 Х 109/л против 107,2±18,5 Х 109/л; р<0,05). При редких же вариантах наоборот уровень тромбоцитов до лечения превышал таковой после лечения в 1,04(171,2±22,9 Х 109/л против 164,2±18,8 Х 109/л; р>0,05) раза, что вероятно связано с сохраняющейся депрессией тромбоцитопоэза после воздействия высокодозной ПХТ.

В “Б” подгруппе уровень тромбоцитов имел значения првышающий при варианте IgGκ – в 1,4 (217,1±16,3 Х 109/л против 157,3±11,1 Х 109/л; р<0,05), при IgGλ – достоверно в 1,22 (164,6±15,5 Х 109/л против 134,3±15,0 Х 109/л; р>0,05), при IgАκ – в 1,0 (144,0±12,4 Х 109/л против 143,3±26,6 Х 109/л; р>0,05), приIgАλ - в 1,74 (187,0±33,8 Х 109/л против 107,2±18,5 Х 109/л; р<0,05), при редких вариантах в 1,1 (185,5±37,8 Х 109/л против 164,2±18,8 Х 109/л; р>0,05) раза.

Сравнительная оценка уровня тромбоцитов в зависимости от метода после лечения в “А” и “Б” подгруппахне выявила значительной разницы (табл. 4.2.1.2.).

Со стороны количества лейкоцитов среднии значения сохранялись в пределах нормальных параметров как до лечения, так и после лечения (табл.4.2.1.2.).

Сравнительный анализ результатов уровня СОЭ у больных ММ в динамике определил довольно положительную тенденцию к ее снижению после лечения по отношению к исходным данным зарегистрированных до лечения. Уровень СОЭ при иммунохимических вариантах ММ в «А» подгруппе составил меньшие значения при варианте IgGκ–в 2,37 (20,0±2,0 мм/ч против 47,4+4,0 мм/ч;р<0,001) IgGλ - в 2,03 (23,8±5,5 мм/ч против48,2+5,1 мм/ч; р<0,01), IgАκ–в 1,1 (23,8±5,5 мм/ч против 62,5+12,0 мм/ч; р<0,01);IgАλ–в 1,4 (39,1±9,2 мм/ч против 54,2+7,0 мм/ч; р<0,01); при редких вариантах в 1,6 (22,1±5,1 мм/ч против 35,6±6,3 мм/ч; р<0,01).

Уровень СОЭ в «Б» подгруппе при варианте IgGκ – в 4,05 (11,7±1,2 мм/ч против 47,4+4,0 мм/ч; р<0,001) IgGλ - в 1,5 (33,0±5,8 мм/ч против 48,2+5,1 мм/ч; р<0,05), IgАκ – в 1,3 (48,0±4,1 мм/ч против 62,5+12,0 мм/ч; р>0,05);IgАλ – в 1,5 (12,5±0,8 мм/ч против 54,2+7,0 мм/ч; р<0,001); при редких вариантах в 1,4 (36,5±3,6 мм/ч против 35,6±6,3 мм/ч; р>0,05).

Сранительный анализ уровня СОЭ до и после лечения представлен на рис. 4.2.1.4.

**Рис. 4.2.1.4. Сравнительный анализ уровня СОЭ до и после лечения.**

Снижение уровня СОЭ у больных после лечения в обеих подгруппах прежде всего связано с уменьшением опухолевого клона и снижением им продукции патологического белка, в свою очередь эти данные подчеркивают эффективность проведенного лечения.

Наряду с изучением динамики показателей периферической крови мы провели морфологическое изучение мазка костного мозга после лечения, в частности в плане оценки эффективности проведенного лечения нам представлялся важным подсчет количества плазмоцитов. Исследование показало существенные сдвиги в динамике количества плазмоцитов после лечения по отношению к результатам до лечения. Уровень плазмоцитов при иммунохимических вариантах ММ в «А» подгруппе снижался при варианте IgGκ – в 5,8 (6,5±1,2% против 37,5+3,4%; р<0,001) IgGλ - в 4,6 (7,9±1,6% против 36,2+5,6%; р<0,001), IgАκ – в 1,8 (19,9±8,0% против 36,4+9,4%; р<0,01);IgАλ – в 2,0 (26,4±8,0% против 53,4±7,9%; р<0,05); при редких вариантах в 3,7 (9,0±2,8% против 33,3±6,3%; р<0,01).

В «Б» подгруппе плазмоциты составили при варианте IgGκ – 1,2±0,4% против 37,5+3,4% (р<0,001) IgGλ – 2,3±0,6% против 36,2+5,6% (р<0,001), IgАκ – 0±0% против 36,4+9,4% (р<0,01);IgАλ – 1,0±0,3% против 53,4±7,9% (р<0,001); при редких вариантах 0,05±0,02% против 33,3±6,3% (р<0,01) (рис.4.2.1.5.).

**Рис.4.2.1.5. Сравнительный анализ уровня плазмоцитов после лечения в подгруппах А и Б.**

Таким образом, анализ результатов исследования показателей периферической крови и плазмоцитов в костном мозге, показал что проведенные методы лечения в обеих подгруппах положительно оказывают влияние на их состояние. В частности, в результате лечения наблюдались прирост гемоглобина, эритроцитов и тромбоцитов, снижение СОЭ, а также уровня плазмоцитов. Однако из приведенных выше данных очевидна большая эффективность лечения с применением схемы VCD+аутоТГСК. Об этом свидетельствуют наиболее значимые изменения со стороны изученных показателей.

**4.2.2. Состояние биохимических показателей крови и мочи у больных ММ после лечения**

Анализ результатов биохимических показателей крови после лечения показал положительные динамические изменения в отношении с результатами этих показателей до лечения. В обеих подгруппах «А» и «Б» эти сдвиги характеризовались снижением уровня общего белка, γ – и β2 – микроглобулинов, уровня креатинина, и мочевины (табл. 4.2.2.1.).

**Таблица.4.2.2.1.**

**Биохимические показатели крови у больных ММ**

**после лечения (M±m)**

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Иммунохимический вариантIg | |  | | | |
| Общий белок, г/л | Белковые фракции | | |
| Альбумин, % | λ | β |
| «А» подгруппа | | | | | |
| G | κ | 80,0±2,8\*\*\* | 49,3±1,0\* | 12,7±0,60\*\* | 8,1±0,41\*\*\* |
| λ | 73,5±3,1\*\*\* | 47,6±1,9\* | 15,5±1,3\*\* | 8,4±0,54\*\* |
| А | κ | 85,6±7,8\* | 53,2±3,2 | 30,5±3,9 | 8,6±7,0 |
| λ | 77,0±2,5\* | 56,6±2,6 | 25,1±3,0 | 12,4±2,2 |
| Другие типы | | 79,1±3,3 | 55,8±1,8 | 25,2±2,3\* | 11,7±21,9\* |
| «Б» подгруппа | | | | | |
| G | κ | 78,2±2,5\*\*\* | 55,9±0,8\* | 17,2±1,6 | 6,9±0,2\*\*\* |
| λ | 85,3±3,8\*\* | 53,5±1,2 | 18,2±1,3\* | 7,9±0,32\*\* |
| А | κ | 71,8±3,08\*\*\* | 54,0±0,7 | 16,5±0,47\* | 7,5±0,16 |
| λ | 71,8±3,08\* | 54,0±0,6 | 16,5±0,47\* | 7,5±0,16 |
| Другие типы | | 66,5+0,5\*\* | 51,5±1,1 | 14,0±1,6 | 7,0±0,10\*\* |

\*- достоверно по сравнению с показателями до лечении (\*-P<0,05; \*\*-P<0,01; \*\*-P<0,01)

В «А» подгруппе больных уровень общего белка после лечения снизился до нормальных значений. Так, при варианте IgGκ – он снизился в 1,3 (80,0±2,8 г/л против 104,4±4,1 г/л; р<0,001), при IgGλ – достоверно в 1,4 (73,5±3,1 г/л против 105,4±4,4 г/л; р<0,001), при IgАκ – в 1,36 (85,6±7,8 г/л против 116,7±8,9 г/л; р<0,05) и, приIgАλ - в 1,17 (77,0±2,5 г/л против 90,7±5,5 г/л; р<0,05), при редких вариантах в 1,09(79,1±3,3 г/л против 86,5±5,8 г/л; р<0,05) раза.

В “Б” подгруппе этот показательпосле лечения составили следующие значения: при варианте IgGκ общий белок снизился в 1,33 (78,2±2,5 г/л против 104,4±4,1 г/л; р<0,001), при IgGλ – достоверно в 1,4 (85,3±3,8 г/л против 105,4±4,4 г/л; р<0,01), при IgАκ – в 1,6 (71,8±3,8 г/л против 116,7±8,9 г/л; р<0,001) и, приIgАλ - в 1,22 (71,8±3,08 г/л против 90,7±5,5 г/л; р<0,05), при редких вариантах в 1,09(66,5±0,5 г/л против 86,5±5,8 г/л; р<0,01) раза.

Сравнивая значения этого показателя после лечения в обеих изученных подгруппах выявлено, что между уровнем общего белка в “А” и “Б” подгруппах имеются отличия.Так разница в его снижении в подгруппе “Б” по отношению к “А” подгруппе при варианте IgGκ составила 1,02, при IgАκ – в 1,2, приIgАλ - 1,03, при редких вариантах - 1,0 (рис.4.2.2.1.).

**Рис. 4.2.2.1. Сравнительная разница уровня общего белка в подгруппах «А» и «Б» после лечения.**

Изучая количество белка после лечениянами выявлено, что его уровень различаетсяв зависимости от проведенного лечения. Выявленные отличия являются докозательством большей эффективности лечения с проведением аутоТГСК в подгруппе “Б”.

Оценка результатов среднего количества альбумина показала, что при всех вариантах как до лечения, так и после лечения в обеих подгруппах находились в пределах нормы (табл. 4.2.2.1.).

Анализ результатов изучения уровней γ – и β2-микроглобулинов в сыворотке крови больных после леченияпоказал различия в обеих подгруппах. В подгруппе «А» после лечения количество γ- микроглобулинаи β2- микроглобулина при вариантеIgGκ достоверно снижались до 12,7±0,60% (р<0,01) и 8,1±0,41% (р<0,001), при IgGλ до15,5±1,3% (р<0,05) и 8,4±0,54% (р<0,01). Однако при IgАκ количество γ- микроглобулина не достигало нормальных значений и составило 30,5±6,2% (р>0,05), тогда как уровеньβ2-микроглобулина снижалось до нормы (8,6±7,0%; р>0,05). При вариантахIgAλ и редких формах количество γ- микроглобулина в сравнении с таковым до лечения наоборот повышался в 1,1 (25,1±3,0%; р>0,05) и 1,4 (25,2±2,3%; р>0,05) раза соответственно. В отношении количества β2-микроглобулина отмечено его повышение при вариантеIgAλ в 1,2 раза (12,4±2,2%; р>0,05), хотя при редких вариантах его количество и снижалось, однако оно все же было выше нормальных значений (11,7±11,7%; р<0,05).

В подгруппе «Б» после лечения количество γ- микроглобулина и β2- микроглобулина при варианте IgGκ снижались до 17,2±1,6% (р>0,05) и 6,9±1,6% (р>0,05), при IgGλ до 18,2±1,3% (р<0,05) и 7,9±0,32% (р<0,01), приIgАκдо16,5±20,47% (р<0,05) и 7,5±0,16% (р>0,05), при вариантеIgAλ до 16,4±0,47% (р<0,05) и 7,5±0,16% (р>0,05), при редких вариантах до 14,0±1,6% (р>0,05) и 7,0±0,1% (р<0,01) соответственно.

Далее приводятся данные результатов изучения уровня креатинина, остаточного азота и мочевины в крови у больных после лечения в “А” и “Б” подгруппах (табл.4.2.2.2.).

**Таблица 4.2.2.2.**

**Показатели биохимического анализа крови у больных ММ**

**в зависимости от иммунохимического варианта после лечения (M±m)**

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Тип IG | | После лечения «А» подгруппа | | |
| Мочевина, ммоль/л | Остаточный азот, ммоль/л | Креатинин, ммоль/л |
|  | κ | 7,7±0,71 | 3,7± 0,36\* | 89,7±6,0 |
| G | λ | 8,7±1,2\* | 4,1±0,59 | 108,7±18,3 |
| А | κ | 9,5±1,1 | 4,4±0,52 | 86,8±6,1 |
| λ | 9,3±2,3 | 4,3±1,1 | 92,2±5,7\* |
| Другие типы | | 10,5+1,9 | 5,1±0,85 | 103,4±10,7 |
| Тип IG | | После лечения «Б» подгруппа | | |
| Мочевина, ммоль/л | Остаточный азот, ммоль/л | Креатинин, ммоль/л |
|  | κ | 7,1±2,6 | 3,6± 0,3\* | 78,8±2,7\*\* |
| G | λ | 6,6±0,6\*\* | 3,07±0,24\*\* | 80,15±3,2\* |
| А | κ | 8,6±0,6 | 3,1±3,1 | 88,9±4,9 |
| λ | 4,8±0,44\* | 2,3±0,2\*\* | 75,9±3,2\*\* |
| Другие типы | | 6,7±0,34\* | 2,85±0,24\*\* | 74,4±2,1\* |

\*- достоверно по сравнению с показателями до лечении (\*-P<0,05; \*\*-P<0,01; \*\*-P<0,01)

Результаты исследования приведенные в таблице 4.2.2.2 показывают снижение уровня мочевины и креатинина после лечения в обеих подгруппах в отношении с таковыми до лечения.

В “А” подгруппе после лечения уровень мочевины в сравнении с результатами до лечения при варианте IgGκ снижался в 1,18 (7,7±0,71млмоль/л против 9,1±0,49ммоль/л; р>0,05), при IgGλ в 1,44 (8,7±1,2млмоль/л против 12,6±1,6 млмоль/л; р<0,05), при варианте IgAλ в 1,13 (9,3±2,3 млмоль/л против 10,5±2,0млмоль/л; р>0,05). Однако этот показатель при редких вариантах повышался в 1,09 раз по отношению к значению до лечения(10,5±1,9млмоль/л против 9,6±1,1млмоль/л; р>0,05).

В “Б” подгруппе после лечения уровень мочевины в сравнении с результатами до лечения при варианте IgGκ снижался в 1,3 (7,1±2,6млмоль/л против 9,1±0,49 ммоль/л; р>0,05), при IgGλ в 1,9 (6,6±0,6млмоль/л против 12,6±1,6 млмоль/л; р<0,01), приIgАκ в 1,1 (8,6±0,6млмоль/л против9,6±0,85 млмоль; р>0,05), при вариантеIgAλ в 2,2 (4,8±44млмоль/л против 10,5±2,0 млмоль/л; р<0,05), при редких вариантах в 1,4 (6,7±0,34млмоль/л против 9,6±1,1 млмоль/л; р<0,05) раз.

Из приведенных данных следует, что в «А» подгруппе уровень мочевины при вариантах IgАκ, IgAλ и редких вариантах после лечения остается повышенным, и свидетельствует о неполном ответе на проведенную терапию. В подгруппе «Б» уровень креатинина снизился до нормальных значений, что оправдывает эффективность проведения аутоТГСК у больных ММ.

Динамика и сравнительный анализ результатов изучения уровня мочевины до и после лечения показана на рис. 4.2.2.2.

**Рис. 4.2.2.2. Динамика и сравнительный анализ результатов изучения уровня мочевины у больных ММ до и после лечения.**

Уровень остаточного азота у всех обследованных больных как до лечения, так и после находился в пределах нормы (табл. 4.2.2.2.).

Анализ уровня креатинина позволил отметить положительную динамику после лечения практически у всех больных в исследуемых подгруппах, характеризующуюся снижением его уровня.

В “А” подгруппе после проведенной высокодозной ПХТ в сравнении со значениями до лечения уровень креатинина при варианте IgGκ снижался в 1,0 (89,7±6,0 млмоль/л против 98,6±4,8 ммоль/л; р>0,05), при IgGλ в 1,36 (108,7±18,3 млмоль/л против 148,7±35,0 млмоль/л; р>0,05), приIgАκ в 1,37 (86,8±6,1 млмоль/л против119,0±18,6 млмоль; р>0,05), при вариантеIgAλ в 1,26 (92,2±5,7млмоль/л против 116,6±12,7млмоль/л; р<0,05), при редких вариантах в 1,6 раз (103,4±10,7млмоль/л против 164,6±41,3млмоль/л; р>0,05).

В “Б” подгруппе после лечения уровень мочевины в сравнении с результатами до лечения при варианте IgGκ снижался в 1,3 (78,8±2,7млмоль/л против 98,6±4,8 ммоль/л; р<0,01), при IgGλ в 1,86 (80,15±3,27 млмоль/л против 148,7±35,0 млмоль/л; р<0,05), приIgАκ в 1,34 (88,9±4,9млмоль/л против119,0±18,6 млмоль; р>0,05), при вариантеIgAλ в 1,54 (75,9±3,2млмоль/л против 116,6±12,7 млмоль/л; р<0,01), при редких вариантах в 2,2 (74,4±2,1 млмоль/л против 164,6±41,3 млмоль/л; р<0,05) раза.

Сравнительная оценка уровня снижения креатинина между подгруппами «А» и «Б» показала различие при варианте IgGκ в 1,1, при IgGλ в 1,4, при варианте приIgАκ и IgAλ в 1,02 и 1,2, при редких вариантах в 1,4 раза (рис. 4.2.2.4).

Несмотря на снижение креатинина у всех больных, все же в «А» подгруппе IgGλ, IgAλ и редких вариантах его значения превышали норму в 1,2; 1,04 и 1,18 раза. Эти данные являются неблагоприятным критерием оценки эффективности лечения.

**Рис. 4.2.2.4. Динамика и сравнительный анализ результатов изучения уровня креатинина у больных ММ до и после лечения.**

Анализируя данные результатов изучения динамики мочевины и креатинина до и после лечения в подгруппах «А» и «Б» можно заключить, что проведенное лечение у больных только с применением протокола высокодозной ПХТ не приводит к нормализации изученных показателей, тогда как проведение протокола высокодозной ПХТ с последующей аутоТГСК отличается высокой эффективностью, что подтверждает снижение мочевины и креатинина до нормы.

Результаты биохимического анализа мочи у больных ММ в подгруппе «А» и «Б» также показали различия значений между подгруппами. В частности, в «А» подгруппе после лечения белок Бенс-Джонса выявлялся у 8 (9,2%) больных, тогда как в «Б» подгруппе после проведенной терапии белок Бенс-Джонса не выявлялся (рис.4.2.2.5.).

**Рис. 4.2.2.5. Сравнительное распределение больных ММ с наличием в моче белка Бенс-Джонса до и после лечения**

Наряду с изучением наличия белка Бенс-Джонса, мы определяли у всех больных после лечения наличие протеинурии, что позволило выявить ее только среди больных «А» подгруппы: при иммунохимическом варианте IgGκ уровень белка составил 0,13±0,04 г/л (р<0,001), при IgGλ 0,51±0,28 г/л (р>0,05), при IgАκ 0,92±0,60 г/л (р>0,05), при варианте IgAλ 0,39±0,12 г/л (р>0,05) и при редких вариантах 0,73±0,28 г/л (р<0,05).

В подгруппе «Б» протеинурия выявлена только при иммунохимических варианте IgАκ0,009±0,006 г/л (р<0,05) и редких формах0,165±0,05 г/л (р<0,05).

Таким образом, анализ результатов биохимических исследований крови и мочи после лечения в обеих подгруппах больных ММ, показал, что наибольшее снижение уровня общего белка, микроглобулинов, мочевины и креатинина в крови, уровня белка в мочеконстатировано у пациентов “Б” подгруппы с применением аутоТГСК.

**§ 4.3. Изучение корреляционных связей между изученными показателями у больных ММ после лечения**

Изучая наличие корреляционной зависимости после лечения в подгруппе “А” мы выявили ее наличие: при варианте IgGκ между снижением в крови уровня общего белка с креатинином (r=0,17), в периферической крови с уровнем снижения СОЭ (r=0,16), в моче с уровнем снижения содержания белка (r=-0,21). Определено наличие корреляционной связи между снижением уровня γ – микроглобулина со снижением в крови уровня мочевины (r=0,36) и креатинина (r=0,13), в периферической крови со повышением количества тромбоцитов (r=-0,17), со снижением количества белка в моче (r=0,21), между снижением уровня β2 – микроглобулина со снижением в крови уровня мочевины (r=-0,15), в периферической крови с повышением уровня гемоглобина (r=-0,37), эритроцитов (r=-0,34), тромбоцитов (r=-0,15), снижением уровня СОЭ (r=-0,41), в костном мозге со снижением количества плазматических клеток (r=0,35), в моче со снижением количества белка (r=0,21).

Выявлена связь при варианте IgGλ между снижением в крови количества общего белка с уровнем мочевины (r=0,10) и креатинина (r=-0,51), в периферической крови с уровнем повышения гемоглобина (r=-0,17), эритроцитов (r=-0,26) и снижением СОЭ (r=0,21), со снижением количества плазматических клеток в костном мозге (r=-0,11), в моче со снижениемколичества белка (r=-0,19). Наряду с этим определено наличие корреляционной связи между снижением в крови уровня γ – микроглобулина со снижением уровня мочевины (r=0,49) и креатинина (r=0,60), в периферической крови с повышением гемоглобина (r=-0,36), эритроцитов (r=-0,19), тромбоцитов (r=0,22), в костном мозге со снижением количества плазматических клеток (r=-0,31) и белка в моче (r=0,48). Отмечена связь между снижением уровня β2 – микроглобулина со снижением креатинина (r=0,12) повышением уровня эритроцитов (r=0,10), тромбоцитов (r=0,11), снижением уровня СОЭ (r=-0,12), в костном мозге со снижением плазматических клеток (r=0,19) и с уровнем белка в моче (r=-0,24).

При варианте IgАκ выявлена сильная корреляционная связь между снижением в крови уровня общего белка с мочевиной (r=0,90) и креатинином (r=0,79), в периферической крови отрицательная связь с уровнем повышения гемоглобина (r=-0,57), эритроцитов (r=-0,24) и положительная с повышением количества тромбоцитов (r=0,27), со снижением СОЭ (r=0,89), в костном мозге со снижением количества плазматических клеток (r=0,67), в моче с уровнем снижения содержания белка (r=0,76) и белка Бенс-Джонса (r=0,78). Между снижением уровня γ – микроглобулина выявлена связь со снижением в крови уровня мочевины (r=0,43), в периферической крови с повышением количества гемоглобина (r=-0,96), эритроцитов (r=-0,85), тромбоцитов (r=0,24), со снижением СОЭ (r=0,38), в косном мозге со снижением количества плазматических клеток (r=0,37), со снижением количества белка в моче (r=0,43) и белка Бенс-Джонса (r=0,27); между снижением уровня β2 – микроглобулина со снижением в крови уровня мочевины (r=-0,55), в периферической крови с повышением уровня эритроцитов (r=-0,12), тромбоцитов (r=-0,95), снижением уровня СОЭ (r=-0,65), в костном мозге со снижением количества плазматических клеток (r=-0,64), в моче со снижением количества белка (r=-0,28) и белка Бенс-Джонса (r=-0,33).

Выявлена связь при варианте IgАλ между снижением в крови количества общего белка с уровнем мочевины (r=0,27) и креатинина (r=0,27), в периферической крови с уровнем повышения гемоглобина (r=-0,32), эритроцитов (r=-0,42), тромбоцитов (r=-0,65) и снижением СОЭ (r=0,83), со снижением количества плазматических клеток в костном мозге (r=0,15), в моче со снижениемколичества белка (r=-0,32).Также определено наличие корреляционной связи между снижением в крови уровня γ – микроглобулина со снижением уровня мочевины (r=0,21), в периферической крови с повышением гемоглобина (r=0,41), эритроцитов (r=0,27), тромбоцитов (r=0,70), со снижением СОЭ (r=-0,14), в костном мозге со снижением количества плазматических клеток (r=-0,32), со снижениембелка в моче (r=-0,33) и белка Бенс-Джонса (r=-0,17). Выявлено наличие связи между снижением уровня β2 – микроглобулина со снижением мочевины (r=0,25) и креатинина (r=0,22), с повышением уровня гемоглобина (r=-0,49), эритроцитов (r=-0,43), тромбоцитов (r=-0,33), снижением уровня СОЭ (r=0,38), со снижением уровнем белка в моче (r=0,10) и белка Бенс-Джонса (r=0,11).

При редких иммунохимических вариантах ММ выявлена корреляционная связь между снижением в крови количества общего белка с уровнем мочевины (r=-0,28) и креатинина (r=-0,26), в периферической крови с уровнем повышения гемоглобина (r=0,25), эритроцитов (r=0,28), тромбоцитов (r=0,12), со снижением количества плазматических клеток в костном мозге (r=-0,19), в моче со снижениемколичества белка (r=-0,12) и белка Бенс-Джонса (r=-0,24). Отмечено наличие корреляционной связи между снижением в крови уровня γ – микроглобулина со снижением уровня мочевины (r=-0,42), в периферической крови с повышением гемоглобина (r=0,29), эритроцитов (r=0,17), тромбоцитов (r=0,61), со снижением СОЭ (r=-0,17), в костном мозге со снижением количества плазматических клеток (r=0,45), со снижением белка в моче (r=-0,21) и белка Бенс-Джонса (r=0,47). Выявлено наличие связи между снижением уровня β2 – микроглобулина с повышением уровня гемоглобина (r=-0,31), эритроцитов (r=-0,26), тромбоцитов (r=-0,49), со снижением белка Бенс-Джонса (r=0,40).

Изучая наличие корреляционной зависимости в подгруппе “Б” нами получены достоверные данные о ее наличии между снижением в крови количества общего белка с уровнем мочевины (r=0,37) и креатинина (r=0,38), в периферической крови с уровнем повышения гемоглобина (r=-0,5), эритроцитов (r=-0,43), тромбоцитов (r=-0,17) и снижением СОЭ (r=0,21), в моче с уровнем снижения содержания белка (r=-0,24). Определено наличие корреляционной связи между снижением уровня γ – микроглобулина со снижением уровня мочевины (r=0,11) в сыворотке крови, с повышением количества эритроцитов (r=-0,12), тромбоцитов (r=-0,13) и со снижением СОЭ белка (r=0,3) в периферической крови, уровня белка в моче (r=-0,34), между снижением уровня β2 – микроглобулина со снижением в сыворотке крови мочевины (r=-0,11) и креатинина (r=-0,16), в периферической крови с повышением уровня гемоглобина (r=-0,21), тромбоцитов (r=0,23), снижением уровня СОЭ (r=0,27).

Таким образом, были получены данные о корреляционной зависимости между прогностическими факторами риска: в сыворотке крови между количеством общего белка и микроглобулинов с уровнем мочевины, креатинина, в периферической крови с уровнем гемоглобина, эритроцитов, тромбоцитов, СОЭ, в костном мозге с количеством плазматических клеток, в моче с количеством общего белка и белка Бенс-Джонса.

**§** **4.4. Выживаемость у больных ММ**

Важным этапом нашей работы являлось проведение анализавыживаемости больных ММ в подгруппах “А” и “Б” в зависимости от проведенной терапии с учетом иммунохимического варианта ММ и лабораторных показателей.

При медиане наблюдения 60 месяцев (диапазон 1–96 месяцев) общая (ОВ) и без рецидивная выживаемость (БРВ) у больных ММ имела некоторые различия.

В «А» подгруппе больных ММ получавшие только ПХТ по протоколу VCD (4 курса) ( n=87) БРВ до 12 месяцев зарегистрирована у 63 больных, что составило в среднем 72,4±4,8% (р>0,05), до 36 месяцев - у 15 (17,2±4,1%; р<0,01) и до 60месяцев и более –у 4 (4,6±2,3%; р<0,01и р<0,05)(табл.4.3.1.).

**Таблица 4.3.1.**

**Анализ БРВ среди пациентов ММ получивших ПХТ по схемеVCD,(M±m)**

|  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Вариант Ig | | Выживаемость больных ММ | | | | | |
| БРВ | | | | | |
| До 12 мес | | До 36 мес | | До 60 мес | |
| абс. | % | абс. | % | абс. | % |
| G | κ, (n=40) | 32 | 36,8±5,2 | 3 | 3,4±2,0\*\*\* | 3 | 3,4±2,0\*\*\* |
| λ, (n=16) | 11 | 12,6±3,6 | 7 | 8,0±2,9 | 1 | 1,1±1,1\*\*^ |
| А | κ,(n=5) | 4 | 4,6±2,3&&& | 2 | 2,3±1,6 | 0 | 0\* |
| λ, (n=12) | 6 | 6,9±2,7 | 0 | 0\*& | 0 | 0\* |
| Редкие варианты, (n=14) | | 10 | 11,5±3,4 | 3 | 3,4±2,0\* | 0 | 0\*\* |
| Всего (n=87) | | 63 | 72,4±4,8 | 15 | 17,2±4,1\*\* | 4 | 4,6±2,3\*\*\*^ |

Примечание: \*- достоверно по сравнению с показателями до 12 мес. (\*-P<0,05; \*\*-P<0,01; \*\*\*-P<0,001); ^ - достоверно по сравнению с показателями до 36 мес. (^-P<0,05; ^^-P<0,01; ^^^-P<0,001); &- достоверно по сравнению с показателями G (&-P<0,05; &&-P<0,01; &&&-P<0,001).

Анализ БРВ в зависимости от иммунохимического варианта ММ показал следующие значения: при IgGκ (n=40)БРВ до 12 месяцев зарегистрирована у 32 больных (36,8±5,2%; (р>0,05)), до 36 месяцев - у 3 (3,4±2,0%; р<0,001) и до 60 месяцев и более - у 3 (3,4±2,0%; р<0,001); при IgGλБРВ до 12 месяцев зарегистрирована у 11 больных (12,6±3,6%; (р>0,05)), до 36 месяцев - у 7 (8,0±2,9; р>0,05) и до 60 месяцев и более - у 1 (1,1±1,1%; р<0,01 и р<0,05); при IgАκ (n=5) БРВ до 12 месяцев зарегистрирована у 4 больных (4,6±2,3; (р<0,001)), до 36 месяцев - у 2 (2,3±1,6; р>0,05), а БРВ до 60 месяцев и более – не зарегистрировано ни у одного больного; при IgAλ(n=12) БРВ до 12 месяцев зарегистрирована у 6 больных (6,9±2,7; (р>0,05)), БРВ до 36 месяцев, а также до 60 месяцев и более – не зарегистрировано ни у одного больного; при редких вариантах (n=14) БРВ до 12 месяцев зарегистрирована у 10 больных (11,5±3,4; (р>0,05)), до 36 месяцев - у 3 (3,4±2,0; р<0,05), а БРВ до 60 месяцев и более – не зарегистрирована ни у одного больного.

Вышеприведенные данные показывают, что БРВ среди больных «А» подгруппы до 12 месяцев при IgGκ из 40 больных зарегистрирована у 32 (80,0%), при варианте IgGλ из 16 больных у 11 (68,8%), при IgАκ из 5 больных у 4 (80,0%), при IgAλ из 12 больных у 6 (50,0%), при редких формах из 14 больных у 10 (71,4%); до 36 месяцев при варианте IgGκ из 40 больных зарегистрирована у 7 (17,5%), при варианте IgGλиз 16 больных у 2 (12,5%). Вместе с этим при IgАκ из 5 больных и IgAλ из 12 пациентов БРВ не регистрировалась, тогда как при редких формах из 14больных БРВ наблюдалась у 3 (21,4%); БРВ до 60 и более месяцев при варианте IgGκ из 7 больных отмечена у 3 (42,9%), при варианте IgG λ из 8 больных у 1 (12,5%). В то же время при IgАκ (n=5), IgAλ (n=12) и редких формах (n=14) БРВ не регистрировалось (рис. 4.3.1.).

**Рис.4.3.1. БРВ у больных ММ «А» подгруппы в зависимости от иммунохимического варианта.**

В«Б» подгруппебольных ММ получавшие только ПХТ по протоколу VCD (4 курса) + аутоТГСК( n=20) БРВ до 12 месяцев зарегистрирована у 20больных, что составило в среднем 100% (р>0,05), до 36 месяцев - у 16 (80,0±9,2%; р<0,05) и до 60месяцев и более –у 7 (35,0±10,9%; р<0,001)(табл.4.3.2.).

**Таблица 4.3.2.**

**Анализ БРВ среди пациентов ММ получивших ПХТ по схеме VCD + аутоТГСК, (M±m)**

|  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Вариант Ig | | Выживаемость больных ММ | | | | | |
| БРВ | | | | | |
| До 12 мес | | До 36 мес | | До 60 мес | |
| абс. | % | абс. | % | абс. | % |
| G | κ, (n=7) | 7 | 35,0±10,9 | 5 | 25,0±9,9 | 2 | 10,0±6,9\* |
| λ, (n=8) | 8 | 40,0±11,2 | 7 | 35,0±10,9 | 2 | 10,0±6,9\*^ |
| А | κ, (n=1) | 1 | 5,0±5,0& | - | - | - | - |
| λ, (n=2) | 2 | 10,0±6,9& | 2 | 10,0±6,9& | 1 | 5,0±5,0 |
| Редкие варианты (n=2) | | 2 | 10,0±6,9 | 2 | 10,0±6,9 | 2 | 10,0±6,9 |
| Всего (n=20) | | 20 | 100 | 16 | 80,0±9,2\* | 7 | 35,0±10,9\*\*\*^^ |

Примечание: \*- достоверно по сравнению с показателями до 12 мес. (\*-P<0,05; \*\*-P<0,01; \*\*\*-P<0,001); ^ - достоверно по сравнению с показателями до 36 мес. (^-P<0,05; ^^-P<0,01; ^^^-P<0,001); &- достоверно по сравнению с показателями G (&-P<0,05; &&-P<0,01; &&&-P<0,001).

БРВ при IgGκ составила (n=7) БРВ до 12 месяцев зарегистрирована у 7 больных (35,0±10,9%; р>0,05), до 36 месяцев - у 5 (25,0±9,9%; р>0,05) и до 60 месяцев и более - у 2 (10,0±6,9%; р<0,05); при IgGλ БРВ до 12 месяцев зарегистрирована у 8 больных (40,0±11,2%; р>0,05), до 36 месяцев - у 7 (35,0±10,9; р>0,05) и до 60 месяцев и более - у 2 (10,0±6,9%; р<0,05); при IgАκ (n=1) БРВ до 12 месяцев зарегистрирована у 1 больных (5,0±5,0; р<0,05), БРВ до 36 месяцев, а также до 60 месяцев и более – не зарегистрировано ни у одного больного; при IgAλ (n=2) БРВ до 12 месяцев зарегистрирована у 2 больных (10,0±6,9; р<0,05), БРВ до 36 месяцев – у 2 (10,0±6,9%; р<0,05), БРВ до 60 месяцев и более – у 1 (5,0±5,0; р>0,05); при редких вариантах (n=2) БРВ до 12 месяцев зарегистрирована у 2 больных (10,0±6,9; р<0,05), до 36 месяцев - у 2 больных (10,0±6,9; р<0,05), а БРВ до 60 месяцев и более – 2 больных (10,0±6,9; р<0,05).

Вышеприведенные данные показывают, что БРВ среди больных «Б» подгруппы до 12 месяцев при всех изученных вариантах составляла 100,0% больных; до 36 месяцев при варианте IgGκ (n=7) у 2 (28,6%), при варианте IgGλ (n=8) у 2 (25,5%), при IgАκ (n=1) – не регистрировалось, при IgAλ(n=2) у 2(100,0%), при редких формах (n=2) у 2 (100,0%); до 60 и более при варианте IgGκ (n=7) у 5 (71,4%), при варианте IgGλ (n=8) у 7 (87,5%), при IgАκ (n=1) – не регистрировалось, при IgAλ (n=2) у 2 (100,0%), при редких формах (n=2) у 2 больных (100,0%)(рис. 4.3.2.).

**Рис.4.3.2. БРВ у больных ММ «Б» подгруппы в зависимости от иммунохимического варианта.**

Таким образом, сравнительная оценка БРВ среди больных «А» и «Б» подгрупп показала, что в среднем БРВ до 12 месяцев, до 36 месяцев, а также до60 и более месяцев в «Б» подгруппе по отношению к «А» подгруппе превышала в 1,38; в 4,7 и 7,6 раз.

БРВ в подгруппе «Б» в зависимости от иммунохимического варианта превысила таковую в подгруппе «А» до 12 месяцев: при IgGκ в 1,25, при варианте IgGλ в 1,5, при IgАκ в 1,25, при IgAλ в 2,0, при редких формах в 1,4 раза; до 36 месяцев: при IgGκ в 2,3, при варианте IgGλ в 2,04. При IgАκ, IgAλ и редких вариантах ММ БРВ наблюдалась в 100% случаях; до 60 месяцев и более: при IgGκ в 1,7, при варианте IgGλ в 7,0. При IgАκ, IgAλ и редких вариантах БРВ наблюдалась также в 100% случаях.

Далее нами проведен анализ ОВ в обеих исследуемых подгруппах «А» и «Б» больных ММ после проведенного лечения.

В «А» подгруппе больных ММ получавшие только ПХТ по протоколу VCD (4 курса) ( n=87) выявлено следующее: ОВ до 12 месяцев зарегистрирована у 82 больных (94,3±2,5%; (р>0,05)), до 36 месяцев - у 49 (56,3±5,3%; р<0,001) и до 60месяцев и более –у 22(25,3±4,7%; р<0,001и р<0,001)(табл.4.3.3.).

**Таблица 4.3.3.**

**Анализ ОВ среди пациентов ММ получивших ПХТ по схеме VCD, (M±m)**

|  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Вариант Ig | | Выживаемость больных ММ | | | | | |
| ОВ | | | | | |
| До 12 мес | | До 36 мес | | До 60 мес | |
| абс. | % | абс. | % | абс. | % |
| G | κ, (n=40) | 40 | 46,0±5,4 | 23 | 26,4±4,8\* | 4 | 4,6±2,3\*\*\*^^^ |
| λ, (n=16) | 16 | 18,4±4,2 | 11 | 12,6±3,6 | 10 | 11,5±3,4 |
| А | κ, (n=5) | 5 | 5,7±2,5&&& | 4 | 4,6±2,3&&& | 2 | 2,3±1,6 |
| λ, (n=12) | 9 | 10,3±3,3 | 7 | 8,0±2,9 | 5 | 5,7±2,5 |
| Редкие варианты, (n=14) | | 12 | 13,8±3,7 | 4 | 4,6±2,3\* | 1 | 1,1±1,1\*\* |
| Всего (n=87) | | 82 | 94,3±2,5 | 49 | 56,3±5,3\*\*\* | 22 | 25,3±4,7\*\*\*^^^ |

Примечание: \*- достоверно по сравнению с показателями до 12 мес. (\*-P<0,05; \*\*-P<0,01; \*\*\*-P<0,001); ^ - достоверно по сравнению с показателями до 36 мес. (^-P<0,05; ^^-P<0,01; ^^^-P<0,001); &- достоверно по сравнению с показателями G (&-P<0,05; &&-P<0,01; &&&-P<0,001).

Анализ БРВ в зависимости от иммунохимического варианта ММ показал, что при IgGκ (n=40) БРВ до 12 месяцев зарегистрирована у 40 больных (46,0±5,4%; р>0,05), до 36 месяцев - у 23 (26,4±4,8%; р<0,05) и до 60 месяцев и более - у 4 (4,6±2,3%; р<0,001 и р<0,001); при IgGλ БРВ до 12 месяцев зарегистрирована у 16 больных (18,4±4,2%; р>0,05), до 36 месяцев - у 11 (12,6±3,6; р>0,05) и до 60 месяцев и более - у 10 (11,5±3,4%; р>0,05); при IgАκ (n=5) БРВ до 12 месяцев зарегистрирована у 5 больных (5,7±2,5; р<0,001), до 36 месяцев - у 4 (4,6±2,3; р<0,001), а БРВ до 60 месяцев и более – у 2 (2,3±1,6%; р>0,05); при IgAλ (n=12) БРВ до 12 месяцев зарегистрирована у 9 больных (10,3±3,3; р>0,05), БРВ до 36 месяцев у 7 (8,0±2,9;р>0,05),а также до 60 месяцев и более у 5 (5,7±2,5;р>0,05); при редких вариантах (n=14) БРВ до 12 месяцев зарегистрирована у 12 больных (13,8±3,7; р>0,05), до 36 месяцев - у 4 (4,6±2,3; р<0,05), а БРВ до 60 месяцев и более у 1 (1,1±1,1; р<0,01)(рис. 4.3.4.).

**Рис.4.3.4. ОВ у больных ММ «А» подгруппы в зависимости от иммунохимического варианта.**

Вышеприведенные данные показывают, что БРВ среди больных «А» подгруппы до 12 месяцев зарегистрирована при IgGκ (n=40) у 32 (80,0%), при варианте IgGλ из 16 у 16 (100,0%), при IgАκ (n=5) у 5 (100,0%), при IgAλ из 12 у 9(75,0%), при редких формах из 14 у 12 (85,7%) больных; до 36 месяцев при варианте при IgGκ из 40 у 23 (57,5%), при варианте IgGλ из 16 у 11 (12,6%), при IgАκ из 5 у 5 (100,0%) и IgAλ из 12 у 9 (75,0%), при редких формах из 14 у 12 (85,7%) больных; до 60 и более при варианте IgGκиз 40 у 4 (10,0%), при варианте IgGλ из 16 у 10 (62,5%), при IgАκиз 5 у 2 (40,0%),IgAλиз 12 у 5 (41,7%) и редких формах из 14 у 1 (7,1%) больных.

В «Б» подгруппе больных ММ получавшие ПХТ по протоколу VCD (4 курса) + аутоТГСК (n=20) ОВ до 12 месяцев зарегистрирована среди всех 20 больных, что составило 100% (р>0,05), до 36 месяцев - у 16 (80,0±9,2%; р<0,05) и до 60 месяцев и более –у 14 (70,0±10,5%; р<0,05)(табл.4.3.4.).

**Таблица 4.3.4.**

**Анализ ОВ среди пациентов ММ получивших ПХТ по схеме VCD + аутоТГСК, (M±m)**

|  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Вариант Ig | | Выживаемость больных ММ | | | | | |
| ОВ | | | | | |
| До 12 мес | | До 36 мес | | До 60 мес | |
| абс. | % | абс. | % | абс. | % |
| G | κ, (n=7) | 7 | 35,0±10,9 | 6 | 30,0±10,5 | 4 | 20,0±9,2 |
| λ, (n=8) | 8 | 40,0±11,2 | 6 | 30,0±10,5 | 6 | 30,0±10,5 |
| А | κ, (n=1) | 1 | 5,0±5,0& | - | - | - | - |
| λ, (n=2) | 2 | 10,0±6,9& | 2 | 10,0±6,9 | 2 | 10,0±6,9 |
| Редкие варианты (n=2) | | 2 | 10,0±6,9 | 2 | 10,0±6,9 | 2 | 10,0±6,9 |
| Всего (n=20) | | 20 | 100 | 16 | 80,0±9,2\* | 14 | 70,0±10,5\* |

Примечание: \*- достоверно по сравнению с показателями до 12 мес. (\*-P<0,05; \*\*-P<0,01; \*\*\*-P<0,001); ^ - достоверно по сравнению с показателями до 36 мес. (^-P<0,05; ^^-P<0,01; ^^^-P<0,001); &- достоверно по сравнению с показателями G (&-P<0,05; &&-P<0,01; &&&-P<0,001).

Анализ ОВ в зависимости от иммунохимического варианта ММ составила следующие значения: при IgGκ (n=7)ОВ до 12 месяцев зарегистрирована у 7 больных (35,0±10,9%; р>0,05), до 36 месяцев - у 6 (30,0±10,5%; р>0,05) и до 60 месяцев и более - у 4 (20,0±9,2%; р>0,05); при IgGλ(n=8)ОВ до 12 месяцев зарегистрирована у 8 больных (40,0±11,2%; (р>0,05)), до 36 месяцев - у 6 (30,0±10,5; р>0,05) и до 60 месяцев и более - у 6 (30,0±10,5%; р>0,05); при IgАκ (n=1) ОВ до 12 месяцев зарегистрирована у 1 больного (5,0±5,0; р<0,05), ОВ до 36 месяцев, а также до 60 месяцев и более – не зарегистрировано ни у одного больного; при IgAλ (n=2) ОВ до 12 месяцев зарегистрирована у 2 больных (10,0±6,9; р<0,05), ОВ до 36 месяцев – у 2 (10,0±6,9%; р>0,05), ОВ до 60 месяцев и более – у 2 (10,0±6,9; р>0,05); при редких вариантах (n=2) ОВ до 12 месяцев зарегистрирована у 2 больных (10,0±6,9; р>0,05), до 36 месяцев - у 2 больных (10,0±6,9; р>0,05), а ОВ до 60 месяцев и более – 2 больных (10,0±6,9; р>0,05) (рис. 4.3.5.).

**Рис.4.3.5. БРВ у больных ММ «Б» подгруппы в зависимости от иммунохимического варианта.**

Вышеприведенные данные показывают, что ОВ среди больных «Б» подгруппы до 12 месяцев при всех изученных вариантах составляла 100,0% больных; до 36 месяцев при варианте IgGκиз 7 у 6 (85,7%), при варианте IgGλ из 8 у 6 (75,5%), при IgАκиз 1 больного ОВ не регистрировалась, при IgAλиз 2 у 2 (100,0%), при редких формах из 2 у 2 (100,0%); до 60 и более при варианте IgGκ из 7 у 4 (57,1%), при варианте IgGλиз 8 у 6 (75,0%), при IgАκиз 1 больного ОВ не регистрировалась, при IgAλиз 2 у 2 (100,0%), при редких формах из 2 у 2 больных (100,0%).

Сравнительная оценка ОВ среди больных «А» и «Б» подгрупп показала, что ОВ до 12 месяцев, до 36 месяцев, а также до 60 и более месяцев в «Б» подгруппе по отношению к «А» подгруппе превышала в 1,06; в 1,42 и 2,8 раз (рис. 4.3.6.).

А Б

**Рис. 4.3.6. Сравнительная оценка ОВ больных ММ в «А» подгруппе (А) и «Б» подгруппе (Б).**

Таким образом, полученные результаты свидетельствуют о том, что процент больных ММ с БРВ и ОВ в подгруппе “Б” превышает таковые в подгруппе “А” . Это, в свою очередь, является доказательством более высокой эффективности применения аутоТГСК, что выражаетсяв повышении качества жизни и продления как БРВ, так и ОВ больных ММ в подгруппе “Б”.

**Заключение**

Обобщая вышеприведенные данные можно заключить, что проведенное лечение в обеих подгруппах свидетельствует об улучшении как клинического, так и лабораторного статуса больных ММ. Однако динамика изученных клинических и лабораторных параметров после лечения в «Б» подгруппе отличалась наибольшим восстановлением в сравнении с «А» подгруппой, что выражалось клинически в исчезновении характерной симптоматики ММ, лабораторно большего прироста гемоглобина, эритроцитов и тромбоцитов, снижение СОЭ, а также уровня плазмоцитов, наибольшее снижение уровня общего белка, микроглобулинов, мочевины и креатинина в крови, уровня белка в моче. Все это непосредственноубедительно доказывает большую эффективность применения аутоТГСК.

**ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

Множественная миелома (ММ) - злокачественное лимфопролиферативное заболевание, характеризующееся инфильтрацией костного мозга плазматическими клетками, синтезом патологического белка, поражениями костей и почек [4, с. 404-423]. Ежегодное увеличение новых случаев ММ свидетельствует о постоянном росте заболевания [108, с. 410-412], которое до настоящего времени является неизлечимым. Наряду с этим, рецидивы заболевания и различные осложнения (инфекционные осложнения, костные переломы, почечная недостаточность) приводят к утяжелению его течения еще более усугубляя качество жизни больных ММ [7, с. 140, 17, с. 32-35; 18, с. 30-32; 22, с. С. 25-33; 23, с. С. 56-58; 73, с. 593-599].

Несмотря на длительный период изучения и большое количество проведенных многоцентровых исследований, механизмы формирования и прогнозирования ММ до сегодняшнего дня остаются малоизученными [1, с. 404-407; 4, с. 404-423]. ММ, как и многие другие заболевания, по своей природе являются патологией с неясной этиологией, в его патогенезе участвует многообразие экзогенных и эндогенных взаимообуславливающих факторов [77, с. 230-269; 100, с. 69-82].

Внедрение современных методов исследования позволило повысить уровень диагностики ММ, за счет определения иммунохимических вариантов заболевания, которые отличаются особенностями клинического течения и исхода патологического процесса.

За последние время в лечении ММ достигнуты успехи, за счет применения высокодозной ПХТ, что позволяет улучшить качество жизни больных за счет увеличения без рецидивной и общей выживаемости больных ММ [40, с. С. 712-718; 57, с. 1101-1104; 62, с. С. 1296-1299; 76, с. 392-399; 80, с. 5325-5336; 90, с. 2033-2041]. Однако агрессивная и длительная цитостатическая терапия увеличивает риск осложнений (токсическое поражение сердечно - сосудистой системы, печени, почек), а также даже при достижении максимальной эффективности проведенной ПХТ в организме больного сохраняется опухолевый клон, который вновь приводит к возврату заболевания [45, с. 1280-1286; 87, с. 282-285; 91, с. 217-223]. В связи с этим поиск новых, наиболее эффективных методов лечения привел к внедрению в практику лечения больных ММ трансплантации костного мозга, в частности аутологичной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (аутоТГСК). По данным многоцентровых исследований применение аутоТГСК количество полных ремиссий, а также показатель без рецидивной и общей вы­живаемости больных значительно возрастают [58, с. 1127-1734; 61, с. 207-238; 93, с. 732-41; 95, с. 1449-1455].

Таким образом, для увеличения продолжительности качественной жизни больных ММ необходимо проведение высокотехнологичных современных методы диагностики и лечения, что является приоритетным направлением во всем мире.

Объектом для наших исследований явились больные ММ (n=124) (основная группа) в возрасте от 28 до 80 лет (медиана возраста 55,3 ± 2,3 лет), находившихся на диспансерном наблюдении и лечении в клинике научно-исследовательского института Гематологии и переливания крови МЗ РУз (срок наблюдения составил в среднем 45,5±2,9 месяца), а также больные ММ находившиеся в стадии ремиссии (n=80), сопоставимые по полу и возрасту с таковыми основной группы составили контрольную группу.

Целью исследования явилось: усовершенствовать диагностику и лечение множественной миеломы на основе применения высокотехнологичных методов, определить критерии прогноза течения и эффективность проводимой терапии заболевания.

В ходе исследования из общего числа обследованных больных ММ наибольший процент составили больные женского пола (53,2%), при этом соотношение мужчин и женщин имело значение 1:1,14, тогда как по данным литературы заболевание чаще регистрируется среди мужчин [31, с. 25-35]. Данное расхождение соотношения в нашем исследовании возможно связано с методом случайной выборки больных ММ.

Вариация возраста больных составила от 28 до 80 лет (медиана 55,3 ± 2,3 лет). В соответствие с половым различием средний возраст мужчин составил 52,7± 3,5 лет, у женщин – 54,9 ± 3,03 лет. Таким образом, среди изученных параметров выявлено, что ММ заболевают лица всех возрастных групп взрослого населения с преобладанием лиц женского пола в возрасте после 50 лет.

На этапе верификации диагноза у больных ММ в соответствие со стадийной классификацией G.M. Durie и S.E. Salmon (1975) определялась стадия заболевания. Анализируя результаты определения стадии ММ выявлено, что количество больных со II стадией составило – 16,8%, среди которых со II«А» - 9,8% и со II «В» - 7,3%, тогда как общее количество больных ММ с III стадией составило - 83,2%, из них с III «А» - 41,1% и III «В» - 42,1%. Из этого очевидно, что количество больных ММ с IIIстадией заболевания превышало в 4,9 раз таковое со II стадией, что свидетельствует об обращении большего процента больных в тяжелом состоянии.

Применение высокотехнологичных методов в диагностике больных ММ, а именно определение иммунохимического варианта заболевания, посредством проведения типирования на иммуноглобулины позволило определить среди обследованных больных у 45,2% вариант IgG κ, у 21,0% - IgG λ, у 6,5% - IgA κ, у 11,3% -IgА λ, а также у 16,0% - редкие варианты: сочетание IgGκ + IgAλ (5,6%), IgGλ+IgМκ (0,8%) иGλ+Mκ (0,8%), сочетание Gκ+Aλ+ свободной легкой цепи 2 λ (0,8%), IgGκ и свободной легкой цепи λ (1,6%) - IgАκ и свободной легкой цепи λ (0,8%), варианты со свободными легкими цепями λ (4,8%) и κ (0,8%). Таким образом, встречаемость ММ IgGκ превышала таковую среди других вариантов, в соотношении с IgGλ - 2,2:1, IgAκ - 7:1, IgAλ - 4:1 и с редкими вариантами - 2,8:1.

По литературным данным частота встречаемости G- и А - миеломы составляют 55-65% и 20-25%, соответственно [7, с.140]. Тогда как по нашим данным встречаемость G - миеломы составила 66,1%, а А - миеломы -17,7%. Из этих данных очевидно, что встречаемость А-миеломы в Узбекистане в 1,13 раз меньше в сравнение с таковой приведенной в литературе.

Клинические проявления у обследованных больных ММ характеризовались в 100,0% случаев наличием болей в костях (оссалгии), в 81,5% случаев - патологических переломов костей скелета (чаще при IgAλ - 92,9% и IgAκ - 87,5%), в 33,1% случаев -инфекционных осложнений (чаще при IgGλ, IgAκ и IgAλ - 50,0%, а реже всего при IgGκ -21,4%), в 46,7% случаев - хронической почечной недостаточностью (чаще при IgGκ – 51,8% и IgAλ - 50,0%) и в 12,1% случаев - экстрамедулярными проявлениями плазмоцитомы (чаще при IgGκ -19,6% и IgGλ -15,4%, и не выявлялись при IgАκ и IgАλ). У больных ММ также отмечался и анемический синдром различной степени тяжести. Следует отметить тяжелая степень анемии чаще наблюдалась у больных ММ с иммунохимическим вариантом IgGλ (50,0%), IgАλ (42,9%) и редких типах иммуноглобулина (40,0%). Данный факт свидетельствует, что иммунохимический вариант с наличием легкой цепи «λ» и редких типов иммуноглобулина имеют наиболее тяжелое течение в сравнении с вариантами с наличием «κ». Наличие у больных ХПН и анемии, а также очагов экстрамедулярного поражения является критерием тяжелого течения и плохого прогноза ММ в плане клинического течения, ответа на проводимую терапию, безрецидивной (БР) и общей выживаемости больных (ОВБ).

Изучение общего клинического анализ крови и состояния костного мозга имеют весомое значение в диагностике ММ. Проведение этих методов исследования позволяют выявить наличие ММ, определить стадию и прогноз течения заболевавния. Среди всех (n=124) всех обследованных больных у 90,2% пациентов на момент первичного установления диагноза отмечалось снижение уровня гемоглобина (Hb) и эритроцитов. Анализируя данные значений Hb и эритроцитов в зависимости от иммунохимического варианта ММ выявлено наибольшее снижение этих показателей среди больных с наличием легкой «λ» цепью, в сравнении с наличием легкой цепи «κ» в 1,1 и 1,2 раза, соответственно (р>0,05). Такая же тенденция отмечалась и в отношении количества тромбоцитов, уровень которых у больных с легкой цепью «κ» в среднем в 1,2 раза превышал в отношении к таковым с легкой цепью «λ».

Средний уровень лейкоцитов не отличался от показателей в норме. Однако необходимо отметить, что у 32,3% больных отмечалась лейкопения с уровнем лейкоцитов менее 4,0 Х 109/л, нейтропения менее 1,0 Х 109/л – у 2,4%.

Как результат повышения патологического белка у больных ММ выявлено повышение СОЭ среди всех больных (n=124) ММ, при этом наиболее высокие значения выявлены А - миеломе, превышавшие таковые при G – миеломе и редких вариантах в 1,22 и 1,63 раза.

Результаты морфологического изучения мазка костного мозга у больных характеризовались повышением уровня плазмоцитов наиболее выраженным при IgAλ (53,4±7,9%), что превысило количество плазмоцитов у больных с IgGκ в 1,4; с IgGλ в 1,5; с IgАκ – почти в 1,5; с редкими вариантами в 1,6 раз.

Таким образом, по уровню показателей периферической крови и содержания плазмоцитов в костном мозге можно судить о более агрессивном течении и неблагоприятном прогнозе варианта A – миеломы, в частности с наличием легкой цепи «λ».

Изучая биохимические показатели крови на момент первичной постановки диагноза, мы получили результаты, характеризующиеся наличием повышенного количества общего белка, γ – и β2 – микроглобулинов, уровня креатинина и мочевины. Самый высокий уровень общего белка в крови выявлен при варианте IgАκ (116,7±8,9 г/л), который превышал таковой при варианте IgG κ в 1,12; IgGλ в 1,1; IgA λ в 1,3 и при редких вариантах в 1,35 раз.

Уровень γ- микроглобулина у больных с А-миеломой превысил уровень при G - миеломе и редких вариантах в 1,35 и 1,6 раза соответственно, тогда как количество β2- микроглобулина имело самые высокие значения при редких вариантах ММ (19,3±3,5%), а наименьшие А- миеломе (11,8±3,9 %).

Практически у всех обследованных больных ММ в крови выявлен повышенный уровень креатинина, наибольшее его повышение зарегистрировано у больных редкими типами Ig (164,6±41,3; р<0,05) и IgGλ (148,7+35,0; р<0,05), а нименьшее значение определялось при IgG κ (98,6+4,8; р<0,001). Оценка уровня мочевины в зависимости от иммунохимического варианта ММ показало наибольшее его повышение у больных IgGλ (12,6±1,6; р<0,001), который превышал таковой показатель при IgGκ в 1,4, при IgАκ в 1,3, при IgАλ в 1,2 и при редких вариантах Ig 1,3 раза.

Обобщая выявленные изменения со стороны уровня показателей креатинина и мочевины, следует отметить, что основной причиной их повышения является миеломная нефропатия у больных ММ, которая формируется как следствие результата отложения патологического белка в канальцах нефрона почек. В свою очередь у больных развивается почечная недостаточность, что оказывает влияние, на их общую выживаемость непосредственно приводя к ее снижению [7, с.140].

Проведение биохимического анализа мочи позволило выявить форму ММ с белком Бенс-Джонса у 24 (19,4%) больных, которая является неблагоприятной формой заболевания как в плане течения, прогноза и лечения больных.

Анализ исследования мочи показал наличие протеинурии практически при всех иммунохимических вариантах ММ. Наиболее выраженная протеинурия зарегистрирована у больных с вариантом IgAκ(1,2±0,46), IgAλ (1,1±0,39) и редких вариантах (1,8±0,35).

Обобщая вышеприведенные данные мы определили, что неблагоприятными факторами прогноза является возраст больных ≥ 60 лет, IgA иммунохимический вариант ММ, наличие легкой цепи «λ», уровень гемоглобина менее 100 г/л, в костном мозге более 5% плазматических клеток, количество общего белка ≥100 г/л, γ и β2 микроглобулинов ≥6 мг/л (p<0,05), креатинина в сыворотке крови ≥177 мкмоль/л (p<0,001).

С целью оценки эффективности лечения проводилось динамическое наблюдение за больными с проведением всех методов исследования.

Через 1 месяц после проведенной терапии клиническое оследование больных в обеих подгруппах показало значительное снижение процента и интенсивности оссалгии, инфекционных осложнений и экстрамедулярных проявлений. Новых патологических переломов среди больных не наблюдалось. Вместе с тем отмечалось улучшение почечной функции у больных ММ.

В “А” подгруппе оссалгия наблюдалась у 36,7% больных (при варианте IgGκ у 6,9%; IgGλ –10,3%; IgAκ - 1,2%; IgAλ -9,2% и редких типах у 9,2%. Инфекционные осложнения наблюдались у 8,0% больных ММ в виде бронхита и пневмонии, выраженное нарушение почечной функции (ХПН) среди больных сохранялось у 21,8%. Экстрамедулярные проявления ММ значительно снизились почти в 2 раза в сравнение с проявлениями до лечения, и сохранялись лишь у 6,9% в виде поражения мягких тканей лица, волосистой части головы (у пациентов с вариантом ММ IgGκ (2,3%) и IgGλ (4,6%).

Клинический анализ в «Б» подгруппе в первые дни посттрансплантационного периода показал развитие ангины и обострение хронического бронхита у 5,0% больного, развитие тромбофлебита у 5,0% больного, бронхопневмония у 10,0% больных. Описанные инфекционные осложнения через 1 месяц после проведения аутоТГСК не наблюдались.

Положительная динамика наблюдалась также и в отношении выраженности и частоты анемического синдрома. Так в “А” подгруппе тяжелая степень анемического синдрома регистрировалась у 13,7%, средняя у 21,8% и легкая степень у 42,5% больных. В подгруппе «Б» тяжелая степень анемического синдрома не регистрировалась, средняя степень отмечена у 5 25% и легкая у 55%.

Изучение уровня тромбоцитов после лечения при различных иммунохимических вариантах ММ позволило отметить положительную динамику этого показателя по отношению к значениям до лечения. Сравнительная оченка уровня тромбоцитов в зависимости от метода после лечения в “А” и “Б” подгруппах не выявила значительной разницы.

Со стороны количества лейкоцитов средние значения сохранялись в пределах нормальных параметров как до лечения, так и после лечения.

Сравнительный анализ результатов уровня СОЭ у больных ММ в динамике определил довольно положительную тенденцию к ее снижению после лечения по отношению к исходным данным зарегистрированных до лечения. Снижение уровня СОЭ у больных после лечения в обеих подгруппах прежде всего связано со снижением опухолевого клона и снижением им продукции патологического белка, в свою очередь эти данные подчеркивают эффективность проведенного лечения.

Уровень плазматических клеток в костном мозге после лечения существенно снижался в обеих групп, однако наибольший эффект наблюдался в “Б” подгруппе.

Анализ результатов биохимических показателей крови после лечения показал положительные динамические изменения по сравнению с результатами этих показателей до лечения. В обеих подгруппах «А» и «Б» эти сдвиги характеризовались снижением уровня общего белка, γ – и β2 – микроглобулинов, уровня креатинина, и мочевины.

В «А» и «Б» подгруппах больных уровень общего белка после лечения снизился до нормальных значений. Сравнивая значения этого показателя после лечения в обеих изученных подгруппах выявлено, что между уровнем общего белка в “А” и “Б” подгруппах имеются отличия. Так разница в его снижении в подгруппе “Б” по отношению к “А” подгруппе при варианте IgGκ составила 1,02 ( р<0,01), при IgАκ – в 1,2 (р>0,05), при IgАλ - 1,03 (р>0,05), при редких вариантах - 1,0 (р<0,05).

Анализ результатов изучения уровней γ – и β2-микроглобулинов в сыворотке крови больных после лечения показал их снижение в обеих подгруппах, однако в «А» подгруппе их значения все же находились выше нормы.

Подобные результаты отмечены и в отношении уровня мочевины: в «А» подгруппе уровень мочевины при вариантах IgАκ, IgAλ и редких вариантах после лечения остается повышенным, что свидетельствует о неполном ответе на проведенную терапию.

Анализ уровня креатинина позволил отметить положительную динамику после лечения практически у всех больных в исследуемых подгруппах, характеризующуюся снижением его уровня. Несмотря на снижение креатинина у всех больных, все же в «А» подгруппе IgGλ, IgAλ и редких вариантах его значения превышали норму в 1,2; 1,04 и 1,18 раза. Эти данные являются неблагоприятным критерием оценки эффективности лечения.

Результаты биохимического анализа мочи у больных ММ в подгруппе «А» и «Б» также показали различия значений между подгруппами. В частности, в «А» подгруппе после лечения белок Бенс-Джонса выявлялся у 9,2% больных, тогда как в «Б» подгруппе после проведенной терапии белок Бенс-Джонса не выявлялся.

Наряду с изучением наличия белка Бенс-Джонса, мы определяли у всех больных после лечения наличие протеинурии, что позволило выявить ее только у среди больных «А» подгруппы.

Таким образом, анализ результатов биохимических исследований крови и мочи после лечения в обеих подгруппах больных ММ, показал, что наибольшее снижение уровня общего белка, микроглобулинов, мочевины и креатинина в крови, уровня белка в моче констатинровано у пациентов “Б” подгруппы с применением аутоТГСК.

Статистический анализ позволил выявить наличие корреляционной зависимости между прогностическими факторами риска: в сыворотке крови между количеством общего белка и микроглобулинов с уровнем мочевины, креатинина, в периферической крови с уровнем гемоглобина, эритроцитов, тромбоцитов, СОЭ, в костном мозге с количеством плазматических клеток, в моче с количеством общего белка и белка Бенс-Джонса.

Одной из задач нашего исследования явилась оценка ответа у больных ММ на проведенную терапию в подгруппах “А” и “Б”.

Важным этапом нашей работы явился анализ выживаемости больных ММ в подгруппах “А” и “Б” в зависимости от проведенной терапии с учетом иммунохимического варианта ММ.

При медиане наблюдения 60 месяцев (диапазон 1–96 месяцев) без рецидивная (БРВ) и общая (ОВ) выживаемость больных ММ в зависимости от проведенного лечения имела существенные различия.

В «А» подгруппе больных ММ получавшие только ПХТ по протоколу VCD (4 курса) ( n=87) БРВ до 12 месяцев зарегистрирована у 63 больных, что составило в среднем 72,4±4,8% (р>0,05), до 36 месяцев - у 15 (17,2±4,1%; р<0,01) и до 60 месяцев и более – у 4 (4,6±2,3%; р<0,01и р<0,05) больных.

Сравнительная оценка БРВ среди больных «А» и «Б» подгрупп показала, что в среднем БРВ до 12 месяцев, до 36 месяцев, а также до 60 и более месяцев в «Б» подгруппе по отношению к «А» подгруппе превысила в 1,38; в 4,7 и 7,6 раз соответственно. В зависимости от иммунохимического варианта БРВ в подгруппе «Б» превысила таковую в подгруппе «А» до 12 месяцев: при IgGκ в 1,25, при варианте IgGλ в 1,5, при IgАκ в 1,25, при IgAλ в 2,0, при редких формах в 1,4 раза; до 36 месяцев: при IgGκ в 2,3, при варианте IgGλ в 2,04, при IgAλ в 2, при редких формах в 4,7 раза; до 60 месяцев и более: при IgGκ в 1,7, при варианте IgGλ в 7,0 раз.

Сравнительная оценка ОВ среди больных «А» и «Б» подгрупп показала, что ОВ до 12 месяцев, до 36 месяцев, а также до 60 и более месяцев в «Б» подгруппе по отношению к «А» подгруппе превышала в 1,06; в 1,42 и 2,8 раз соответственно.

Таким образом, полученные результаты свидетельствуют о том, что процент больных ММ с БРВ и ОВ в подгруппе “Б” превышает таковые в подгруппе “А”. Это, в свою очередь, является доказательством более высокой эффективности применения аутоТГСК, что выражается в повышении качества жизни и продления как БРВ, так и их ОВ больных ММ в подгруппе “Б”.

На основании выше изложенного можно заключить, что ММ это заболевание с полиморфным клиническим проявлением, неблагоприятными факторами прогноза, которыми являются возраст больных ≥ 60 лет (p<0,001), IgA иммунохимический вариант ММ (p<0,001), наличие легкой цепи «λ», уровень гемоглобина менее 100 г/л (p<0,05), количество общего белка ≥100 г/л, γ и β2 микроглобулинов ≥ 19% и 10% (p<0,05), креатинина в сыворотке крови ≥177 мкмоль/л (p<0,001). Оценка ответа на проведенную терапию, а также длительность БРВ и ОВ больных являются важными критериями определения эффективности метода лечения. В связи с чем применение высокотехнологичных методов в диагностике (иммунохимические методы определения варианта заболевания) и лечении (аутоТГСК) ММ являются оправданными и перспективными.

**ВЫВОДЫ:**

1. У больных множественная миелома в Узбекистане при первичной постановке диагноза чаще регистрируется G - миелома (66,1%), а реже А - миелома (17,7%). А – миелома отличается более выраженными клинико-лабораторными нарушениями и агрессивностью течения.
2. Факторами определяющими неблагоприятный прогноз множественной миеломы являются: возраст больных ≥ 60 лет, IgA иммунохимический вариант множественная миелома, наличие легкой цепи «λ», уровень гемоглобина менее 100 г/л, количество общего белка ≥100 г/л, γ и β2 микроглобулинов ≥19% и 10%, креатинина в сыворотке крови ≥177 мкмоль/л.

3.  Применение при множественной миеломы высокотехнологичных методов лечения (аутотрансплантация гемопоэтических стволовых клеток) способствует повышению его эффективности по сравнению с проведением только стандартной полихимиотерапии, что подтверждается увеличением пятилетней общей выживаемости больных множественной миеломой в 3,6 раз (p<0,001).

4. При лечении множественной миеломы с применением высокотехнологичных методов лечения (аутотрансплантация гемопоэтических стволовых клеток) по сравнению с проведением только полихимиотерапии выявлено что, 5 - летняя без рецидивная и общая выживаемость превысила в 7,6 (35,5% против 4,6%) и 2,8 (70,0% против 25,3%) раз, соответственно. Следовательно, аутотрансплантация гемопоэтических стволовых клеток является перспективным методом лечения множественной миеломы.

**ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ**

1. Применение высокотехнологичных методов повышает качество диагностики, а также предоставляет возможность оценки прогнозирования течения и лечения множественной миеломы путем определения иммунохимического варианта заболевания.
2. Проведение аутотрансплантации гемопоэтических стволовых клеток у больных множественной миеломы способствует повышению качества их жизни, путем увеличения без рецидивной и общей выживаемости.
3. Больным множественной миеломой в возрасте <60 лет, при отсутствии угрожающих жизни сопутствующих патологий, после проведения четырех курсов стандартной полихимиотерапии с достижением ремиссии (частичной, полной) с целью консолидации рекомендовано проведение аутотрансплантация гемопоэтических стволовых клеток.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Агилова Ю.Н., Смирнова О.В., Манчук В.Т. Роль цитокинов в прогрессировании миеломной болезни // // Врач-аспирант. 2014. Т. 62, № 1.3. -С. 404-407.
2. Бабкина И.В., Кузнецов И.Н., Руссо Е.Ю., Лякина Л.Т., Дегтярь В.Г. Цитокины в сыворотке крови больных первичными опухолями костей / // Технологии живых систем. -2013. Т. 10, № 3. -С. 21-35.
3. Баратова Д.А., Баратова М.А.Иммуногенетические HLA – маркеры I и II классов у больных с множественной миеломой // // Современные проблемы науки и образования. -2014, № 3. -С. 530.
4. Бессмельцев С.С., Харченко М.Ф. Значение протеогликанов в патогенезе множественной миеломы (обзор литературы) // Гематология. 2010. Т. 11. C. 404–423.
5. Бочарова, О.А. Адгезионная концепция в биологии злокачественного роста / О.А. Бочарова // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. -2014, № 2. -С. 87-93.
6. Варшавский В.А., Бирюкова Л.С., Рехтина И.Г. и др. Обратимость тяжелой почечной недостаточности при миеломной болезни // Нефрология и диализа. -2009. -№ 3. –С. 257–262.
7. Войцеховский В.В., Ландышев Ю.С., Григоренко А.А., Целуйко С.С. Гоборов Н.Д. Множественная миелома. Современные принципы диагностики и лечения. /Монография, Благовещенск. 2012. – 140 с.
8. Вотякова О. М., Любимова Н. В., Турко Т. А., Якимович О. Ю., Когарко И. Н. Клиническое значение исследования свободных легких цепей иммуноглобулинов при множественной миеломе //Вестник РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН, т. 21, №4, 2010. С.16-22.
9. Гаврилина Н.С., Ильченко Л.Ю., Осканова Р.С., Фёдоров И.Г., Сторожаков Г.И. Описание случаев множественной миеломы у больных многопрофильного стационара. //Архивъ внутренней медицины, № 1(21), 2015. С. 12-18
10. Давыдов М.И., Аксель Е.М. Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ в 2009 г. Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН 2011;22(3, Прил. 1):1—170.
11. Дарская Е. И., Алексеев С. М., Рудницкая Ю. В., Бабенко Е. В., Эстрина М. А., Афанасьев Б. В.Роль трансплантации аутологичных стволовых гемопоэтических клеток в терапии пациентов, страдающих множественной миеломой. Обзор литературы и результаты работы одного центра. // Клиническая онкогематология, Том 3. № 1, 2010. С.14-20.
12. Искров И. А. Современные подходы в лечении больных множественной миеломой (обзор литературы). // Проблемы здоровья и экологии. С. 7-11
13. Круглова, Ю.Д. Трудности диагностики множественной миеломы / Ю.Д. Круглова // Бюллетень медицинских интернет-конференций. -2013. Т. 3, № 3. -С. 764.
14. Лучинин А.С. и соавт. Множественной миеломы по данным анализа популяционного регистра Кировской области. //Онкогематология, 2017, том 12, выпуск 3, С.50-56.
15. Митина, Т.А. Оценка остаточной опухоли у больных с множественной миеломой на основании анализа свободных легких цепей иммуноглобулинов сыворотки крови / Т.А. Митина, А.К. Голенков, А.Ю. Барышников, А.В. Караулов, Е.В. Трифонова, Ю.Б. Черных, Е.В. Катаева, Т.Д. Луцкая, Л.Л. Высоцкая, Г.А. Дудина, С.Г. Захаров, А.М. Фомин, Н.В. Любимова, И.Н. Когарко // Альманах клинической медицины. -2013, № 29. С. 33-36.
16. Морозова Т.Г., Литвинова И.А., Денисова Т.П. Миеломная болезнь: зависимость сроков наступления ремиссии от иммунохимического варианта заболевания // Вестник Смоленской государственной медицинской академии. -2011, № 2. -С. 25-26.
17. Муркамилов И.Т., Калиев Р.Р. Случай множественной миеломы, выявленной в стадии терминальной почечной недостаточности // Трудный пациент.-2012. Т. 10, №12. -С. 32-35.
18. Назарова М.В., Бейн Б.Н., КонопаткинМ.А.Патологический перелом позвоночника в дебюте миеломной болезни// Вятский медицинский вестник. -2012, № 4. -С. 30-32.
19. Павлова, А.А. Цитокины и их роль в патогенезе множественной миеломы // А.А. Павлова, И.Е. Павлова, С.С. Бессмельцев // Medline.ru. -2013. Т. 14, № -2. -С. 313-335.
20. Русанова Е.Б. Биологические особенности трансформации плазматических клеток и лабораторная диагностика множественной миеломы. //Диссертация на соиск. степени кандидата биологических наук, С.-Петербург, 2009, С 120.
21. Рыжко В.В., Клодзинский А.А., Варламова Е.Ю., Сатаева М.С., Капланская И.Б., Накастоев И.М., Параскевова О.В. «Несекретирующая» множественная миелома (обзор литературы и собственные наблюдения) /// Клиническая онкогематология. Фундаментальные исследования и клиническая практика. -2010. Т. 3, № 3. -С. 270-277.
22. Салогуб Г.Н., Степанова Н.В., Подгаецкая О.Ю. Поражение почек при множественной миеломе// Гематология и трансфузиология. -2010. Т. 55, № 3. -С. 25-33.
23. Скворцов В.В., Лешина О.А. Миеломная болезнь случай из практики / // Медицинский алфавит. -2012. -Т. 4, №24. -С. 56-58.
24. Скворцова Н.В., Мельникова Т.В., Мельниченко Е.В., Мишенин А.В. Эффективность таргентной терапии множественной миеломы с использованием ингибиторов протеасом / //Бюллетень Сибирского отделения Российской академии медицинских наук. -2011. Т. 31, -№ 2. -С. 94-100.
25. Соколовский А.В., Вотякова О.М., Николаев А.П., Мусаев Э.Р. Сравнение и достоверность прогностических систем у пациентов с поражением позвоночника множественной миеломой и плазмоцитомой // Саркомы костей, мягких тканей и опухоли кожи. -2013.-№1. -С. 11-14.
26. Човдхури П.Р. Инновационные методы диагностики множественной миеломы / П.Р. Човдхури, М.И. Крючков, Е.А. Зинина, С.П. Морозов, Б.М. Бродецкий // Терапевтический архив. -2011. Т. 83, № 4. -С. 1417.
27. Чубукина Ж.В., Бубнова Л.Н., Бессмельцев С.С., Глазанова Г.В., Розанова О.Е., Павлова И.Е. Неспецифические факторы защиты и гуморальный иммунитет у больных множественной миеломой // Медицина экстремальных ситуаций. -2012, № 2. -С. 93-98.
28. Эффективность леналидомида, бортезомиба и преднизолона при лечении пациентов с рецидивирующей и рефрактерной множественной миеломой / Т.А. Митина [и др.] // Онкогематология. – 2015. – № 4(10). – С. 8-6.
29. Adam Z., Krejci M., Tichy M. et al. The treatment of general failure in multiple myeloma // Vnitr. Lek. 2009. V. 55. P. 570–82.
30. Attal М. et al. Lenalidomide, Bortezomib, and Dexamethasone with Transplantation for Myeloma// N Engl J Med. – 2017. – Vol. 376. №14. – P. 1311-1320.
31. Becker N. Epidemiology of multiple myeloma. Recent Results Cancer Res 2011;183:25-35. DOI: 10.1007/978-3- 540-85772-3\_2. PMID: 21509679.
32. Bhatnagar V. et al. FDA Approval Summary: Daratumumab for Treatment of Multiple Myeloma After One Prior Therapy // Oncologist. – 2017. – Vol. 22. №11. – P. 1347-1353.
33. Bladé J., Fernández de Larrea C., Rosiñol L.et al. Soft-tissue plasmacytomas in multiple myeloma: incidence, mechanisms of extramedullary spread, and treatment approach. // J Clin Oncol. – 2011. – Vol. 29, N 28. – P. 3805-3812.
34. Bouchnita A. et al. Bone marrow infiltration by multiple myeloma causes anemia by reversible disruption of erythropoiesis // Am J Hematol. – 2016. – Vol. 91. №4. – P. 371-378.
35. Brandelik S.C. et al. Focal lesions in whole-body MRI in multiple myeloma: Quantification of tumor mass and correlation with disease-related parameters and prognosis. // Radiologe. – 2017. – Vol. 58. №1. – P. 72-78.
36. Brown S. et al. Myeloma UK Clinical Trials Network. The MUK five protocol: a phase II randomized, controlled, parallel group, multi-centre trial of carfilzomib, cyclophosphamide and dexamethasone (CCD) vs. cyclophosphamide, bortezomib (Velcade) and dexamethasone (CVD) for first relapse and primary refractory multiple myeloma // BMC Hematol. – 2016. – Vol. 16. – P. 1-10.
37. Brya S. Bortezomib, Melphalan, and Prednisone (VMP) Regimen for Multiple Myeloma / S. Brya, D.A Solimando, J.A. Waddell // Hosp Pharm. – 2015. – Vol. 50. №1. – P. 25-30.
38. Carballo-Zarate A.A. et al. Additional-structural-chromosomal aberrations are associated with inferior clinical outcome in patients with hyperdiploid multiple myeloma: a single-institution experience. // Mod Pathol. – 2017. – Vol. 30. №6. – P. 843-853.
39. Castillo J.J., Gertz M.A. Secondary malignancies in patients with multiple myeloma, Waldenström macroglobulinemia and monoclonal gammopathy of undetermined significance // Leuk Lymphoma. – 2017. – Vol. 58. №4. – P. 73-780.
40. Chakraborty R. et al. Outcomes of maintenance therapy with lenalidomide or bortezomib in multiple myeloma in the setting of early autologous stem cell transplantation // Leukemia. – 2017. – Vol. 32. №3. – P. 712-718.
41. Chen J.H., Chung C.H., Wang Y.C. et al. Prevalence and mortality-related factors of multiple myeloma in Taiwan. PLoS One 2016;11(12):e0167227. DOI: 10.1371/ journal.pone.0167227. PMID: 27907052.
42. Chen X.C., Chen X.Z. Epidemiological differences in haematological malignancies between Europe and China. LancetOncol 2014;15(11):471—2. DOI: 10.1016/ S1470-2045(14)70441-3. PMID: 25281463.
43. Chen Y.K. et al. Early mortality in multiple myeloma: Experiences from a single institution / // Hematology. – 2016. – Vol. 21. №7. – P. 392-398.
44. Chng W.J. et al. IMWG consensus on risk stratification in multiple myeloma / // Leukemia. – 2014. – Vol. 28. №2. – P. 269-280.
45. Cho H. et al. Comprehensive evaluation of the revised international staging system in multiple myeloma patients treated with novel agents as a primary therapy // Am J Hematol. – 2017. – Vol. 92. №12. – P. 1280-1286.
46. Cid Ruzafa J., Merinopoulou E., Bagga- ley R.F. et al. Patient population with multiple myeloma and transitions across different lines of therapy in the USA: an epidemiologic model. Pharmacoepidemiol Drug Saf 2016;25(8):871—9. DOI: 10.1002/pds.3927. PMID: 27476979.
47. Cottini F. Anderson K. Novel therapeutic targets in multiple myeloma // Clin Adv Hematol Oncol. – 2015. – Vol. 13. №4. – P. 236-248.
48. Crusoe Ede Q., da Silva A.M., Agareno J. et al. Multiple myeloma: a rare case in an 8-year-old child. Clin Lymphoma Myeloma Leuk. 2015;15(1):e31—e3. DOI: 10.1016/j. clml.2014.08.004. PMID: 25441111.
49. De Haart, S.J. Accessory cells of the microenvironment protect multiple myeloma from T-cell cytotoxicity through cell adhesion-mediated immune resistance / S.J. de Haart, N.W. van de Donk, M.C. Minnema, J.H. Huang, T. Aarts-Riemens, N. Bovenschen, H. Yuan, R.W. Groen, D.W. McMillin, J. Jakubikova, H.M. Lokhorst, A.C. Martens, C.S. Mitsiades, T.Mutis // Clin Cancer Res. -2013. -V.19, №20. –P. 91-101.
50. De la Puente, P. Contemporary drug therapies for multiple myeloma / P. de la Puente, A.K. Azab // Drugs Today (Barc). -2013, Sep. –V.49, №9. –P.63-73.
51. De Mel S. et al. The Singapore Myeloma Study Group Consensus Guidelines for the management of patients with multiple myeloma // Singapore Med J. – 2017. – Vol. 58. №2. – P. 55-71.
52. Dimopoulos M.A. et al. Carfilzomib or bortezomib in relapsed or refractory multiple myeloma (ENDEAVOR): an interim overall survival analysis of an open-label, randomised, phase 3 trial. // Lancet Oncol. – 2017. – Vol. 18. №10. – P. 1327-1337.
53. Dimopoulos M.A. et al. Elotuzumab plus lenalidomide/dexamethasone for relapsed or refractory multiple myeloma: ELOQUENT-2 follow-up and post-hoc analyses on progression-free survival and tumour growth.// Br J Haematol. – 2017. – Vol. 178. №6. – P. 896-905.
54. Dogaru, M. Correlations among different markers determined by immunochemical methods used for the diagnosis and monitoring of intact immunoglobulin multiple myeloma cases / M. Dogaru, V. Lazăr, D. Coriu // Roum Arch Microbiol Immunol. -2012, Oct-Dec. V.-71, №4. –P.183-200.
55. Drach J. Clinical implication of genetic abnormalities in multiple myeloma. Hematology Education the education program for the annual congress of the Europ // Hematol. Association. 2008. P. 262–265.
56. Faiman B. Doss D., Colson K. Renal, GI, and Peripheral Nerves: Evidence-Based Recommendations for the Management of Symptoms and Care for Patients With Multiple Myeloma // Clin J Oncol Nurs. – 2017. – Vol. 21. №5. – P. 19-36.
57. Gao L.X. et al. Efficacy of Bortezomib for Maintenance therapy of Patients with Multiple Myeloma // Zhongguo Shi Yan Xue Ye Xue Za Zhi. – 2017. – Vol. 25. №4. – P. 1101-1104.
58. Gay F. et al. Autologous transplant vs oral chemotherapy and lenalidomide in newly diagnosed young myeloma patients: a pooled analysis// Leukemia. – 2017. – Vol. 31. №8. – P. 1727-1734.
59. Gentile M. et al.Lenalidomide and low-dose dexamethasone (Rd) versus bortezomib, melphalan, prednisone (VMP) in elderly newly diagnosed multiple myeloma patients: A comparison of two prospective trials // Am J Hematol. – 2017. – Vol. 92. №3. – P. 244-250.
60. Grammatico S. et al. Bortezomib, melphalan, and prednisone in elderly relapsed/refractory multiple myeloma patients: update of multicenter, open-label Phase 1/2 study // Leuk Lymphoma. – 2017. – Vol. 58. №11. – P. 2738-2740.
61. Haas R. et al. High-dose therapy and autologous peripheral blood stem cell transplantation in patients with multiple myeloma // Recent Results Cancer Res. – 2011. – Vol. 183. – P. 207-238.
62. Haidl F., Plesner T., Lund T. Treatment with bortezomib in multiple myeloma is associated with only a transient and brief increase of bone specific alkaline phosphatase // Leuk Res. – 2012. – Vol. 36. №10. – P. 1296-1299.
63. Hajek R. et al. Epidemiology of Multiple Myeloma in the Czech Republic // Clin Oncol. – 2017. – Vol. 30. Suppl. 2. – P. 35-42.
64. Hajek R. et al. Multiple myeloma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. // Ann Oncol. – 2017. – Vol. 28. Suppl. 4. – P. 52-61.
65. Hanbali A. et al. The Evolution of Prognostic Factors in Multiple Myeloma. // Adv Hematol. – 2017. – Vol. 2017. – P. 1-11.
66. Hong J., Lee J.H. Recent advances in multiple myeloma: a Korean perspective. Korean J Intern Med 2016;31(5):820—34. DOI: 10.3904/kjim.2015.408. PMID: 27604794.
67. Huang B.T. et аl. How to determine bortezomib-based regimen for elderly patients with multiple myeloma: PAD versus CBd, an observational study. // J Cancer Res Clin Oncol. – 2014. – Vol. 140. №2. – P. 303-309.
68. International Myeloma Working Group guidelines for serum-free light chain analysis in multiple myeloma and related disorders / Dispenzieri A., Kyle R., Merlini G., Miguel J. S., Ludwig H., Palumbo A., Jagannath S., Blade J., Lonial S., Dimopoulous M., Comenzo R., Einsele. H., Barlogie B., Anderson K., Gertz M., Harousseau J. L., Attal M., Tosi P., Sonneveld P., Boccadoro M., Morgan G., Richardson P., Sezer O., Mateos M. V., Cavo M., Joshua D., Turesson I., Chen W., Shimizu K., Powles R., Rajkumar S. V., Durie B. G. M. // Leukemia. — 2009. — Vol. 23, N 2. — P. 215—224.
69. International Scoring System in Symptomatic Multiple Myeloma: Experience from a Tertiary Care Center / S. Sultan [et al.] // Asian Pac J Cancer Prev. – 2016. – Vol. 17. №4. – P. 2031-2033.
70. International uniform response criteria for multiple myeloma / B. Durie, J.L. Harousseau, J.S. Miguel еt al. // Leukemia. – 2006. – Vol. 20, N 9. – P. 14671473.
71. Jung S.H. et al. Risk factors associated with early mortality in patients with multiple myeloma who were treated upfront with a novel agents containing regimen // BMC Cancer. – 2016. – Vol. 16. – P. 613.
72. Kachuri, L. Multiple pesticide exposures and the risk of multiple myeloma in Canadian men / L. Kachuri, P.A. Demers, A. Blair, J.J. Spinelli, M. Pahwa, J.R. McLaughlin, P. Pahwa, J.A. Dosman, S.A.Harris // Int J Cancer. 2013, -V.133, №8. –P.46-58.
73. Kastritis E. et al. Evaluation of the Revised International Staging System in an independent cohort of unselected patients with multiple myeloma / // Haematologica. – 2017. – Vol. 102. №3. – P. 593-599.
74. Kazandjian, D. A look backward and forward in the regulatory and treatment history of multiple myeloma: Approval of novel-novel agents, new drug development, and longer patient survival / D. Kazandjian O. Landgren // Semin Oncol. – 2016. – Vol. 43. №6. – P. 682-689.
75. Kazandjian, D. Multiple myeloma epidemiology and survival: A unique malignancy / D. Kazandjian // Semin Oncol. – 2016. – Vol. 43. №6. – P. 676-681.
76. Koharazawa H. et al. Analysis of prognostic factors in transplant-eligeble newly diagnosed myeloma patients treated with bortezomib plus dexamethasone as induction therapy. // RinshoKetsueki. – 2015. – Vol. 56. №4. – P. 392-399.
77. Kurmar S.K. et al. Multiple Myeloma, Version 3.2017, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology / // J Natl ComprCancNetw. – 2017. – Vol. 15. №2. – P. 230-269.
78. Kyrtsonis M.C. Has the time come to reevaluate prognostic factors and to rebuild staging systems for multiple myeloma? // Eur J Haematol. – 2015. – Vol. 94. №2. – P. 95.
79. Lacognata C. et al. Diffusion-weighted whole-body MRI for evaluation of early response in multiple myeloma / // Clin Radiol. – 2017. – Vol. 72. №10. – P. 850-857.
80. Latifoltojar A. et al. Whole-body MRI quantitative biomarkers are associated significantly with treatment response in patients with newly diagnosed symptomatic multiple myeloma following bortezomib induction. // Eur Radiol. 2017. – Vol. 27. №12. – P. 5325-5336.
81. Lee J., Kim K. et al.Clinical profile of multiple myeloma in Asia – an Asian Myeloma Network (AMN) study / // ASH Annual Meeting Abstracts. – 2012. – Vol.120. – P. 5035.
82. Lee S.Y. et al. Prognostic significance of focal lesions and diffuse infiltration on MRI for multiple myeloma: a meta-analysis. // Eur Radiol. – 2017. – Vol. 27. №6. – P. 2333-2347.
83. Leiba M. et al. Translocation t(11; 14) in newly diagnosed patients with multiple myeloma: Is it always favorable?// Genes Chromosomes Cancer. – 2016. – Vol. 55. №9. – P. 710-718.
84. Liu X. et al. Comparing efficacy and survivals of initial treatments for elderly patients with newly diagnosed multiple myeloma: a network meta-analysis of randomized controlled trials. // Onco Targets Ther. – 2016. – Vol. 10. – P. 121-128.
85. Lonial, S. Non-secretory myeloma: a clinician's guide / S. Lonial, J.L. Kaufman // Oncology (Williston Park). -2013, Sep. –V.27, №9. –P.4-8.
86. Lu J. et al. Prognostic value of the revised international staging system for newly diagnosed multiple myeloma patients// ZhonghuaXue Ye Xue Za Zhi. – 2017. – Vol. 38. №6. – P. 475-479.
87. Luciano J., Ilene K., OmelJ.Recent trends in multiple myeloma incidence and survival by age, race, and ethnicity in the United States // Blood. – 2017. – Vol. 1. №4. – P. 282-285.
88. Mai E.K., Goldschmidt H. Clincal features and treatment of multiple myeloma. // Radiologe. – 2014. – Vol. 54. №6. – P. 538-544.
89. Mangiacavalli S. et al. The possible role of burden of therapy on the risk of myeloma extramedullary spread. // Ann Hematol. – 2017. – Vol. 96. №1. – P. 73-80.
90. Mateos M.V. et al. Outcomes with two different schedules of bortezomib, melphalan, and prednisone (VMP) for previously untreated multiple myeloma: matched pair analysis using long-term follow-up data from the phase 3 VISTA and PETHEMA/GEM05 trials. // Ann Hematol. – 2016. – Vol. 95. №12. – P. 2033-2041.
91. Mey U.J. Improved survival of older patients with multiple myeloma in the era of novel agents.// Hematol Oncol. – 2016. – Vol. 34. №4. – P. 217-223.
92. Mikhael J.R. Maintenance Lenalidomide after Transplantation in Multiple Myeloma Prolongs Survival-in Most.// J Clin Oncol. – 2017. – Vol. 35. №29. – P. 3269-3271.
93. Mimura N., Hideshima T., Anderson K.C. Novel therapeutic strategies for multiple myeloma / // Exp Hematol. – 2015. – Vol. 43. №8. – P. 732-41.
94. Moreau P. et al. VTD is superior to VCD prior to intensive therapy in multiple myeloma: results of the prospective IFM2013-04 trial.// Blood. – 2016. – Vol. 127. №21. – P. 2569-74.
95. Muchtar E.et al. Autologous stem cell transplant for multiple myeloma patients 70 years or older. // Bone Marrow Transplant. – 2016. – Vol. 51. №11. – P. 1449-1455.
96. Murakami H. et al. Diagnosis and prognostic factors in patients with multiple myeloma. // Nihon Rinsho. – 2012. – Vol. 70. Suppl. 2. – P. 584-588. 132.
97. Nath C.E. et al.High melphalan exposure is associated with improved overall survival in myeloma patients receiving high dose melphalan and autologous transplantation.// Br J Clin Pharmacol. – 2016. – Vol. 82. №1. – P. 149-159.
98. Natural history of t(11; 14) multiple myeloma / // Leukemia. – 2018. – Vol. 32. №1. – P. 131-138.
99. Neben, K. Progression in smoldering myeloma is independently determined by the chromosomal abnormalities del(17p), t(4;14), gain 1q, hyperdiploidy, and tumor load / K. Neben, A. Jauch, T. Hielscher, J. Hillengass, N. Lehners, A. Seckinger, M. Granzow, M.S. Raab, A.D. Ho, H. Goldschmidt, D.Hose // J Clin Oncol. -2013, -V.1.-P.25-32.
100. Neri, P. Genomic instability in multiple myeloma: mechanisms and therapeutic implications / P Neri, N.J. Bahlis // Expert Opin Biol Ther. -2013, Jun. –V.13. -Suppl 1. –P. 69-82.
101. Oh S. et al. Chromosome 13 deletion and hypodiploidy on conventional cytogenetics are robust prognostic factors in Korean multiple myeloma patients: web-based multicenter registry study. // Ann Hematol. – 2014. – Vol. 93. №8. – P. 1353-1361.
102. Ozaki S. et al. Reduced frequency treatment with bortezomib plus dexamethasone for elderly patients with relapsed and/or refractory multiple myeloma: a phase 2 study of the Japanese Myeloma Study Group (JMSG-0902) // Ann Hematol. – 2016. – Vol. 95. №6. – P. 921-929.
103. Prediction of outcome in newly diagnosed myeloma: a meta-analysis of the molecular profiles of 1905 trial patients / V. Shah [et al.] // Leukemia. – 2017. – Vol. 32. №1. – P. 102-110.
104. Pulte D. et al. Trends in survival of multiple myeloma patients in Germany and the United States in the first decade of the 21st century. // Br J Haematol. – 2015. – Vol. 171. №2. – P. 189-196.
105. Rajkumar, S.V. Multiple Myeloma: diagnosis and treatment / S.V. Rajkumar, S. Kumar [et al.] // Mayo Clin Proc. – 2016. – Vol. 91. №1. – P. 101-118.
106. Rasche L. et al. Spatial genomic heterogeneity in multiple myeloma revealed by multiregion sequencing. // Nat Commun. – 2017. – Vol. 8. №1. – P. 268.
107. Ríos-Tamayo R. et al. Early mortality in multiple myeloma: the time-dependent impact of comorbidity: A population-based study in 621 real-life patients.// Am J Hematol. – 2016. – Vol. 91. №7. – P. 700-704.
108. Rosenberg P.S., Barker K.A., Anderson WF. Future distribution of multiple myeloma in the United States by sex, age, and race/ ethnicity. Blood 2015;125(2):410—412. DOI: 10.1182/blood-2014-10-609461. PMID: 25573972.
109. Rosiñol L. et al.Bortezomib and thalidomide maintenance after stem cell transplantation for multiple myeloma: a PETHEMA/GEM trial. // Leukemia. – 2017. – Vol. 31. №9. – P. 1922-1927.
110. Sonneveld P. et al. Bortezomib induction and maintenance treatment in patients with newly diagnosed multiple myeloma: results of the randomized phase III HOVON-65/ GMMGHD4 trial. // J Clin Oncol. – 2012. – Vol. 30. №24. – P. 29462955.
111. Suehara Y. et al. Abnormal heavy/light chain ratio after treatment is associated with shorter survival in patients with IgA myeloma / // Cancer Sci. – 2017. – Vol. 108. №2. – P. 187-192.
112. Suzuki K., Takahashi H.The epidemiology of multiple myeloma / // Nihon Rinsho. – 2015. – Vol. 73. №1. – P. 7-12.
113. Tandon N. et al. Clinical utility of the Revised International Staging System in unselected patients with newly diagnosed and relapsed multiple myeloma / // Blood Cancer J. – 2017. – Vol. 7. №2. – P. 528.
114. Tolo, D.A. et al. Characteristics and Results of the Treatment of Multiple Myeloma in the Subject under the Age of 65 at the University Hospital of Yopougon in Abidjan, Côte d'Ivoire // Adv Hematol. -2013. –V. 10. –P. 34-39.;
115. Translocation t(11; 14) (q13; q32) and genomic imbalances in multi-ethnic multiple myeloma patients: a Malaysian study / I.B. Ni [et al.] // Hematol Rep. – 2012. – Vol. 4. №3. – P. 60-65.
116. Xing L.J. et al. Prognostic value of serum IL-6 in patients with multiple myeloma / // Zhongguo Shi Yan Xue Ye Xue Za Zhi. – 2013. – Vol. 21. №6. – P. 1492-1495.
117. Yamabe K., Inoue S., Hiroshima C. Epidemiology and burden of multiple myeloma in Japan: a systematic review. Value Health 2015;18(7):A449. DOI: 10.1016/j. jval.2015.09.1129. PMID: 26532529.
118. Yan S. et al. Efficacy and prognosis of PAD combination therapy for fifty-six previously untreated patients with multiple myeloma / // ZhonghuaXue Ye Xue Za Zhi. – 2016. – Vol. 37. №6. – P. 520-522.

1. Chen Y.K. et al. Early mortality in multiple myeloma: Experiences from a single institution / // Hematology. – 2016. – Vol. 21. №7. – P. 392-398. [↑](#footnote-ref-2)
2. Bhatnagar V. et al. FDA Approval Summary: Daratumumab for Treatment of Multiple Myeloma After One Prior Therapy // Oncologist. – 2017. – Vol. 22. №11. – P. 1347-1353. [↑](#footnote-ref-3)