

МНОЖЕСТВЕННАЯ МИЕЛОМА: СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ТЕРАПИИ (ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР)

MULTIPLE MYELOMA: MODERN APPROACHES TO THERAPY (LITERATURE REVIEW)

Степченко Марина Александровна – д.м.н., профессор кафедры внутренних болезней №1. E-mail: stepchenkoma@kursksmu.net ORCID: 0000-0002-7105-7501

Мещерина Наталья Сергеевна – д.м.н., доцент, заведующий кафедрой внутренних болезней №1. E-mail: stepchenkoma@kursksmu.net ORCID: 0000-0002-9292-3093

Михайленко Татьяна Сергеевна – ассистент кафедры внутренних болезней №1. E-mail: stepchenkoma@kursksmu.net ORCID: 0000-0003-3273-5418

Лоюков Андрей Дмитриевич – клинический ординатор кафедры челюстно-лицевой хирургии. E-mail: stepchenkoma@kursksmu.net ORCID: 0009-0002-6930-9703

Сопромадзе Сандро Шотаевич – клинический ординатор кафедры оториноларингологии. E-mail: stepchenkoma@kursksmu.net ORCID: 0009-0007-5361-1736

Хардикова Елена Михайловна – к.м.н, доцент кафедры внутренних болезней №1. E-mail: khardikovaem@kursksmu.net ORCID: 0000-0001-8317-322

Степченко Александр Александрович – д.м.н, профессор кафедры внутренних болезней Института непрерывного образования.

E-mail: therapy-fpo@mail.ru ORCID: 0009-0001-5672-9341

ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет» Минздрава России.

Тел.: +7 (910) 210-83-50

Степченко М. А., Мещерина Н. С., Михайленко Т. С., Лоюков А. Д., Сопромадзе С. Ш., Хардикова Е. М., Степченко А. А. (2023). МНОЖЕСТВЕННАЯ МИЕЛОМА: СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ТЕРАПИИ (ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР). Actacam, 3(3), 279. <https://doi.org/10.5281/zenodo.10394442>

Введение. Множественная миелома представляет собой злокачественный процесс в костном мозге, который характеризуется наличием злокачественной плазмноклеточной опухоли, продуцирующей моноклональные иммуноглобулины, которые внедряются в прилежащую костную ткань и разрушают ее. В лечении множественной миеломы используются различные схемы терапии. В настоящее время доказана эффективность аутологической трансплантации стволовых клеток. По результатам различных исследовательских групп была выявлена тенденция к увеличению продолжительности жизни пациентов и уменьшению количества рецидивов болезни. В данной статье наряду с трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток описывается применение различных методов химиотерапии с использованием бортезомиба, мелфалана, преднизолона, леналидомида, карфилзомиба, дексаметазона, что является наиболее эффективным подходом с

точки зрения средней выживаемости и отсутствия таких осложнений как инфекционные заболевания. Также недавно были одобрены для клинического применения два препарата CAR T-клеток: идекабтаген виклейцел и цилтакабтаген аутолейцел. Однако все еще продолжают поиски новых методов лечения и усовершенствования уже имеющихся. В данном литературном обзоре представлены исследования российских специалистов.

Материалы и методы. Исследование проводилось с использованием источников литературы для составления обзора. Материалы были взяты с электронных ресурсов PubMed, Cyberleninka, eLibrary в период с 2013 по 2023 год.

На сегодняшний день получены значительные достижения в терапии множественной миеломы (ММ), но несмотря на это гематологи всего мира занимаются дальнейшим изучением патогенеза, этиологии заболевания, что позволяет разрабатывать наиболее точные, с точки зрения патогенеза, методы терапии.

В исследование Т.А. Митиной и соавт. (2013 г.) были включены 105 пациентов с недавно диагностированной ММ, которые не могли пройти аутологичную трансплантацию стволовых клеток (ауто-ТГСК). Пациенты получили восемь циклов индукционной терапии бортезомибом, мелфаланом и преднизолоном (ВМП). Циклы лечения были рандомизированы на 6- и 9-недельные подгруппы. Оценивались непосредственные и долгосрочные результаты, при этом долгосрочные результаты показали, что медиана выживаемости без прогрессирования (ВБП) наблюдалась в течение 40 и 32 месяцев (Ме) ($p > 0,05$). Важно подчеркнуть, что общая выживаемость (ОВ) еще не была достигнута во всех категориях ответа. Терапия ММ с включением программы ВМП также характеризовалась низкой гематологической и неврологической токсичностью и улучшением качества жизни [21].

В работе С.В. Грицаевой и соавт. (2019 г.) проведено исследование комбинированных режимов кондиционирования для усиления циторедуктивного действия перед проведением трансплантации аутологичных

гемопозитических стволовых клеток (ауто-ТГСК) пациентам с ММ. Внимание исследователей привлекла схема добавления тиотепа к мелфалану. Девять пациентов прошли 10 циклов ауто-ТГСК с режимом кондиционирования, включающим тиотепа 250 мг/м²/день-5 и мелфалан 140 мг/м²/день-2. После выполнения ауто-ТГСК 8 пациентам был назначен пегилированный филграстим. Частота мукозита и энтеропатии I-II степени тяжести составила 100% и 70% соответственно. Повышение температуры тела было зарегистрировано при семи аутологичных трансплантациях гемопозитических стволовых клеток. Пневмония возникла у одного пациента; всем, кроме одного, потребовалось от одной до трех инфузий гемоконцентрата (в среднем две инфузии). Донорские эритроциты были перелиты трем пациентам. У всех пациентов в течение 10-14 дней была подтверждена жизнеспособность трансплантата. После аутологичной трансплантации гемопозитических стволовых клеток у 6 из 9 пациентов наблюдалось улучшение качества ответа. Прогрессирование ММ происходило у пациентов со сложным кариотипом. При последующем наблюдении прогрессирование было зарегистрировано у двух пациентов; по состоянию на декабрь 2018 года медиана времени наблюдения от даты проведения ауто-ТГСК для девяти пациентов составила 9 месяцев (диапазон 3-20 месяцев), медиана ВБП - 17 месяцев, а медиана ОВ не достигнута. Благодаря приемлемой токсичности, улучшению качества ответа и сохранению показателей до 20 месяцев, по мнению авторов статьи, комбинированная схема кондиционирования Thio/Mel может заменить стандартную схему Mel200 [7].

В работе И.И. Костромой и соавт. (2021 г.) представлено определение частоты случаев без улучшения качества ответа после ауто-ТГСК и оценка распределения генотипов ряда генов и статуса клеток гемопозитической ниши как возможных предикторов эффективности трансплантации у больных ММ. Выполнен анализ данных 84 больных ММ, которым проведено 112 ауто-ТГСК, среди них 84 - первые и 28 - повторные. После первоначальной ауто-ТГСК было отмечено улучшение качества ответа у 29 (54,7%) больных, следует отметить, что частота ПО намного больше в случаях с проведенной на тот момент

трансплантацией с ОХЧО, нежели с частичным ответом (ЧО): 57,9 и 18,2% соответственно; $p=0,005$. Различий между другими клинико-гематологическими показателями не выявлено. После проведенной повторно ауто-ТГСК было выявлено, что у 4 из 6 пациентов с частичным ответом вариант ответа остался тот же. Повышение качества ответа было также сопряжено с большим количеством клеток на эндосте в гистологических препаратах костного мозга; $p=0,038$. Результаты трепанобиоптатов костного мозга могут рассматриваться как предикторы возможного улучшения качества ответа или отсутствия такового у больных ММ после выполнения ауто-ТГСК [8].

В работе К.А. Белоусова и соавт. (2019 г.) проведен анализ безопасности и эффективности применения противоопухолевой комбинации препаратов, состоящей из бортезомиба, преднизолона, леналидомида (RVP) для лечения больных ММ. В исследовании согласились принять участие 24 мужчины и 15 женщин, с диагнозом ММ. Все пациенты получали бортезомиб 1,3 мг подкожно в дни 1, 4, 8 и 11, леналидомид 25 мг в дни 1-14 и преднизолон 60 мг/м² каждые 42 дня. Достоверный противоопухолевый эффект получен у 29 пациентов - 74,3%, у 3 достигнута полная ремиссия - 7,6%, очень хорошая частичная ремиссия у 7 пациентов - 17,9%, частичная ремиссия у 19 - 48,7%. Исходя из полученных данных можно сказать, что противоопухолевая программа RVP продемонстрировала свою высокую эффективность и безопасность как способ для терапии первой линии для неселективной группы пациентов, больных ММ [22].

С 2021 по 2022 гг. были одобрены для клинического применения у пациентов с рецидивами и рефрактерным течением ММ два препарата CAR Т-клеток: идекабтаген виклейцел (idecel) и цилтакабтаген аутолейцел (cilta-cel). Исследования этих препаратов показали весьма обнадеживающие клинические результаты: медиана ВБП составила 8,8 (95%-й доверительный интервал [95% ДИ] 5,6–11,6 мес.) и 12,1 мес. (95% ДИ 8,8–12,3 мес.) для когорты пациентов с дозой 450 × 10⁶ CAR Т-клеток. Продолжительность ответа коррелировала с его глубиной: полный ответ/среднее количество курсов для объективного ответа —

19 мес., очень хороший частичный ответ — 10,4 мес. и частичный ответ — 4,5 мес. Медиана ОВ составила 19,4 мес. [19].

В работе И.И. Кострома и соавт. (2023 г.) сравнивались варианты ответа согласно критериям IWMG в пред- и посттрансплантационный периоды, а также показатели остановки течения заболевания без прогрессирования и выживаемости больных ММ. Назначались три варианта режимов кондиционирования: мелфалан в дозе 200 мг/м² (Mel200), мелфалан в комбинации с карфилзомибом (Mel/ Karfil) и мелфалан в комбинации с тиотепой (Mel/Thio). Из 12 больных ММ методом секвенирования следующего поколения проведен поиск наследуемых и соматических мутаций, связанных с эффективностью ингибиторов протеасом. Для этого использовали ДНК лимфоцитов периферической крови и плазматических клеток костного мозга. В связи с выявлением генетических аномалий, связанных с чувствительностью плазматических клеток к карфилзомибу у некоторых больных ММ, представляется целесообразным начать сравнительное исследование режимов Mel200 и Mel200/Karfil с последующей оценкой эффективности аутоагеной терапии в группах пациентов с различными биологическими фенотипами заболевания [23].

В исследовании С.В. Семочкина, М.В. Соловьева, Л.П. Менделеева (2022 г.) представлен клинический случай, который демонстрирует высокую эффективность раннего перехода с инъекционной формы ингибитора протеасомы бортезомиба на пероральный иксазомиб в условиях реальной клинической практики у пациентки с ММ высокого риска и бортезомибиндуцированной периферической нейропатией. Получен максимально глубокий противоопухолевый ответ и купированы симптомы неврологической токсичности [18].

В настоящее время активно изучается роль генной активности в вопросе устойчивости к препарату для лечения ММ бортезомибу.

Показатель интенсивности экспрессии генов определялись с помощью аспиринов костного мозга 30 больных с III стадией по Durie-Salmon, из которых

представителей мужского пола 12 человек, женского – 18. Средний возраст при этом составил 60 лет. Из этой группы у 15 человек была недавно диагностированная ММ, а у 15-рецидив или резистентная к алкилирующим агентам ММ. Все пациенты в последствии получали лечение бортезомибом. Впервые в данном исследовании определена так называемая первичная экспрессия мРНК таких генов МЛУ, как MDR1, BCRP MRP1 и LRP в содержимом костного мозга, у больных у которых ММ диагностирована недавно. Возникновение устойчивости к агентам, так называемых, алкилирующим влияло на повышение показателя интенсивности экспрессии мРНК среди всех изученных генов.

Выявлено, что среди всех генов только ген LRP показал значимое для статистики повышение (так, выявлено, что показатель средней интенсивности экспрессии мРНК гена LRP ММ, которая выявлена впервые, показал $0,9 \pm 0,24$ балла, при так называемой рецидивной/резистентной ММ - $1,93 \pm 0,34$ балла; $p < 0,05$); показатель так называемой средней интенсивности экспрессии генов BCRP и MRP1 при ММ до лечения равен $1,07 \pm 0,21$ и $1,63 \pm 0,15$ балла соответственно; при возникновении устойчивости к алкилирующим лекарствам так называемая средняя интенсивность экспрессии генов увеличивается до $1,73 \pm 0,31$ и $2,13 \pm 0,35$ балла соответственно ($p = 0,06$). ОВ были проанализированы в подгруппах пациентов с интенсивностью экспрессии выше и ниже среднего для каждого гена МЛУ. У пациентов с недавно диагностированной ММ только ген LRP показал статистически значимую разницу в ОВ. Так называемая медиана ОВ для подгруппы пациентов с высокой интенсивностью экспрессии гена равна 17 месяцев, а медиана ОВ для подгруппы больных с низкой/отсутствием экспрессии гена LRP-62 месяца (тест Кокса-Мантела; $p < 0,05$). Цитостатики, используемые для лечения ММ, несколько повышают ее активность за счет увеличения интенсивности экспрессии генов МЛУ, которые уже присутствовали при постановке диагноза. Повышенная экспрессия гена LRP ассоциируется с худшей выживаемостью у вновь

диагностированных пациентов с ММ, получающих многоагентную терапию, включая бортезомиб [2].

Анализировался результат сбора аутологичных трансплантатов у 75 пациентов с множественной миеломой и их приживления при 112 так называемых аутологичных трансплантациях стволовых клеток. Препарат циклофосфамид при комбинации с гранулоцитарным колониестимулирующим фактором (ГКСФ) и винорелбином применялся для подготовительного лечения к аутотрансплантации без потребности в применении дополнительных доз так называемого плериксафора. Препарат мелфалан с дозировкой 140 мг/м² и 200 мг/м² применялся в комбинации с препаратом тиотепа и так называемым препаратом мелфалан как режим кондиционирования. Подкожные инъекции ГКСФ применялись всем пациентам в посттрансплантационный период. По абсолютному количеству тромбоцитов не менее 20x10⁹/л и количества нейтрофилов не менее 0,5x10⁹/л оценивалась жизнеспособность трансплантата. Качество и время приживления аутологичного трансплантата у пациентов с ММ в значительной степени определяется эффективностью индукционной терапии и силой режима мобилизации гемопоэтических стволовых клеток [3].

Определение степени интенсивности индукционной терапии и так называемого режима мобилизации должны подходить пациенту, вероятности ответа на стандартные индукционные схемы лечения, прогностическим изменениям при ММ и количеству запланированных, так называемых ауто-ТГСК, соответственно [20].

В работе Е.А. Мамаевой и соавт. (2021 г.) проводится описание аутотрансплантации гемопоэтических стволовых клеток (Ауто-ГСКТ). Ауто-ГСКТ на сегодняшний день доказанная высокоэффективная терапия ММ. Данная терапия способна сильно повысить показатель гематологического ответа у больных ММ, повысить продолжительность жизни, ее качество. В то же время выявлено, что у большей части больных ММ зарегистрированы рецидивы. Исследованы 65 больных с ММ, диапазон возраста при этом составлял 39-64 лет. Всем пациентам была проведена ауто-ГСКТ. После проведения аутологичной

ГСКТ был достигнут так называемый полный ответ (ПО) на лечение или очень хороший частичный ответ (ОХЧО). Однако, у всех исследуемых пациентов после аутологичной ТГСК возникал иммунохимический рецидив ММ. В связи с чем, больные ММ, были разделены в зависимости от сроков иммунохимического рецидива на две исследуемые группы: ранний рецидив, который возникал в течение года после проведенной ауто-ГСКТ и поздний рецидив, соответственно. По данным иммунохимии ранний рецидив был выявлен у 13 исследуемых пациентов, что составило 20% от всех исследуемых больных, а поздний рецидив был выявлен у 52 исследуемых пациентов, что составило 80 процентов среди всех исследуемых. Было выявлено, что так называемый срок данного иммунохимического рецидива зависит от степени противоопухолевого эффекта, который был получен после проведенной пациентам ауто-ТГСК. У больных, которые имели так называемый поздний рецидив после ауто-ТГСК развивался в значительно большей степени, чем при раннем рецидиве (55,8% против 23%). За период наблюдения 60 пациентов (92,3%) начали терапию по предотвращению рецидивов: все пациенты в раннем рецидиве и 90,3% в позднем рецидиве. Пациенты, получившие ПО на 100-й день ауто-ТГСК, характеризуются медленным рецидивированием и заметно более медленным увеличением секреции парапротеина, схожим с клиническим течением моноклональной гаммапатии неопределенного значения (МГНЗ). Ауто-ТГСК позволяет длительно контролировать заболевание. Важным прогностическим фактором является противоопухолевый ответ на 100-й день ауто-ТГСК. Пациенты с поздним медленно прогрессирующим рецидивом после ауто-ТГСК могут наблюдаться в течение длительного периода времени без противоопухолевой терапии [14].

Современные представления о клиническом использовании помалидомида у пациентов с рецидивами/рефрактерными формами миеломы рассматриваются в работе С.С. Бессмельцева (2022 г.). Помалидомид оказывает прямое воздействие на опухолевые клетки миеломы, активируя протеасомную деградацию факторов транскрипции Ikaros и Aiolos, а также косвенное путем

модуляции иммунных реакций, взаимодействия со стромальными клетками костного мозга, и ингибирования ангиогенеза. Режим помалидомид-дексаметазон (Pd) применяется либо отдельно, либо в сочетании с другими противоопухолевыми препаратами. В нескольких исследованиях оценивалась эффективность и безопасность триплетов, содержащих помалидомид-дексаметазон+ингибиторы протеасомы, моноклональные антитела (даратумумаб, элотузумаб) у пациентов с рецидивами/рефрактерными формами миеломы. Несколько триплетов на основе Pd в настоящее время одобрены FDA/EMA для этих пациентов. Помалидомид является одним из мощных инструментов, доступных для использования при рецидивах/рефрактерных формах ММ. Помалидомид обладает управляемой и хорошо понятной токсичностью, является пероральным агентом и не требует коррекции в случае выявления почечной недостаточности. Понимание иммуномодулирующих эффектов помалидомида и других антимиеломных агентов и механизмов, преодолевающих клональную резистентность, потенциально позволит целенаправленно использовать тройные комбинации при каждом рецидиве [1].

В работе Ю.Б. Кочкарева и соавт. (2020 г.) были использованы схемы, в которые входят низкие дозы дексаметазона в сочетании с помалидомидом и дексаметазон. Циклофосфан в сочетании с помалидомидом для пациентов с рефрактерной рецидивирующей ММ. Исследования основано на 2 группах больных: 1-я – 25 больных, которые лечились помалидомидом в комплексе с низкими дозами дексаметазона. Средний возраст в группе 1 составил 60 лет (41-77лет), пациенты получили в среднем 4 линии лечения (2-8 линий). Представителей мужского пола - 16 (65%) и женского - 9 (36%). У 19 (76%) пациентов ММ с преобладанием секреции парапротеина G. Первые результаты показали, что токсичность лечения низкими дозами дексаметазона в сочетании с помалидомидом была приемлемой. Переходя ко 2-й группе больных можно сказать, что исследовалось 27 пациентов, и схема лечения включала: циклофосфан (400 мг в 1, 8 и 15-й дни 28-дневного цикла), помалидомид, дексаметазон. У 2 группы пациентов: представителей женского пола – 9 (33%),

представителей мужского пола – 18 (67%). Сочетание циклофосфан-дексаметазон-помалидомид показывает лучший эффект от терапии у больных с рефрактерной рецидивирующей ММ [10].

В работе С.В. Волошиной (2022 г.) оцениваются результаты лечения с помалидомидом PVd (помалидомид/ бортезомиб/ дексаметазон), (Pd (помалидомид/ дексаметазон)) KPd (карфилзомиб/ помалидомид/ дексаметазон), DaraPd (даратумумаб/ помалидомид/ дексаметазон), IxaPd (иксазомиб/ помалидомид/ дексаметазон), EloPd (элотузумаб/ помалидомид/ дексаметазон)) IsaPd (изатуксимаб/ помалидомид/ дексаметазон). Группа состояла из 17 пациентов, у которых имелось рецидивирующее либо рефрактерное течение ММ. Анализировались такие показатели как частотность достижения последующего ответа и развития побочных эффектов, реальная способность снижения дозировки препарата помалидомида при сохранении соответствующего качества лечения. Было выявлено, что общий ответа составил при использовании помалидомида в программе лечения 53 %. Обнаружено, что нейтропения 3-4 степени оказалась самым частым побочным эффектом – выявлена у 30% пациентов. В трех случаях доза помалидомида была снижена до 2 мг/день, а в двух случаях лечение было прекращено из-за развития легочной эмболии, двусторонней пневмонии. У одного пациента был ПО после трех курсов DaraPd, и ему была проведена ауто-ТГСК. Уменьшение дозировки препарата помалидомид при нейтропении нормализует уровень нейтрофилов в ($>1 \times 10^9/\text{л}$) и позволяет продолжить лечения ММ, а у пациентов, которые имеют факторы неблагоприятного прогноза возможна высокодозное лечение с ауто-ТГСК [16].

Влияние моноядерного динитрозильного комплекса железа (ДНКЖ7) с функциональным серосодержащим лигандом (донором NO) на выживаемость опухолевых клеток ММ представлено в работе Н.П. Акентьева и соавт. (2019 г.). ДНКЖ7 снижает жизнеспособность и ингибирует пролиферацию клеток ММ, т.е. является цитотоксичным. Флуоресцентный анализ показал, что ДНКЖ7 снижал внутриклеточный уровень глутатиона и повышал уровень активных

видов кислорода в клетках ММ, что позволяет предположить, что ДНКЖ7 может быть потенциальным терапевтическим средством для лечения опухолей. [12].

Карфилзомиб одобрен в 2016 г. в России для лечения рефрактерной и рецидивирующей ММ в качестве монотерапии, в комбинации с режимом KRd-дексаметазон, а также в комбинации с леналидомидом и режимом Kd-дексаметазон у пациентов с ММ, получивших как минимум одну предыдущую линию лечения. По данным исследования ASPIRE выявлено, что включение препарата карфилзомиб в комплекс с леналидомидом и дексаметазоном (KRd) позволяет повысить выживаемость без ВБП при сравнении с первоначальной схемой Rd (при этом медиана составила 26,3 vs 17,6 мес.; отношение рисков [ОР] 0,69; $p = 0,0001$). При этом медиана общей выживаемости (ОВ) - 48,3 мес. По данным исследования ENDEAVOR выявлено, что лечение комбинацией препаратов карфилзомиб с дексаметазоном (Kd) при сравнении с сочетанием препаратов бортезомиб и дексаметазон (Vd) тоже заметно повышает выживаемость без прогрессирования (медиана 18,7 vs 9,4 мес.; ОР 0,53; $p < 0,0001$) и ОВ (47,6 vs 40 мес.; ОР 0,79; $p = 0,010$) [9].

Высокий показатель безопасности в терапии ММ продемонстрировал даратумумаб. При введении даратумумаба основные побочные эффекты: умеренно выраженные реакции, связанные с инфузией лекарственного средства, развивавшиеся преимущественно во время первого инфузионного введения [17].

В исследование С.С. Бессмельцева и соавт. (2020 г.) по оценке эффективности даратумумаба были представлены результаты лечения 10 пациентов с медианой 57 лет (51-74). При этом среди пациентов -7 женщин и 3 мужчин. При этом всем пациентам определена III стадия болезни (Durie—Salmon), а у двух пациентов установлена IIIB стадия с характеристикой клиренса креатинина менее 30 мл/мин. По критериям международной системы цитирования –ISS, у 4 пациентов определена III стадия, а у 6 заболевших – II стадия. Двойная рефрактерность у больных, ранее получивших леналидомид и бортезомиб возникла у 4 пациентов из 10 (40%). Из них по одному пациенту раньше лечились карфилзомибом и бендамустином в сочетанных комбинациях.

При этом число линий терапий, которая назначалась до этого составляло в среднем 5 (3-6). В половине случаев был общий ответ, с 2 (20%) заболевших, с очень хорошей частичной ремиссией впоследствии. У одного пациента (10%) обеспечена полная ремиссия. За срок наблюдения 6-32 месяцев при среднем значении 15 месяцев медиана ОВ не достигнута. Медиана ВВП составила 17,8 месяцев. Можно сделать вывод, что проотивоопухолевого терапия препаратом даратумумаб – эффективный и безопасный способ лечения ММ [4].

На сегодняшний день известно, что трехлекарственная комбинация дексаметазона и помалидомида с бендамустином, карфилзомибом, циклофосфамидом, даратумумабом и элутузумабом является высокоэффективной в лечении дважды рефрактерных пациентов. Ингибиторы протеасомы в комбинации с помалидомидом обеспечивают стойкость без рефрактерности к бортезомибу[15].

Анализ исследования MULTISPECT, заключающийся в оценке долгосрочной эффективности лечения первичных пациентов с ММ, получающих лечение в условиях клинической практики в различных регионах Российской Федерации рассматривается в работе В.В. Птушкина и соавт. (2022 г.). Для проведения исследования использовалась база данных пациентов с ММ, предоставленная врачами-гематологами. В исследование включено 1294 пациента (когорта 1 – 806, когорта 2 – 488). На момент выполнения анализа и представления его результатов статус пациентов: живы 96% больных – когорта 1 и 89% – когорта 2. Режимы терапии в обеих когортах отличались вариабельностью. Определены наиболее часто используемые режимы в каждой из линий терапии. Наиболее применяемая схема терапии у пациентов с ММ обеих когорт – VCD-режим. Вторым по частоте применения в когорте 1 стал Rd-режим и Rd-режим в когорте 2. У пациентов обеих когорт чаще всего применялись схемы терапии, включающие бортезомиб. Разнообразие режимов терапии, используемых для лечения ММ в клинической практике, может быть обусловлено факторами доступности новых препаратов и обновленными рекомендациями по лечению заболевания. Ауто-и алло- трансплантации

гемопоэтических стволовых клеток выполнялись ограниченной доле пациентов обеих когорт [5].

В работе Р.М. Рамазанова и соавт. (2018 г.) анализируется применение схемы VCP (ингибиторы протеасом в комбинации с алкилирующими препаратами и глюкокортикоидами) у пациентов, с впервые диагностированной ММ. Эффективность лечения оценивалась после 4-8 циклов VCP. Средний возраст 45 больных составил 60 лет (44-81). 13 пациентов получили повторные курсы VCP с общей эффективностью 89%, при этом у большей части больных (62,5%) была обеспечена полная ремиссия, у меньшей части (15,5%) - достигнута очень хорошая частичная ремиссия, у 33,3 % больных – частичная ремиссия. Общий клинический ответ при анализе повторного применения VCP обеспечен и у 10 (77%) заболевших. Выявлено, что у 30,7 % заболевших отмечается полная ремиссия, по 23 %- частичная ремиссия и очень хорошая частичная ремиссия и прогрессирование болезни. Из побочных эффектов, которые контролировались и были предсказуемы при схеме VCP самые частые – гематологические симптомы (65,5%), диспепсические явления встречались в 32,7 % случаев, астения наблюдалась у 29,3 % пациентов, полинейропатия определялась в 19% случаев, инфекционные осложнения (17,2 %). В итоге схема лечения VCP отметилась высокой эффективностью при лечении множественной миеломы во всех линиях терапии [11].

В работе Э.З. Иругова и соавт. (2022 г.) проводится анализ препаратов бортезомиб, преднизолон и мелфалан, применяемых сочетано при терапии больных, у которых множественная миелома выявлена впервые, которые впоследствии не получают высокодозную химиотерапию с трансплантацией ауто-гемопоэтических стволовых клеток. Следует отметить, что представленное лечение в сочетании с препаратом даратумумаб (Dara-VMP) обеспечивает более высокое качество терапии за счет того, что отмечается долгий срок ремиссии при хорошей переносимости. При этом нельзя забывать, что нужно учитывать сопутствующие заболевания и возраст пациента для того, что выбрать

соответствующую дозировку лекарственных средств, что позволит снизить риск осложнений [6].

В работе О.В. Рыбиной и соавт. (2020 г.) речь идет о первично диагностированной ММ. В связи с выраженной полинейропатией после 5 курсов по программе VD лечение было прекращено. В конечном итоге было принято решение перевести пациентку на поддерживающее лечение талидомидом. Через 12 месяцев от начала терапии талидомидом был диагностирован хронический миелолейкоз. Проводилась терапия иматинибом с кратковременным эффектом, в дальнейшем переведена на терапию дазатинибом. Через 16 месяцев от начала терапии дазатинибом диагностирован рецидив ММ и прогрессия ХМЛ [13].

Таким образом, анализ выполненных к настоящему времени исследований по обоснованности и целесообразности применения различных подходов в терапии ММ показал, что на сегодняшний день существует множество эффективных терапевтических опций, однако продолжается поиск новых таргентных препаратов, различных схем лечения ММ, что связано с возможным различным течением заболевания, а также выходом на рынок более новых лекарственных препаратов.

Заключение: таким образом, на данный момент, существует множество современных методов лечения ММ, направленных на подавление активности заболевания, и на восстановление и нормализацию функции костного мозга.

Список литературы

1. Бессмельцев, С.С. Режимы на основе помалидомида и дексаметазона при лечении рефрактерной/рецидивирующей множественной миеломы // Вестник гематологии. - 2022. - Т.18, №4.-С. 4-20.
2. Влияние интенсивности экспрессии генов множественной лекарственной устойчивости на общую выживаемость больных множественной миеломой, получающих лечение на основе бортезомиба / Ю.Б. Черных [и др.] // Клиническая онкогематология. - 2020. - С. 587-588.

3. Высокодозная химиотерапия с трансплантацией аутологичных кроветворных стволовых клеток при множественной миеломе в условиях реальной клинической практики: 12-летний опыт Пироговского центра / Н.Е. Мочкин [и др.] // Клиническая онкогематология. - 2020. - Т. 22, № 2. - С. 126-132.
4. Клиническая эффективность даратумумаба в монотерапии рецидивов и рефрактерной множественной миеломы / С.С. Бессмельцев [и др.] // Клиническая онкогематология. - 2020. - Т.13, №1. - С.25-32.
5. Множественная миелома: ответ на лечение и выживаемость пациентов по данным промежуточного анализа российского наблюдательного ретроспективно-проспективного многоцентрового когортного исследования (MULTISPECT) / В.В. Птушкин [и др.] // Терапевтический архив. -2022.- Т.94, №7.- С. 827-835.
6. Опыт применения индукционной терапии по схеме DARA-VMP у пожилых больных множественной миеломой /Э.З. Иругова [и др.] // Вестник гематологии. - 2022. - Т.18, №2. - С.54.
7. Опыт применения режима кондиционирования Thio/Mel перед трансплантацией аутологичных гемопоэтических стволовых клеток при множественной миеломе/ С.В. Грицаев [и др.] // Клиническая онкогематология. -2019. -Т.12, № 3. - С. 282-288.
8. Отдельные аспекты лечения пациентов с множественной миеломой с применением аутотрансплантации стволовых клеток / И.И. Кострома [и др.] // Медицинский вестник ГВКГ им. Н.Н. Бурденко. - 2021. -№ 4. - С. 38-44.
9. Практические аспекты применения карфилзомиба при множественной миеломе / С.В. Семочкин [и др.] // Клиническая онкогематология. Фундаментальные исследования и клиническая практика. - 2019. - Т.12, № 1. -С. 21-31.
10. Применение помалидомида в лечении рефрактерной рецидивирующей множественной миеломы в Московском гематологическом центре ГКБ им.

- С.П. Боткина Ю.Б. Кочкарева [и др.] // Гематология и трансфузиология. - 2020. - С. 157.
11. Проспективное исследование лечения множественной миеломы по схеме VCP / Р.М. Рамазанова [и др.] // Наука о жизни и здоровье. -2018. - №1. - С.11-16.
12. Противоопухолевая активность динитрозильного комплекса железа на клетках множественной миеломы / Н.П. Акентьева [и др.] // Доклады академии наук. - 2019. - Т. 487, №6. - С.742-747.
13. Развитие множественной миеломы и хронического миелолейкоза у одной больной / О.В. Рыбина [и др.] // Гематология и трансфузиология. -2020. - Т.65, № 4. - С.501-513.
14. Ранние и поздние рецидивы множественной миеломы после трансплантации аутологичных гемопоэтических стволовых клеток / Е.А. Мамаева [и др.] // Гематология и трансфузиология.- 2021. - Т.66, № 4. - С.512-525.
15. Рехтина, И.Г. Эффективность помалидомидсодержащих программ у больных множественной миеломой при рефрактерности к леналидомиду // Онкогематология. - 2019. - Т.14, № 1. - С.8-12.
16. Роль помалидомида в лечении рецидивирующих и рефрактерных форм множественной миеломы /С.В. Волошин [и др.] // Онкогематология. -2022. - Т.17. - С.26-36.
17. Рыжков, В.В. Даратумумаб в лечении множественной миеломы // Медицинский совет. -2017. - Т.14.- С. 94-102.
18. Семочкин, С.В. и др. Профилактика и лечение бортезомибиндуцированной нейропатии у пациентов с множественной миеломой // Онкогематология. - 2022. - Т.17. - С. 141-150.
19. Семочкин, С.В. CART-клеточная терапия множественной миеломы по материалам конгрессов ASH-2021 и ASCO-2022 // Клиническая онкогематология. –2023. – Т.16, №1. – С.1-13.

20. Факторы, связанные с эффективной заготовкой и приживлением аутотрансплантата у пациентов с множественной миеломой / И.И. Кострома [и др.] // Клиническая онкогематология. - 2019. - Т.12, № 1. - С. 32-36.
21. Эффективность бортезомиба, мелфалана и преднизолона (ВМП) у пациентов с впервые выявленной множественной миеломой / Т.А. Митина [и др.] // Российский биомедицинский журнал. - 2013. - Т.14. -С.1030-1050.
22. Эффективность леналидомида, бортезомиба и преднизолона (RVP) при лечении пациентов с впервые выявленной множественной миеломой / К.А. Белоусов, Т.А. Митина [и др.] // Онкогематология. – 2019. – Т.14, №1. – С. 14-19.
23. Эффективность режимов комбинированной лекарственной предтрансплантационной подготовки у пациентов с однократной трансплантацией аутологичных гемопоэтических стволовых клеток при множественной миеломе / И.И. Кострома [и др.] // Клиническая онкогематология.- 2023. -Т. 16, № 1. -С. 88-95.