

ГОО «Таджикский государственный медицинский университет
им. Абуали ибни Сино»

УДК: 616 -006.448 – 031.82 – 06; 616.12; 616.61

На правах рукописи

Абдуллоева Ситора Наврузовна

**ОСНОВНЫЕ КЛИНИЧЕСКИЕ СИНДРОМЫ И КАРДИОРЕНАЛЬНЫЕ
ОСЛОЖНЕНИЯ ПРИ МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМЕ В
РЕСПУБЛИКЕ ТАДЖИКИСТАН**

Диссертация

на соискание учёной степени доктора философии (PhD),
доктора по специальности 6D110104 – Внутренние болезни

Научный руководитель:

доктор медицинских наук,
профессор

Мустафакулова Н.И.

Душанбе - 2023

Оглавление

Список сокращений и условных обозначений	4
Введение	5
Общая характеристика работы	8
Глава 1. Важнейшие и нерешенные аспекты эпидемиологии, этиопатогенеза, клиники, диагностики и лечения множественной миеломы и её осложнений (обзор литературы)	15
1.1. Эпидемиологические особенности множественной миеломы на современном этапе	15
1.2. Факторы риска, патогенетические и патофизиологические особенности развития множественной миеломы и кардиоренальных осложнений	19
1.3. Особенности клинических проявлений множественной миеломы в зависимости от стадии заболевания	27
1.4. Современные критерии диагностики множественной миеломы и её осложнений	29
1.5. Особенности лечения множественной миеломы с учётом кардиоренальных дисфункций	35
1.6. Качество жизни и выживаемость пациентов с множественной миеломой	40
Глава 2. Характеристика клинического материала и методы исследования	45
2.1. Общая характеристика пациентов, включённых в исследование	45
2.2. Методы исследования	49
2.2.1. Лабораторные исследования крови и мочи	49
2.2.2. Рентгенологические исследования костей	51
2.2.3. Цитологические исследования костного мозга	53
2.2.4. Определение лёгких цепей иммуноглобулинов (белка Бенс-Джонса) в моче	56
2.2.5. Оценка интенсивности болевого синдрома костно-суставной системы	57
2.2.6. Оценка коморбидности	58
2.2.7. Электро- и эхографические исследования сердца	58
2.2.8. Оценка уровня дистресса и качества жизни пациентов ...	59
2.3. Статистическая обработка полученных результатов	60
Глава 3. Особенности клинических проявлений, сложности диагностики и результаты лабораторных и инструментальных	

методов исследования при множественной миеломе	62
3.1. Особенности клинических проявлений и сложности клинической диагностики множественной миеломы	62
3.2. Гематологические показатели при множественной миеломе в зависимости от стадии патологии и развившихся осложнений	70
3.3. Состояние клеточного и гуморального иммунитета у пациентов с множественной миеломой в зависимости от стадии патологии	72
3.4. Клинико-рентгенологическая характеристика костно- суставных поражений при множественной миеломе в зависимости от стадии заболевания	74
3.5. Сопутствующие заболевания и коморбидный статус у пациентов с множественной миеломой в зависимости от стадии заболевания	82
Глава 4. Кардиоренальные и ренокардиальные взаимоотношения, синдром лизиса опухоли и уровень дистресса при множественной миеломе, алгоритм ранней её диагностики и стадирования	88
4.1. Кардиоренальные и ренокардиальные взаимоотношения у пациентов с множественной миеломой в зависимости от стадии патологии и возрастного аспекта	88
4.2. Морфофункциональное состояние сердца у пациентов с множественной миеломой в зависимости от стадии патологии и функционального состояния почек	92
4.3. Синдром лизиса опухоли у пациентов с множественной миеломой в зависимости от стадии патологии	93
4.4. Уровень дистресса и качества жизни больных множественной миеломой	97
4.5. Разработка алгоритма ранней диагностики и определения стадий множественной миеломы	101
Глава 5. Обсуждение полученных результатов	108
Выводы	127
Рекомендации по практическому использованию результатов	129
Список литературы	130
Список публикаций соискателя учёной степени	149

Список сокращений и условных обозначений

АГ – артериальная гипертензия
АД – артериальное давление
ДИ – доверительный интервал
КДР – конечно-диастолический размер
КРС – кардиоренальный синдром
КТ – компьютерная томография
МКБ – мочекаменная болезнь
ММ – множественная миелома
МРТ – магнитно-резонансная томография
НМЦ РТ – Национальный медицинский центр Республики Таджикистан
ОР – относительный риск
ПХТ – полихимиотерапия
РТ- Республика Таджикистан
РСП - результат, сообщаемый пациентом
СКФ – скорость клубочковой фильтрации
СЛЦИ - свободные лёгкие цепи иммуноглобулинов
ССО - сердечно-сосудистые осложнения
ССС - сердечно-сосудистая система
ТЗС – толщина задней стенки
ТМЖП – толщина межжелудочковой перегородки
УД - уровень доказательности
ФВ – фракция выброса
ХБП - хроническая болезнь почек
ХСН – хроническая сердечная недостаточность
CD3- (Т-лимфоциты)
CD4 – (Т-хелперы)
CD4/CD8 – иммунорегуляторный индекс
CD8+(Т-супрессоры)
CD₂₀ – (В-лимфоциты)
CRAB – hyper Calcemia, Renal failure, Anemia and Bone lesions
IMWG - International Myeloma Working Group
MGUS - Monoclonal gammopathy of undetermined significance
(моноклональная гаммапатия неясного значения)
NCCN - National Comprehensive Cancer Network
SMM - smoldering multiple myeloma (тлеющая множественная миелома)

Введение

Актуальность темы исследования. Множественная миелома (ММ), являясь одной из самых распространённых злокачественных опухолей кроветворной системы, ежегодно выявляется у 1–4 человек среди 100000 населения [Бессмельцев С.С., 2014; Бутуханова И.С., 2016; Виноградова О.Ю., 2019; Kazandjian D., 2019]. В структуре всех злокачественных новообразований человека на долю ММ приходится около 1,5% случаев [Kazandjian D., 2019]. Хотя этиология ММ до сих пор остается неизвестной, в её генезе значимую роль играют множество факторов риска [Chen X.C. et al., 2014; Curado M.P. et al., 2018; Maluskova D. et al., 2017; Tsang M. et al., 2019]. В Республике Таджикистан (РТ) распространённость ММ неизвестна из-за трудной диагностики патологии и неспецифичности клинических проявлений, ограниченного использования инструментальных методов исследования и нехватки специалистов в регионарных лечебно-диагностических учреждениях [Рахматов М.К., 2011; Мустафакулова Н.И. и др., 2019].

Множественная миелома характеризуется развитием амилоидоза с поражением сердца, почек и суставов, а также прогрессирующей анемией, вследствие чего она проявляется под маской кардиоваскулярных, нефрологических, суставных и гематологических заболеваний и долгое время остаётся нераспознанной [Соловьев М.В., 2016; Каприн А.Д. и др., 2017; Cehadj R.L., Miller R.D. 2018]. В связи с этим поиск путей, направленных на улучшение ранней диагностики ММ, остается актуальным [Рамасами К., и др., 2018; Хованских Е.А. и др., 2021], особенно в условиях Таджикистана [Мустафакулова Н.И. и др., 2019].

К триггерам развития ММ относятся: ионизирующее и рентгеновское облучение, приём лекарственных средств, стресс, вирусные и инфекционные заболевания [Новикова А.А. и др., 2018; Козич Ж.М., 2020; Blade J., 2015]. В этом контексте проведение научных исследований, направленных на

определение факторов риска развития ММ и на их основе создание шкалы прогнозирования возможного развития болезни являются актуальными [Chen J.H. et al., 2016; Gregersen H. et al., 2017; Chang-Chan D.Y.L. et al., 2021].

Повреждения почек, костей, сердца и лёгких является одним из основных проявлений, а также осложнений ММ, сочетанная встречаемость которых приводит не только к взаимному отягощению, но и является одним из факторов ранних неблагоприятных исходов [Салогуб Г.Н., 2014; Рамеев В.В. и др., 2019; Bringhen S., 2019].

Несмотря на внедрение новых методов лечения ММ, уровень летальности пациентов в течение пяти лет остаётся высоким и составляет 12,3-65,5%, а при наличии кардиоренальных осложнений пятилетняя выживаемость отмечается всего лишь у 17,7%-29,4% больных [Соловьев М.В., 2016; Каприн А.Д. и др., 2017; Sehadj R.L. et al., 2018]. В связи с этим имеются все основания необходимости улучшения результатов своевременной диагностики и лечения кардиоренального континуума с целью увеличения отдалённой выживаемости пациентов.

Степень научной разработанности изучаемой проблемы. В РФ до настоящего времени выполнены единичные научные исследования по различным аспектам диагностики и лечения гемобластозов [Рахронова О.Дж., 1995; Рахматов М.К., 2011; Мустафакулова Н.И. и др., 2019]. Вместе с тем, в них не рассмотрены вопросы эпидемиологии ММ, особенности гематологических и иммунологических её проявлений, а также причины поздней диагностики.

Следует отметить, что в нашем регионе ранее не проводилось исследование лёгких цепей иммуноглобулинов, как основного маркера диагностики ММ. При этом остаётся неизвестной степень чувствительности, специфичности и диагностической точности указанной методики.

Требуют детального изучения особенности ремоделирования сердца при различных стадиях ММ, состояния электрической активности и сократительной способности миокарда, степень прогрессирования сердечной

недостаточности, а также хронической почечной дисфункции при различных степенях тяжести обсуждаемой патологии [Любимова Н.В., 2017; Голенков А.К., 2019; Bringham S., 2018; Dumonted C.A., 2018]. Остаются малоизученными поражения почек и сердца на фоне проводимой полихимиотерапии, имеющей цито-, кардио- и нефротоксическое действие, а также показатели качества жизни и отдалённая выживаемость пациентов с ММ. В связи с этим нами в рамках настоящего диссертационного исследования было запланировано изучение основных клинических синдромов, особенностей кардиоренальных осложнений и факторов риска их развития, а также уровень дистресс-синдрома среди отечественной когорты пациентов. Также на основании полученных результатов запланирована разработка алгоритма своевременной диагностики и прогнозирования развития ММ позволяющего улучшить распознавание и лечение обсуждаемой патологии.

Связь исследования с программами (проектами), научной тематикой. Диссертационная работа соответствует 3 пункту «О приоритетных направлениях научных и научно-технических исследований в Республике Таджикистан на 2021-2025 годы» (утверждено Постановлением Правительства РТ от 26.09.2020 г., № 503) и выполнена в рамках реализации национальной программы «Перспективы профилактики и контроля неинфекционных заболеваний и травматизма в Республике Таджикистан на 2013-2023 годы» (утверждено Постановлением Правительства РТ от 03.12.2012 г., № 676), а также инициативной темы кафедры внутренних болезней №3 ГОУ «ТГМУ им. Абуали ибни Сино»: «Основные клинические синдромы и кардиоренальные осложнения при множественной миеломе в Республике Таджикистан».

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Цель исследования. Определить частоту, характер и особенности клинико-инструментальных проявлений множественной миеломы и её осложнений, уровень дистресса пациентов и разработать адаптированный алгоритм ранней диагностики, прогнозирования и стадирования патологии.

Задачи исследования:

1. Определить характер и особенности клинико-гематологических и иммунологических проявлений множественной миеломы в зависимости от стадии заболевания.
2. Изучить особенности костно-суставных поражений и анатомо-функционального состояния сердца при множественной миеломе с учетом стадии заболевания.
3. Выявить частоту и характер сопутствующих заболеваний, коморбидного статуса, особенностей кардиоренальных и ренокардиальных взаимоотношений у больных с множественной миеломой.
4. Изучить уровень дистресса пациентов с различными стадиями множественной миеломы и разработать алгоритм её ранней диагностики, прогнозирования и стадирования.

Объект исследования. Объектом исследования настоящей диссертационной работы послужили 177 пациентов с множественной миеломой, обследованных и пролеченных на клинической базе кафедры внутренних болезней №3 ГОУ «ТГМУ им. Абуали ибни Сино».

Предмет исследования. Предметом настоящего исследования явилось изучение особенностей клинических проявлений, гематологических и иммунологических изменений при ММ, частоты встречаемости почечных, кардиальных и костно-суставных поражений и осложнений, выявление характерных лучевых признаков изменений костной системы, оценка степени чувствительности определения белка Бенс-Джонса в моче, изучение уровня дистресса и качества жизни пациентов в зависимости от стадии

заболевания, а также усовершенствование алгоритма ранней диагностики, прогнозирования и стадирования обсуждаемой патологии.

Научная новизна исследования

На основании комплексных методов исследования установлено, что до развития терминальной стадии в большинстве случаев множественная миелома проявляется неспецифическими клиническими симптомами и протекает под «маской» других заболеваний, имея гетерогенный характер течения. Наиболее часто патология диагностируется в терминальной стадии или при развитии осложнений, в основном, среди лиц мужского пола, пожилого и старческого возрастов. Доказано, что выраженность гематологических и иммунологических изменений и нарушений зависит от стадии заболевания и по мере опухолевой прогрессии развивается тяжёлая панцитопения, глубокая дисфункция клеточного (снижение СД3- и СД4-лимфоцитов) и гуморального (снижение IgA, IgG и IgM) иммунитета.

Выявлено, что по мере прогрессирования множественной миеломы пропорционально возрастает выраженность болевого синдрома и костных поражений в виде участков деструкций, лизиса и выраженного остеопороза. Показано, что при терминальной стадии множественной миеломы на фоне «синдрома лизиса опухоли» развивается миеломная кардио- и нефропатии, вплоть до развития нарушений сократительной способности сердца и почечной дисфункции, тогда как во второй стадии заболевания возрастают проявления костных повреждений, а в начальной в более половине случаев заболевание протекает бессимптомно.

Впервые изучен характер сопутствующих заболеваний и уровень коморбидности у пациентов с множественной миеломой, частота и тяжесть которых напрямую были связаны со стадией опухолевой прогрессии и длительностью её течения. При развернутой и терминальной стадиях множественной миеломы кардиоренальные и ренокардиальные взаимоотношения отличаются развитием кардиомиопатии, анатомо-функциональными изменениям сердца, снижением фракции выброса и

систолической дисфункцией желудочков сердца, миеломной нефропатией с резким снижением скорости клубочковой фильтрации. Установлено, что развитие кардиоренального континуума приводит к формированию порочного круга, где сердечно-сосудистые заболевания ухудшают течение миеломной нефропатии, а почечная дисфункция с азотемией способствуют ухудшению течения кардиоваскулярной патологии.

Впервые среди отечественной когорты пациентов с множественной миеломой изучен уровень дистресса и установлена высокая ассоциация психического, физического и социального компонентов здоровья со стадией опухолевого процесса, наличием метастазов и сроками первичной диагностики патологии. Доказано развитие психологического стресса как на ранних, так и в терминальных стадиях заболевания, что необходимо учитывать при лечении пациентов.

С целью ранней диагностики множественной миеломы и её стадирования разработан специальный алгоритм, позволяющий не только своевременно распознавать заболевание на ранних стадиях, но и своевременно предупреждать риск или развития осложнений, тем самым проводить их профилактику.

Теоретическая и научно-практическая значимость исследования.

Теоретическая значимость исследования заключается в том, что определены основные клинические проявления и осложнения ММ, степень иммунных нарушений и гематологических изменений, особенности кардиоренального континуума, уровень дистресса и качество жизни пациентов в зависимости от стадии обсуждаемой патологии. Полученные результаты указывают на важность ранней диагностики не только ММ, но и основных её осложнений – поражения сердца и почек - во избежание прогрессирования их дисфункции и с целью улучшения выживаемости, повышения качества жизни пациентов в отдаленном периоде.

Полученные результаты исследования основных клинических синдромов и кардиоренальных и ренокардиальных взаимоотношений при

ММ позволяют прогнозировать особенности клинического течения и выбрать соответствующие методы диагностики и лечения на ранних этапах заболевания. Установленные закономерности кардиоренальных и ренокардиальных взаимоотношений при множественной миеломе могут быть использованы в работе гематологов и в учебном процессе студентов, клинических интернов и ординаторов высших медицинских учебных заведений.

Положения, выносимые на защиту

1. При начальных стадиях множественной миеломы в большинстве случаев её патогномоничные клиничко-инструментальные симптомы проявляются недостаточно. Для прогрессирования патологии характерны: развитие миелодепрессии, костнодеструктивные изменения, дисфункции клеточного и гуморального иммунитета, развитие панцитопении, гиперкальциемия, увеличение содержания атипичных плазматических клеток и усиление кардиоренальных взаимоотношений, что в итоге приводит к утяжелению состояния пациентов и развитию интоксикационного синдрома.

2. Вследствие прогрессирования клональной пролиферации опухолевых плазматических клеток пропорционально увеличивается выраженность костной деструкции, болевого и остеопенического синдромов, морфофункциональных изменений сердца и почек в виде кардиомиопатии, снижается насосная функция сердца, развивается хроническая сердечная недостаточность, миеломная нефропатия, почечная дисфункция, коморбидность и инфекционные осложнения с негативным исходом.

3. При множественной миеломе выявляется поражение органов и систем, степень тяжести проявления которых напрямую связана со стадией опухолевой прогрессии, проведением полихимиотерапии, возрастом и полом пациентов, а их ассоциация с обсуждаемой патологией усугубляет течение последней. Кардиоренальные и ренокардиальные взаимоотношения, в основном, развиваются в терминальной стадии множественной миеломы при прогрессировании «синдрома лизиса опухоли» в виде миеломной кардио- и

нефропатии вплоть до развития глубокого ремоделирования сердца и почечной дисфункции без экстраренальных нарушений.

4. У абсолютного большинства пациентов с множественной миеломой отмечается снижение психического, физического и социального компонентов качества жизни, тяжесть которых имеет прямую корреляционную связь со стадией опухолевого процесса и её метастазированием.

5. Разработанный алгоритм ранней диагностики позволяет качественно улучшить распознавание заболевания на ранних стадиях, тем самым улучшить результаты своевременной диагностики и выживаемости пациентов.

Степень достоверности результатов. Достоверность результатов диссертации подтверждается достаточным объемом клинического материала, использованием современных высокоинформативных дополнительных методов исследования, статистической обработкой результатов исследования, сравнительным анализом полученных данных с результатами ранее проведенных исследований, а также публикациями результатов исследования в рецензируемых научных изданиях. Дизайн исследования был одобрен этическим комитетом ГОУ ТГМУ им. Абуали ибни Сино (протокол №7 от 27.03.2020 г.).

Соответствие диссертации паспорту научной специальности. Цель и задачи исследования диссертации, использованные методы клинической, лабораторной и инструментальной диагностики соответствуют паспорту ВАК при Президенте РФ по специальности 14.01.04 - Внутренние болезни, в частности, подпункту 3.1. «Структура, частота и основные клинические синдромы ММ»; подпункту 3.2. «Основные гематологические особенности ММ в зависимости от стадии заболевания»; подпункту 3.3. «Состояние клеточного и гуморального иммунитета у пациентов с ММ в зависимости от стадии заболевания»; подпункту 3.4. «Клинико-рентгенологические особенности костно-суставных поражений при ММ в зависимости от стадии

заболевания»; подпункту 3.5. «Состояние коморбидного статуса у пациентов с ММ»; подпункту 3.6 «Результаты оценки качества жизни больных с ММ»; подпункту 4.1. «Кардиоренальные и ренокардиальные взаимоотношения у пациентов с ММ в зависимости от стадии заболевания и возрастного аспекта»; подпункту 4.2 «Морфофункциональное состояние сердца у больных ММ в зависимости от стадии заболевания и функционального состояния почек»; подпункту 4.3 «Синдром лизиса опухоли у пациентов с ММ в зависимости от стадии патологии».

Личный вклад автора в исследование. Автор лично провёл подробный анализ современной литературы, на основании которого определены малоизученные и нерешенные аспекты эпидемиологии, клиники, диагностики и лечения множественной миеломы и на их основе были определены цель и задачи диссертационного исследования. Диссертантом проведён полный сбор клинического материала, его статистическая обработка, тщательный анализ полученных результатов. Автор также принимал непосредственное участие в обследовании и курации пациентов с множественной миеломой, проведении дополнительных методов исследования, реабилитации и диспансеризации пациентов, а также изучении различных параметров качества жизни пациентов. На основании полученных данных автором написаны главы диссертации, основные результаты которых опубликованы в виде статей и тезисов в рецензируемых научных изданиях и материалах различных конференций.

Апробация и реализация результатов диссертации. Материалы диссертации доложены на: 67-й годичной научно-практической конференции ГОУ «ТГМУ им. Абуали ибни Сино»: «Медицинская наука XXI века – взгляд в будущее» (Душанбе, 2019); XIV, XV и XVI годичных научно-практических конференциях молодых ученых и студентов ГОУ «ТГМУ им. Абуали ибни Сино» (Душанбе, 2019, 2020, 2021); заседании объединенной межкафедральной экспертной проблемной комиссии ГОУ «ТГМУ им. Абуали ибни Сино» по терапевтическим дисциплинам (Душанбе, протокол

№ 6 от 14.10.2022 г.). Основные научные результаты, положения и практические рекомендации диссертации внедрены в практику гематологического отделения ГУ «Национальный медицинский центр РТ» «Шифобахш», а также в учебный процесс кафедры внутренних болезней №3 ГОУ «ТГМУ им. Абуали ибни Сино».

Публикации по теме диссертации. По теме диссертации опубликованы 15 научных работ, в том числе 5 статей в рецензируемых научных изданиях, входящих в перечень рекомендуемых ВАК при Президенте Республики Таджикистан. Также на изобретение «Способ ранней диагностики и определения стадии множественной миеломы» получен патент Республики Таджикистан №ТJ 1349 от 15.02.2023 г.

Структура и объём диссертации. Диссертационная работа изложена на 151 странице компьютерного текста. Состоит из введения, общей характеристики работы, обзора литературы, материала и методов исследования, 2 глав собственных исследований, обсуждения полученных результатов, выводов, практических рекомендаций, списка литературы. Библиографический указатель содержит 165 источников, из них 52 - на русском и 113 – на английском языках. Диссертация иллюстрирована 15 таблицами, 24 рисунками.

Глава 1. Важнейшие и нерешенные аспекты эпидемиологии, этиопатогенеза, клиники, диагностики и лечения множественной миеломы и её осложнений (обзор литературы)

1.1. Эпидемиологические особенности множественной миеломы на современном этапе

Множественная миелома - гемобластоз, характеризующийся клональной пролиферацией плазматических клеток с инфильтрацией костного мозга и секрецией моноклонального иммуноглобулина [101]. Являясь одной из самых распространённых злокачественных опухолей кроветворной системы, согласно классификации Всемирной Организации Здравоохранения, она относится к опухолям с преимущественным поражением В-клеток [150].

В структуре всех злокачественных опухолей человека на долю ММ приходится около 1,5% случаев, и она ежегодно выявляется у 1-4 человек среди 100000 населения [127, 150]. Опухоли кроветворной системы и лимфоидной ткани в 10-20% случаев представлены ММ, частота которой имеет тенденцию к ежегодному увеличению [127, 128, 150]. В мировом масштабе динамика её ежегодного роста отмечается как среди мужчин, так и женщин, составляя в среднем 1,4-1,6 случаев на 100000 лиц обоих полов соответственно [89, 90, 138].

В зависимости от региона проживания населения наиболее высокая заболеваемость отмечается среди жителей США [127], Европы [128] и Австралии [94], наименьшая – у жителей Японии [126, 165], Южной Кореи [95] и Китая [67, 138]. Так, по данным Siegel R.L. et al. (2018), ежегодно в США диагностируется более 30000 новых случаев и 12000 летальных исходов [147]. В Китае, по данным Chen X.C., Chen X.Z. (2014), заболеваемость ММ составляет 1,3 на 100000 человек, и абсолютное число пациентов – это лица пожилого и старческого возрастов [67]. Согласно результатам недавно опубликованных научных работ китайскими учёными, было показано, что общая распространённость ММ в 2000 году составила

5,81 случаев (6,40 среди мужчин и 4,94 среди женщин) на 100000 населения, и в 2016 году произошло значимое её снижение до 1,17 (1,35 среди мужчин и 0,98 среди женщин) случаев на 100000 населения [131].

Во Франции, несмотря на то, что миелому ежегодно диагностируют чуть менее чем у 5000 человек, это относительно редкое заболевание, по сравнению с другими видами рака [147].

Анализ данных, проведённый корейскими авторами, показал, что распространённость ММ составляет 1,7% в структуре всех онкологических заболеваний и наиболее часто заболевание отмечается среди лиц мужского пола в возрасте 70 лет и старше [122].

В систематическом обзоре К. Yamabe et al. (2015) было показано, что годовичная и пятилетняя распространённость ММ в Японии составляли 1,3-5,4 и 9,7-10,1 на 100000 человек соответственно, а общие медицинские расходы для ведения подобных пациентов превысили 100.000 евро (1383 000 иен) [165].

Одним из крупных эпидемиологических исследований, посвящённых ММ, является работа Curodo M.P. et al. (2018), где авторы проанализировали заболеваемость и смертность среди населения Латинской Америки [87]. Было выявлено, что наиболее высокий средний уровень заболеваемости ММ зафиксирован в Колумбии, составив 14,2 и 12,8 на 100000 жителей среди мужчин и женщин соответственно. Вместе с тем, смертность была выше среди населения Гватемалы (12,5% у мужчин и 8,8% у женщин в течение года) и в основном была связана с ограниченной доступностью современных методов ранней диагностики и лечения ММ.

Совсем недавно опубликованная работа Chang-Chan D.Y.L. et al. (2021) показала, что за период 23-летнего наблюдения населения городов Жироны и Гранады Испании заболеваемость ММ у жителей этих регионов оставалась стабильной, а пятилетняя выживаемость в периоды 1994-2001 и 2010-2016 годов увеличилась с 27,4% до 47,4% [160].

В опубликованной работе Maluskova D. et al. (2017) распространённость ММ в Чешской Республике в 2014 году составила 4,8 случаев на 100000 населения, случаи впервые диагностированной ММ в этот период увеличились на 26,9%, а летальных исходов – на 8,3%. Пятилетняя выживаемость пациентов, по данным авторов, составила около 40% [80].

По данным канадских исследователей, средний уровень заболеваемости ММ в этой стране составляет 54,29 случаев на 1000000 населения в год и отмечается устойчивый ежегодный прирост [120]. Средний возраст пациентов на момент диагностики ММ составил $70 \pm 12,1$ лет, 53,7% из них являлись лицами мужского пола. По мнению авторов, более высокие показатели заболеваемости были отмечены у населения небольших городов и сельских местностей, что было связано с экологическими факторами, в частности, воздействием пестицидов, применяемых в сельском хозяйстве [120].

Согласно данным Каприна А.Д. и соавт. (2016), в 2016 году в Российской Федерации 5,7% пациентов, находящихся на учёте в онкологических учреждениях страны, страдали злокачественными новообразованиями лимфатической и кроветворной тканей. Их распространённость составила 135,8 случаев на 100000 населения, пятилетний индекс накопления был равен всего лишь 13,7 ед., впервые новообразования были диагностированы у 8%, а летальность была отмечена у 22,5% пациентов [17]. Вместе с тем, по мнению Мерабишвили В.М. (2019), имеет место значимое снижение стандартизованного показателя смертности, в основном, среди лиц мужского пола на 14,33% [23].

В исследовании Виноградовой О.В. и соавт. (2019), посвящённом изучению эпидемиологии ММ среди населения Москвы, было показано, что заболеваемость в среднем составляет 2,5 случая на 100000 лиц и отмечается ежегодная тенденция к увеличению числа больных. Так, согласно данным авторов, за период с 2009 (n=219) по 2018 (n=385) годы количество пациентов с впервые диагностированной ММ возросло на 75,8%, в основном

среди лиц в возрасте 60-69 лет, что было обусловлено увеличением продолжительности жизни населения. Вместе с тем, по данным этого же исследования, отмечается значимое снижение частоты летальных исходов с 19% (в 2009 г.) до 10% (в 2018 г.), что авторы связывают с применением новых лекарственных средств и эффективных схем лечения, а также трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток [50].

По данным И.С. Бутуханова и соавт. (2016), за период 2009-2015 гг. в Бурятии отмечался значимый рост заболеваемости ММ, в основном за счет лиц женского пола, пожилого возраста, проживающих преимущественно в городских условиях [4]. Подобная тенденция ранее была подтверждена и в других регионах Российской Федерации, о чем свидетельствуют опубликованные работы академика М.И. Давыдова с соавт. (2011) [9], а позднее академиком А.Д. Каприном с соавт. (2018) [11].

В Таджикистане точная распространённость ММ неизвестна, как по причине трудной диагностики патологии из-за неспецифичности клинических её проявлений, так и из-за отсутствия специализированных онкогематологических центров на регионарном уровне, а также в связи с нехваткой высококвалифицированных специалистов в районных лечебно-диагностических учреждениях. Согласно данным Мустафакуловой Н.А. и соавт. (2019), за 10-летний период (2010-2019) ММ была диагностирована у 130 человек в возрасте 63-77 лет. Авторы отмечают, что 27,7% пациентов обратились в Республиканский научный центр онкологии МЗиСЗН РТ, а 72,3% – в гематологическое отделение Согдийской областной клинической больницы им. С. Кутбиддинова [19]. Однако осталось неизвестным число пациентов с диагностированной ММ, получивших лечение в других специализированных отделениях, в том числе и в Национальном медицинском центре Республики Таджикистан, где базируется крупнейшее в республике отделение гематологии. Это подтверждает необходимость создания единого регистра по заболеваемости ММ в нашей стране и

проведения научных исследований с целью раннего скрининга и адекватного лечения.

Таким образом, анализ данных литературы показывает, что распространённость ММ имеет неравномерный характер, кроме того, отмечается тенденция к росту заболеваемости среди населения большинства регионов мира, в основном среди лиц мужского пола, пожилого и старческого возрастов. Хотя этиология ММ остаётся до конца не изученной, по мнению большинства исследователей [50, 88, 94, 106, 120, 127, 128, 150], приводящим к прогрессирующему росту заболеваемости населения относят пожилой и старческий возраст, мужской пол, воздействие негативных факторов окружающей среды (ионизирующая радиация, химические агенты), семейная предрасположенность, увеличение числа хронических аутоиммунных процессов и ожирение. Внедрение новых методов лечения, включая фармакохимиотерапию и пересадку гемопоэтических клеток, способствовало значительному увеличению пятилетней выживаемости пациентов.

1.2. Факторы риска, патогенетические и патофизиологические особенности развития множественной миеломы и кардиоренальных осложнений

Точная причина миеломы до сих пор неизвестна. Было изучено множество возможных факторов риска, чтобы попытаться определить, могут ли они быть связаны с возникновением заболевания [58, 100, 132, 144, 148, 157]. Согласно опубликованным исследованиям, воздействие определенных продуктов (пестициды, химикаты, растворители и металлы) в профессиональной среде может увеличить риск возникновения заболевания [33, 132]. В число таких профессий включены фермеры, пожарные, парикмахеры и люди, работающие в химической, фармацевтической и нефтяной промышленности. Однако связь между воздействием этих вредных профессиональных воздействий и миеломой четко не установлена [130].

Известны редкие семейные случаи, свидетельствующие о наличии факторов генетической предрасположенности. Крупные исследования секвенирования (GWAS для изучения полногеномных ассоциаций) позволили выявить наследственные варианты, коррелирующие с риском возникновения ММ [69, 97, 130, 148].

ММ может предшествовать потенциально предмиеломатозное состояние, называемое моноклональной дисглобулинемией неопределенного значения [112, 123, 136, 143]. Патология возникает, когда плазматическая клетка подвергается аномальным изменениям. Чаще всего, когда клетка аномальна, она быстро погибает или уничтожается иммунной системой. Но может случиться так, что аномальные изменения, которые в ней происходят, позволяют ей не погибнуть и избежать воздействия иммунной системы [130]. Затем она чрезмерно и бесконтрольно размножается, воспроизводя популяцию клонов, которые постепенно проникают в костный мозг [130, 148]. Такой процесс отмечается при всех видах раковых поражений [148].

Миеломная нефропатия является следствием внутриканальцевой преципитации легких цепей. При частоте 33% подтвержденных биопсией внутрипочечных изменений миеломная болезнь почек является наиболее частым структурным поражением [79, 107, 157]. Причиной является перегрузка первичной мочи легкой цепью иммуноглобулинов, продуцируемой клоном плазматических клеток. Следствием этого является то, что физиологическая реабсорбция небольших количеств свободных легких цепей во время концентрации мочи в канальцах становится невозможной [1, 157]. Производство растворимости превышено, легкие цепи выпадают в осадок и образуются белковые цилиндры. Вероятность этой дисфункции, которая может возникнуть внезапно, коррелирует с концентрацией легких цепей в сыворотке, женским полом и нарушением функции почек [96, 140].

Классический вариант развёрнутого клинического течения ММ включает в себя гиперкальцемию ($>2,75$ ммоль/л), хроническую почечную

дисфункцию (показатели креатинина в сыворотки крови >173 мкмоль/л), анемию (уровень гемоглобина <100 г/л), поражения костной системы (очаги лизиса или снижение минеральной плотности костей с компрессионными переломами, по данным лучевых методов исследования) и изменения клеточного состава сыворотки крови (моноклональный парапротеин и плазмоклеточная инфильтрация костного мозга) [94, 116, 150]. Вышеуказанные изменения могут выступить в качестве как прямого повреждающего агента внутренних органов, так и опосредованного, которые приводят к ухудшению течения имеющихся хронических кардиореспираторно-ренальных заболеваний [55, 60, 61, 62, 64, 65]. ММ порой протекает под маской ревматической лихорадки [41].

Известно, что ММ в абсолютном большинстве случаев диагностируется среди лиц преклонного возраста и, в основном, мужского пола, которые имеют предрасположение к развитию кардиоваскулярной патологии или уже ею страдают [116]. Согласно данным различных авторов, у 34,2-53,1% пациентов при первичной диагностике ММ выявляется хотя бы одно сопутствующее заболевание, у 17,1-36,7% – две патологии, а у 7,1-24,2% – три и более поражений различных органов и систем, которые формируют коморбидный фон [87, 88, 120, 122, 126, 128, 131].

Среди сопутствующих заболеваний наиболее часто выявляются сердечно-сосудистая патология (12,1-47,9%), хроническая болезнь почек (ХБП) (7,2-63,4%), респираторные (3,4-18,2%), эндокринные (1,2-6,5%) и церебральные (1,4-5,1%) нарушения [5, 6, 22, 72, 88, 126, 155]. Вместе с тем, как отмечается в вышеуказанных исследованиях, частота обнаружения сопутствующих заболеваний, а также коморбидного фона напрямую зависит от увеличения возраста пациентов.

Кроме того, происходящие в организме значительные изменения при ММ приводят к прямому или косвенному негативному воздействию, главным образом, на сердечно-сосудистую систему (ССС), а применяемые химиопрепараты, кроме пользы, также имеют кардиотоксичный эффект, что

приводит к ухудшению течения имеющихся кардиальных осложнений [71, 137, 161]. Именно комбинация факторов риска увеличивает возможность поражения ССС или же ухудшает течение патологии [64, 65, 70].

Одним из ключевых субстратов поражения сердечной мышцы, приводящих к снижению не только её контрактильной способности, но и к органическим изменениям, являются свободные лёгкие цепи иммуноглобулинов (СЛЦИ), которые вырабатываются неопластами плазматических клеток и приводят к их амилоидозу [1, 28, 55, 60, 61, 65]. Данное явление отмечается не у всех пациентов: согласно исследованиям некоторых авторов, амилоидоз регистрируется у 15-50% больных, в основном, имеющих бурное течение заболевания, не поддающееся химиотерапии [55, 65].

Накопление и последующее воздействие СЛЦИ и парапротеинов на эндо- и миокард приводят к развитию иммунных реакций с последующей инфильтрацией и утолщением стенок последних [28, 30, 32]. Прогрессирование подобной цепочки приводит к развитию органических изменений сердечной мышцы, нарушению её сократительной способности и рестриктивной кардиомиопатии [60, 61]. У 2-7% пациентов также отмечается откладывание нитей СЛЦИ на поверхности эндокарда и клапанах сердца, что в последующем приводит к их органической перестройке и развитию клапанного стеноза или недостаточности с развитием сердечной недостаточности [28, 30, 32, 60].

Почечная недостаточность может возникнуть у около 50% пациентов во время болезни. Причин может быть несколько [79, 107, 157]. Миеломная цилиндрическая нефропатия — классическое состояние, характеризующееся преципитацией цилиндров, образованных легкими цепями иммуноглобулинов и белками Тамма-Хорсфалла в дистальных канальцах [3, 8, 24, 34]. Существует несколько других почечных нарушений: с отложениями легких цепей иммуноглобулинов, амилоидозом, болезнью Фанкони [34, 58, 70, 91].

Нередки инфекционные осложнения, чаще всего вызванные грамположительными бактериальными кокками (стафилококки или стрептококки, в том числе пневмококки) или грамотрицательными бактериями [15, 16, 54, 100, 119]. Они могут стать причиной развития таких заболеваний, как пневмония, менингит, сепсис, инфекции мочевыводящих путей. Использование ингибиторов протеаз увеличивает риск появления опоясывающего лишая. Грибковые инфекции встречаются редко, чаще наблюдаются у пациентов в запущенной фазе. Инфекции способствуют гипогаммаглобулинемии, нейтропении и лимфопении, обусловленных лечением [16, 54].

Классически считается, что при очень высоком моноклональном компоненте у пациентов может наблюдаться синдром повышенной вязкости с аномалиями глазного дна и нейросенсорными расстройствами, но это осложнение остается в глобальном масштабе редким [25].

Некоторыми исследованиями было продемонстрировано, что в патогенезе сердечно-сосудистых осложнений (ССО) при ММ, кроме иммунных реакций, также играют роль такие факторы риска, как гиперкальциемия, анемия и хроническая почечная дисфункция [103]. При этом последняя приводит к развитию кардиоренального континуума, при котором развивается порочный круг, где ССО ухудшают течение почечной недостаточности, а почечная дисфункция, характеризующаяся азотемией и другими метаболическими нарушениями, приводит к ухудшению течения ССЗ [70, 84]. Избыточное высвобождение кальция из костей с последующей гиперкальциемией приводит к укорочению интервала QT и аритмиям, являясь пусковым механизмом в развитии хронической сердечной недостаточности. [103]

В генезе кардиальных поражений при ММ немаловажная роль принадлежит нарушениям в системе гемо- и гомеостаза организма, обусловленных непосредственно опухолевым процессом [55, 57, 60, 65, 71]. Так, образованные патологические СЛЦИ, взаимодействуя с эритроцитами и

тромбоцитами, приводят к нарушению их нормального функционирования, снижению их деформируемости и повышению их агрегационной способности, что является основным звеном в развитии гиперкоагуляционного синдрома и нарушений микроциркуляции [52, 89]. Застой крови на микроциркуляторном уровне в последующем приводит к гипоксии тканей, развитию метаболических нарушений и активации провоспалительной системы. Подобные изменения, в основном, возникают в тканях сердца, почек, печени и лёгких. Отмеченные нарушения реологии крови приводят к метаболическим изменениям кардиомиоцитов и их дистрофии, являясь, тем самым, одной из причин снижения сократимости сердечной мышцы и ухудшения насосной функции желудочков сердца [52, 60, 61].

Также в патогенезе ССО играют роль гуморальные нарушения. Так, вследствие поражения почечной ткани развивается почечная дисфункция, из-за чего происходит избыточное высвобождение ренина [142]. В свою очередь, ренин приводит к активации ангиотензина II, который оказывает сосудосуживающее действие, повышает артериальное давление и способствует стимуляции синтеза альдостерона в надпочечниках [79]. Активация ренин-ангиотензин-адреналовой системы способствует ремоделированию сердца путём повышения АД, увеличения пред- и постнагрузки, а также развития гипертрофии миокарда [65, 99].

По данным японских исследователей во главе с Akihiro Nakagomi (2014), в развитии хронической сердечной недостаточности с неблагоприятным прогнозом значимую роль также играет низкий уровень холестерина в сыворотке крови [141]. В работе Thomas Matthes et al. (2016) было продемонстрировано, что одну из значимых ролей в патогенезе ММ играет интерлейкин 6 (ИЛ-6). Так, по мнению авторов, указанный цитокин с широким спектром функций является пролиферативным фактором не только ММ, но и других злокачественных опухолей из плазматических клеток. В связи с этим авторы при лечении пациентов рекомендуют использование

антагонистов ИЛ-6 [118]. Аналогичные данные представлены в исследовании John A. Lust et al. (2016), где авторы отмечали не только высокое содержание ИЛ-6 и ИЛ-1 у пациентов с ММ, но и значимое повышение С-реактивного белка [139].

Janina Wolf et al. (2014) отмечают, что ИЛ-6 представляет собой многофункциональный цитокин с четко выраженными про- и противовоспалительными свойствами и он может участвовать не только в патогенезе, но и в рецидиве множественной миеломы [164].

Таким образом, вышеуказанные факторы, являясь основными в патогенезе развития ССО у больных ММ, имеют порочный круг взаимодействия и в конечном итоге способствуют развитию хронической сердечной недостаточности.

Повреждения почечной паренхимы при ММ встречаются в абсолютном большинстве случаев, и степень их прогрессирования является определяющей в выживаемости пациентов [34, 58, 70, 79, 91, 107, 157]. Так, согласно данным Heher E.C. et al. (2013), различные стадии ХБП при первичной диагностике ММ выявляются у 72% пациентов, а в 30-50% случаев она развивается уже в период клинической манифестации ММ и/или при проведении лечения [107].

Аналогичные данные приводят и Salahuddin A.Z. et al. (2019), которые при первичной диагностике ММ выявили хроническую почечную дисфункцию у 70% пациентов [142]. Медианы сывороточного креатинина и суточной протеинурии, по данным авторов, составили 256 мкмоль/л и 1,24 г/сутки соответственно. Однако авторы отмечают, что протеинурия Бенс-Джонса была обнаружена у 27% пациентов, а в проведении диализа нуждались только 15% больных.

Патогенез почечного повреждения при ММ выглядит следующим образом. Продуцируемые плазматическими клетками СЛЦИ накапливаются не только в печени и сердце, но и с током крови достигают почек. В последующем, взаимодействуя с уромулином (белком Тамма-Хорсфалла),

образующимся в восходящей части петли Генле, образуют цилиндры, которые приводят к обструкции последней [29, 43, 47]. Также СЛЦИ, взаимодействуя с мегалином и кубулином, являющимися рецепторами проксимальных канальцев, путём эндоцитоза проникают внутрь клеток и приводят к активации провоспалительных цитокинов и моноцитарного хемоаттрактантного белка-1 [77, 78]. В последующем развиваются иммунное воспаление и фиброз, что в конечном итоге приводит к тубулопатии и амилоидозу, финалом которых является полная потеря экскреторной функции нефрона [47, 78, 143]. Кроме того, СЛЦИ, взаимодействуя с сосудами клубочков, приводят к их воспалению и развитию тромботической микроангиопатии или, так называемому, Ig-индуцированному эндотелиальному повреждению клубочков, что является причиной нарушения фильтрационной способности нефрона [43, 143].

В ряде случаев повреждение почек носит острый характер и, согласно данным Hutchison С.А. et al. (2011), в его патогенезе значительную роль играет чрезмерно избыточное выделение СЛЦИ опухолевыми клетками и массивная закупорка ими канальцев почек [157]. Такой тип повреждения почечной паренхимы, по данным авторов, в основном встречается при молниеносной форме ММ, а также при снижении резервных возможностей почек вследствие их вторичного повреждения другими неспецифическими воспалительными процессами. Также в развитии и/или ухудшении течения почечной дисфункции играют роль имеющиеся ССО, гиперкальциемия, инфекционные процессы, прямая инвазия паренхимы почек плазматическими клетками [29, 47].

Таким образом, повреждение почек со снижением их экскреторной функции является одним из ключевых среди всех возможных осложнений ММ. Оно в большинстве случаев уже имеет место при первичной диагностике ММ, кроме прочего, возможно острое его развитие на почве как снижения резервных возможностей самой почки, так и чрезмерной выработки СЛЦИ. Развитие кардиоренального континуума приводит к

ухудшению течения как кардиальных, так и почечных осложнений и является одним из факторов ранней смертности пациентов.

1.3. Особенности клинических проявлений множественной миеломы в зависимости от стадии заболевания

Клинические проявления ММ прежде всего зависят от степени возрастания числа плазматических клеток, стадии заболевания, возрастного аспекта, наличия инфекционных осложнений и коморбидного статуса [2, 12, 19, 22, 27, 35, 72 148]. Множественная миелома является злокачественной патологией, поражающей систему В-лимфоцитов, в результате чего возникает неопластическая пролиферация в костномозговых структурах, а в некоторых случаях и в других органах, плазматических клеток, которые продуцируют моноклональный иммуноглобулин, что приводит к гиперсекреции IgG [13, 14, 36, 38, 42, 48]. При ММ плазматические клетки крови бесконтрольно растут. Это и является основной причиной развития болезни [38, 80, 163].

По характеру распространённости выделяют несколько форм миеломы: диффузную, диффузно-очаговую, очаговую. По клеточному варианту: плазмоцитарную, плазмобластную, мелкоклеточную миелому. По характеру секреции: несекретирующая, секретирующая, миелому Бенс-Джонса, G-, A-, M-миеломы [102, 104]. Согласно классификации Durie B.G., Salmon S.E. (1975), [80] выделяют 3 стадии ММ:

I стадия - в начальной фазе заболевания в большинстве случаев ММ протекает бессимптомно и определяется по некоторым показателям анализа крови и мочи. На фоне нормальных уровней гемоглобина и кальция крови, отсутствия костных поражений или наличия небольшого такого участка в анализах выявляется незначительное количество моноклонального иммуноглобулина, альбумина более 35 г/л, β -2-микроглобулина менее 3,5 мг/л, парапротеина сыворотки менее 50 г/л;

II стадия - появляются незначительные клинические симптомы, которые колеблются между 1 и 3 стадиями, первыми проявлениями болезни

являются мигрирующие боли в костях (позвоночник, рёбра), усиливающиеся при перемене тела, при уровнях альбумина менее 35 г/л, β -2-микроглобулина менее 3,5 мг/л;

III стадия - терминальная стадия ММ характеризуется прогрессированием костных поражений в виде остеодеструкции, остеопороза, остеолизиса и патологических переломов, иммунодефицитного, анемического и геморрагического синдромов (присоединение бактериальных и вирусных инфекций, септических пневмоний), миеломной кардио- и нефропатии, почечной недостаточностью и амилоидозом почек, клиническими проявлениями гиперкальцемического синдрома (тошнота, рвота, полиурия, сонливость, психическо-неврологические расстройства).

Доказано, что молодой возраст отличается менее выраженными аллергическими реакциями и значительным увеличением как гуморального, так и клеточного иммунитета, средний возраст характеризуется наивысшей аллергизацией организма, тогда как у лиц старше 60 лет аллергические и иммунологические показатели подавляются и прогрессируют неспецифические воспалительные заболевания [54, 119-121, 123].

Описаны случаи, когда при ММ независимо от возрастного аспекта обнаружено подавление как клеточного, так и гуморального иммунитета [18, 20, 36]. При данной патологии с увеличением возраста неуклонно возрастает риск развития поражений внутренних органов. Тяжесть состояния при ММ определяется не только основным заболеванием, но и зависит от коморбидного статуса, который, несомненно, влияет на её течение [5, 44].

Риск развития инфекционных и неинфекционных осложнений у пациентов со средним и высоким уровнями коморбидности имеет статистически значимые различия относительно пациентов с низким уровнем коморбидности. Своевременная диагностика и коррекция сопутствующей патологии у пациентов с ММ позволяет предотвратить грозные осложнения и возможную летальность. Проблема сочетания ММ с другими заболеваниями в РТ остается неизученной [19].

Таким образом, клиническая картина при ММ зависит от стадии заболевания, возрастного аспекта, наличия инфекционных осложнений и коморбидного статуса.

1.4. Современные критерии диагностики множественной миеломы и её осложнений

Характерными для ММ являются неспецифичность симптоматики и схожесть её клинических проявлений с другими заболеваниями, что является одной из причин поздней диагностики. Необходимо отметить, что ММ может поражать любой орган и систему организма, вызывая тем самым разнообразные симптомы.

Предложенные ранее Durie B.G., Salmon S.E. (1975) критерии диагностики [80] и международная система стадирования ММ [104] в настоящее время представляют исторический интерес, так как имеют множество недостатков и не отвечают требованиям современной науки. В этой связи Международной рабочей группой по миеломе (International Myeloma Working Group – IMWG) были предложены диагностические критерии, носящие название CRAB (hyperCalcemia, Renal failure, Anemia and Bone lesions) [75]. В последующем было проведено небольшое изменение этих критериев для удобства использования в ежедневной клинической практике, а также проведения научных исследований [110].

Разнообразие и схожесть клинических признаков ММ с другими моноклональными гаммапатиями, а также разработка и внедрение новых лабораторно-инструментальных методов исследования явились основными в пересмотре CRAB-критериев её диагностики. В этой связи IMWG в 2014 году были предложены усовершенствованные диагностические критерии ММ, которые включают в себя:

- гиперкальцемию ($>2,75$ ммоль/л);
- хроническую почечную недостаточность (клиренс креатинина 40 мл/мин или уровень креатинина в сыворотке крови >173 мкмоль/л);
- анемию (уровень гемоглобина <100 г/л);

- поражения костной системы (очаги лизиса или снижение минеральной плотности костей с компрессионными переломами, по данным лучевых методов исследования);

- изменения клеточного состава сыворотки крови (моноклональный парапротеин и плазмоклеточная инфильтрация костного мозга $\geq 10\%$);

- уровень клональных плазматических клеток костного мозга $\geq 60\%$;

- концентрацию СЛЦИ в сыворотке крови ≥ 100 ;

- один и более очагов поражения костей при МРТ исследовании [103].

Данные критерии позволяют широко использовать современные инструментальные методы диагностики с целью более точной верификации диагноза, а также отследить характер регресса или прогрессирования ММ. Также на основании данных критериев возможен ранний скрининг повреждения органов-мишеней у лиц высокого риска, наиболее точно прогнозировать выживаемость пациентов [6, 110]. Диагноз ММ устанавливается примерно в 20% случаев у бессимптомных пациентов после госпитализации или медицинского осмотра.

Клиническая картина неоднородна, начиная от бессимптомных форм, упомянутых выше, заканчивая сразу осложненными. На сегодняшний день диагноз, как правило, ставится раньше, чем в прошлые годы, благодаря лучшему знанию болезни и внедрению новых лабораторно-инструментальных методов исследования [112, 123].

Кроме клинико-anamnestического обследования пациентов с ММ, во всех случаях диагностика заболевания должна базироваться на данных лабораторных и лучевых методов исследования. Определение биомаркёров ММ позволяет более точно выявить скрытую форму заболевания, а также уточнить характер её течения с целью проведения профилактики и адекватного лечения патологии органов-мишеней [75, 110].

Прогностическая биологическая оценка включает:

- анализы сывороточного альбумина и β 2-микроглобулина, которые определяют международную прогностическую шкалу, известную как International Staging System [111];

- уровень лактатдегидрогеназы;

- цитогенетический анализ методом флуоресцентной гибридизации *in situ* опухолевых плазматических клеток, отсортированных на наличие транслокации t (4;14), делеции (17p) или транслокации t (14;16) (даже если поиск этой последней аномалии является спорным) [49].

Эти два последних параметра позволяют провести оценку по шкале, называемой «пересмотренной международной системой стадирования» (R-International Staging System). Даже если это не имеет особого прогностического значения, в настоящее время желательно, чтобы цитогенетический анализ также включал поиск транслокации [104].

Изменения в костной ткани присутствуют примерно у 80% пациентов на момент постановки диагноза [31, 37, 42, 149]. Их патофизиология заключается в злокачественной остеокластической гиперрезорбции кости, опосредованной опухолевыми плазматическими клетками, которые также ингибируют остеобласты [31, 163]. Это делает ММ болезненным, инвалидизирующим заболеванием, легко осложняющимся так называемыми «спонтанными» или «патологическими» переломами, поскольку они возникают без всякого приложения усилия или при минимальном усилии [27]. Компрессия позвонков отмечается у около 50% пациентов и может вызывать неврологические осложнения, компрессию корешков или спинного мозга. У части больных обнаруживаются опухоли костей (плазмоцитомы), редко экстрамедуллярной локализации (кожная, неврологическая) [27, 59, 159].

Возможны эпизоды гиперкальциемии [111, 163]. Часто встречается анемия, иногда сочетающаяся с другими цитопениями [46]. Панцитопения редко возникает при начальной стадии болезни, но чаще встречается при поздней. Наличие плазматических клеток в циркулирующей крови не

характерно для ММ [46, 49]. Когда их много, говорят о плазмоклеточном лейкозе - редкой и тяжелой клинической форме заболевания [12, 37, 39, 40].

Одним из основных лабораторных методов диагностики ММ является определение моноклональных иммуноглобулинов и их фрагментов – СЛЦИ. У более половины пациентов выявляется моноклональный IgG, в четверти случаев – IgA [111]. До 20% наблюдений в крови пациентов выявляются только СЛЦИ, а в 0,5-3% наблюдений в крови больных не определяется ни один из биохимических маркёров ММ [103].

Следует отметить, что у большинства пациентов с активной ММ, кроме выявленных изменений в сыворотке крови, последние также подтверждаются при исследовании мочи, что свидетельствует о наличии почечных осложнений [26, 103]. Вместе с тем, определение СЦЛИ используется не только в качестве диагностики ММ, но и как один из критериев оценки эффективности лечения, а также фактора неблагоприятного исхода [96, 125]. Подтверждением тому являются результаты исследования Kyrtsonis M.C. et al. (2007), где авторы показали, что диагностическая точность СЦЛИ в прогнозировании пятилетней выживаемости пациентов составила 82%, и рекомендуют этот показатель в качестве независимого прогностического фактора исхода ММ [135].

Однако, по данным Larsen J.T. et al. (2013), содержание свободных лёгких цепей в сыворотке <100 имело более низкую степень чувствительности (16%) в прогнозировании двухлетней выживаемости пациентов, хотя при уровне его более 100 степень чувствительности увеличилась до 98% [146].

Обнаружение белка Бенс-Джонса в моче пациентов с ММ не всегда возможно, так как у отдельной группы больных отмечается несекреторная ММ [27, 103, 125]. В связи с этим для её диагностики целесообразно опираться на другие критерии, предложенные IMWG, в частности, выявление плазматических клеток в пунктате костного мозга.

Большую роль в диагностике данного заболевания играет пункционно-биопсийное исследование костного мозга, в результате которого обнаруживаются 2- и 3 - ядерные опухолевые плазматические клетки [21, 27, 103]. Диагноз множественной миеломы в соответствии с критериями IMWG устанавливается в том случае, когда общее число опухолевых плазматических клеток в исследуемом пунктате превышает уровень 10% [103]. Наряду с плазматическими клетками также характерным при ММ является обнаружение незрелых их форм – плазмобластов и проплазмоцитов, в ядре которых выявляются характерные тельца Русселя (преципитаты СЦЛИ).

Согласно данным Ругаль В.И., Бессмельцева С.С. (2009), при исследовании костного пунктата у пациентов с ММ выявляются пять характерных типов его поражения: интерстициальный, диффузный, нодулярный, интерстициально-нодулярный и интерстициально-эндостальный [45].

Лучевые методы исследования (КТ, МРТ или рентгенография) проводятся для верификации поражения костей, которые выявляются у более 80% пациентов [7, 10]. Следует отметить, что при проведении лучевых методов исследования в первую очередь необходимо исследовать плоские кости (лопаточная кость, кости таза и черепа, рёбра и грудина), так как при ММ первые деструктивные изменения выявляются именно в них. Рекомендуется исследование костей в двух проекциях, где шансы выявления очагов остеолитического характера увеличиваются [7, 10, 27, 66, 103].

Визуализационное исследование костей имеет важное значение. Этот метод исследования быстро развивается благодаря достижениям в радиологии кости и ядерной медицине [90]. Традиционные рентгеновские снимки осевого скелета теперь, насколько это возможно, заменены низкодозовым сканером всего тела или позитронно-эмиссионным сканером [102]. Последний также позволяет искать наличие экстрамедуллярных

локализаций и у некоторых пациентов может контролироваться дистанционно для оптимизированной оценки терапевтического ответа [59].

Свою эффективность показало МРТ-исследование позвоночника и таза [7, 27, 102, 103, 110]. С одной стороны, это является критерием для начала лечения у определенной категории больных, а с другой - позволяет хорошо оценить состояние позвонков и выявить эпидурит или распространение костного поражения на мягкие ткани. Однако, по данным International Myeloma Working Group, среди лучевых методов исследования наибольшую диагностическую точность имеет позитронно-эмиссионная томография (уровень доказательности (УД) IV) по сравнению с КТ и МРТ (УД IIА), рентгенографии (УД IIС) и денситометрии (УД IIIА) [103].

Характерными изменениями позвонков, выявляемыми при лучевых методах исследования, является наличие низкоэнергетических переломов с компрессией спинного мозга. Последняя возможна также при прорастании опухолевого процесса в спинной мозг [134].

Частота выявления костных деструкций напрямую зависит как от стадии заболевания, так и характера проводимой терапии. Поражения длинных трубчатых костей носят редкий характер и, в основном, локализуются в проксимальных их отделах в виде истончения кортикального слоя и развития патологических переломов [27, 103].

Наиболее часто пациентам выполняется МРТ, которая, кроме оценки костных изменений, позволяет получить наиболее точную информацию о состоянии костного, спинного и головного мозга, которые также поражаются при ММ. Так, по данным Hillengass J. et al. (2010), изучавших результаты 149 МРТ исследований всего тела больных с ММ, очаговые поражения выявлены у 28%, множественные очаги – у 15% пациентов [134]. Авторы отмечают, что наличие множественных очагов костных деструкций имело высокую ассоциацию со значительным увеличением риска прогрессирования ММ. Среднее время до прогрессирования составляло 13 месяцев, а у 70% пациентов прогрессирование наступило через 2 года. Аналогичные данные

приводят и Kastritis E. et al. (2014), где у 65 пациентов с бессимптомной ММ при МРТ одно очаговое поражение обнаружено в 14% случаев, через 2 года – в 69% и через 3 года – в 85% наблюдений [158].

Анализ данных литературы показывает, что данную нозологию необходимо различать от вялотекущей, или бессимптомной, множественной миеломы (или вялотекущей множественной миеломы - SMM) и моноклональной дисглобулинемии неустановленного значения - MGUS, обычно называемой «доброкачественной») [96, 114, 134, 158]. С этой целью первоначальное исследование должно включать в себя общий анализ крови, миелограмму (или биопсию костного мозга), определение уровней креатинина (с измерением клиренса креатинина) и кальция в сыворотке крови, электрофорез и иммунофиксацию белков сыворотки, которые характеризуют и количественно определяют моноклональный белок, анализ сыворотки, свободных легких цепей каппа- и лямбда- и 24-часовую протеинурию с иммунофиксацией белков мочи (исследование и количественная оценка протеинурии Бенс-Джонса) [96, 114, 134, 158]. Изотип моноклональный компонент — IgG или IgA - примерно в 80% случаев, одна легкая цепь примерно в 15% случаев (ММ, называемая «легкими цепями»), остальные 5% форм представляют собой редкие варианты (IgD, несекретирующие IgM) болезни [103].

Таким образом, применение диагностических критериев, разработанных IMWG, а также проведение дополнительных методов исследования позволяют с большой точностью диагностировать ММ, а также её осложнения.

1.5. Особенности лечения множественной миеломы с учётом кардиоренальных дисфункций

Из-за того, что ММ в основном диагностируется среди лиц старческого возраста с коморбидным фоном, стратегия лечения должна быть направлена не только на терапию основного заболевания, но и на нивелирование негативного их воздействия на ССС, печень и почки [5, 44, 70, 76, 116].

Вместе с тем, сам опухолевый процесс, являясь инкурабельным, имеет прямое или косвенное негативное влияние на ССС, печёночную и почечную паренхиму [56, 68, 94, 150]. Кроме того, проводимые дополнительные методы исследования, в частности МРТ или КТ с внутривенным контрастированием, тоже могут привести к ренальным повреждениям [103].

Успехи в профилактике и своевременной коррекции сердечных, почечных, печёночных и лёгочных осложнений возможны только при соблюдении междисциплинарного подхода, когда уделяется достаточное внимание не только ремиссии опухолевого процесса, но и состоянию органов-мишеней [74, 110, 116].

Следует отметить, что начало XXI века в связи с разработкой и внедрением новых лекарственных средств, а также выяснением основных звеньев патогенеза ММ характеризуется значительными успехами в лечении данной патологии, заключающимися не только в увеличении пятилетней выживаемости пациентов, но и в значительном уменьшении ассоциированных с химиотерапией кардиоренальных повреждений [27, 56, 68, 70, 76, 103].

На сегодняшний день известны две тактики лечения, которые зависят как от возраста пациентов, так и от степени распространённости опухолевого процесса, давности заболевания и многих других факторов. Согласно рекомендациям IMWG, при первичной диагностике ММ у лиц моложе 60-65 лет с минимальными факторами риска сердечно-сосудистых, лёгочных и почечных осложнений проводится высокодозная химиотерапия с последующей трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток. У пациентов более преклонного возраста с коморбидным фоном проводятся комбинированная паллиативная терапия без высокодозной химиотерапии и трансплантации стволовых клеток [102].

Вместе с тем, несмотря на все достижения в онкогематологии, эффективность лечения ММ отмечается не во всех случаях, а наличие коморбидного фона, обострение хронических сопутствующих заболеваний, а

также негативное влияние высокодозной химиотерапии являются факторами неблагоприятного исхода заболевания у пациентов пожилого возраста и небольшого процента их пятилетней выживаемости [72, 133].

Сложности терапии также возникают при лечении пациентов, имеющих терминальные стадии почечного повреждения. Так, согласно рекомендациям IMWG [102], всем пациентам с ММ перед лечением необходимо определить степень нарушения экскреторной функции почек (УД, степень А), так как в 72% случаев отмечаются почечные осложнения. Пациентам с тяжёлым почечным повреждением, находящимся на программном диализе, рекомендуется леналидомид (УД, степень В) с уменьшением дозы по мере необходимости. Высокодозная химиотерапия с трансплантацией аутологичных стволовых клеток (с мелфаланом от 100 до 140 мг/м²) также предусмотрена пациентам с поражением почек (УД, степень С).

В многоцентровом исследовании учёных из 24 стран Европы, Северной Америки и Азиатско-Тихоокеанского региона, где проводилось сравнение эффективности двух схем лечения - изатуксимаб + помалидомид + дексаметазон и помалидомид + дексаметазон, было показано, что при среднем сроке наблюдения 11,6 месяцев медиана выживаемости без прогрессирования ММ составила 11,5 и 6,5 месяцев соответственно ($p=0,001$). Не имелось значимых различий по частоте нежелательных явлений с летальным исходом, который был зарегистрирован у 8% и 9% пациентов обеих групп соответственно [105].

В другом исследовании, где сравнивалась эффективность применения двух схем лечения: элутузумаб + помалидомид + дексаметазон с помалидомид + дексаметазон - было показано, что ответ на терапию в первой и второй группах составляет 53% и 26% соответственно ($p<0,001$) [86]. Средняя минимальная выживаемость без прогрессирования ММ составила 10,3 и 4,7 месяцев соответственно ($p<0,001$).

По данным российского многоцентрового проспективного исследования, в абсолютном большинстве случаев пациенты с ММ лечатся бортезомиб-содержащими схемами терапии, эффективность которых была сопоставима с общемировыми данными [51].

В исследовании Meletios A. Dimopoulos et al. (2020) в рамках фазы 3 проекта ELOQUENT-2 были сравнены эффективность элутузумаба, леналидомида и дексаметазона при лечении ММ, где доказана высокая частота выживаемости при использовании комбинации этих трех лекарственных препаратов [85]. Вместе с тем, David S. Siegel et al. (2018) с целью улучшения отдаленной выживаемости рекомендуют комбинированное применение карфилзомиба, леналидомида и дексаметазона по сравнению с комбинацией леналидомида и дексаметазона, которое способствовало значимому увеличению медианы выживаемости пациентов [98].

Однако, по мнению Tomonori Nakazato et al. (2012), по сравнению с другими препаратами, леналидомид более активен при экстрамедуллярных и рефрактерных формах множественной миеломы [113]. В свою очередь Sagar Lonial et al. (2015) отмечают, что лечение ММ должно быть с учетом достижений современной медицины и разработанных новых лекарственных средств [115]. Такого же мнения придерживаются и María-Victoria Mateos et al. (2013), которые отмечают, что лечение пациентов должно проводиться не только с учетом активности, стадии ММ, но и механизма действия и имеющихся данных о клинической активности новых препаратов [117].

Анализ данных литературы показывает, что с каждым годом появление новых лекарственных средств в лечении ММ позволяет несколько улучшить результаты терапии и увеличить выживаемость пациентов. Однако, несмотря на все предпосылки, данное заболевание в настоящее время является инкурабельным и необходимы дальнейшие научные исследования для решения данной проблемы. Целью любой схемы лечения является увеличение частоты положительного ответа и уменьшение частоты осложнений и летальных исходов [162].

Основными прогностическими факторами неблагоприятных исходов являются мужской пол, пожилой возраст, поздняя диагностика заболевания, наличие множества очагов костных деструкций, коморбидный фон, отсутствие ответа на химиотерапию, а также развитие различных неспецифических осложнений [72, 93, 124, 145, 152]. Так, согласно данным Blimark C. et al (2015), пациенты с ММ имели 7-кратно (относительный риск (ОР) 7,1; 95% ДИ: 6,8-7,4) повышенный риск развития любой инфекции, которая через год наблюдения была основной причиной летальных исходов у 22% пациентов [119].

Вместе с тем, другим важным вопросом терапии пожилых пациентов является отсутствие единых рекомендаций по профилактике кардиоренальных осложнений [27, 103, 137]. Так, согласно данным Kistler K.D. et al. (2012), среди 22076 пациентов с ММ сопутствующая сердечная патология была диагностирована в 63% случаев, в том числе у 14% отмечалась аритмия, у 14% – ишемическая болезнь сердца, у 8% – хроническая сердечная недостаточность. Вместе с тем, по данным ряда авторов, у более 70% пациентов с ММ во время лечения развились сердечные осложнения, в связи с чем рекомендуют своевременную их диагностику и адекватную коррекцию [62, 74]. В ряде других исследований было продемонстрировано, что сопутствующие ССЗ у пациентов с ММ при первичной диагностике онкопатологии имели место в 48,1-57% наблюдений и коррелировали не только с возрастом и полом, но и со стадией заболевания [137, 153, 154, 161].

В исследовании Hari P. et al. (2018) было показано, что среди 628 пациентов частота ССЗ и/или ХБП увеличилась с 47,7% при первичном диагнозе ММ до 67,8% при первом её рецидиве. По данным авторов, наличие ХБП (ОР 1,51; 95% ДИ: 1,01-2,26) и ССЗ (ОР 1,75; 95% ДИ: 1,03-2,96) как в отдельности, так в комбинации (ОР 1,95; 95% ДИ: 1,29-2,93;) было связано с повышенным риском летальных исходов [152].

В связи с этим, согласно рекомендациям Европейского общества медицинской онкологии (European Society for Medical Oncology) и Европейского общества кардиологов (European Society of Cardiology), при лечении пациентов с ММ необходимо руководствоваться следующими принципами [57]. Во-первых, до начала любого вида лечения, имеющего потенциальный риск кардиотоксичности, необходимо дообследовать пациентов на предмет ССЗ и их факторов риска и провести параллельную их коррекцию. Во-вторых, необходима оценка исходной функции ССС на основании параметров АД, ЭКГ и ЭхоКГ [63].

Рекомендуется особо оценить фракцию выброса левого желудочка, геометрию полостей сердца, а также структуру и функцию клапанного аппарата. И, наконец, в период проведения лечения или ремиссии заболевания необходим программированный контроль функционирования ССС, а также ранний скрининг признаков её поражения. В случаях развития кардиальных осложнений решение о продолжении лечения ММ принимается индивидуально с учётом пользы и вреда проводимой терапии.

1.6. Качество жизни и выживаемость пациентов с множественной миеломой

Качество жизни является одним из основных инструментов, показывающим степень удовлетворительности пациентов от оказанной медицинской помощи, так называемый «результат, сообщаемый пациентом» (РСП). Это многомерная конструкция, которая становится все более важной при оценке медицинских вмешательств. Данный показатель относится к физической, психологической и социальной сферам здоровья, на которые влияют ожидания, опыт, убеждения и восприятие человека [109].

Больные ММ сталкиваются с очень тяжелым течением болезни и лечением. Такие симптомы, как анемия, гиперкальциемия, лизисные поражения костей с оссалгией, компрессионные переломы и почечная недостаточность могут приводить к значительному снижению качества жизни, связанного с физическим здоровьем [26, 46, 66, 151].

На КЖ оказывают влияние не только симптомы заболевания, но и метод лечения, подразумевающий токсичность при использовании высокодозной химиотерапии и трансплантации стволовых клеток [108]. Его изучение с помощью опросников позволяет учитывать точку зрения пациента и смещать фокус медицинских вмешательств с «единственной целью излечения» на «облегчение симптомов», что кажется уместным в ходе демографических изменений и растущего числа пациентов со злокачественным заболеванием, выживших в течение длительного периода времени [109].

Наиболее часто используемым инструментом в онкологической практике является опросник качества жизни (EORTC QLQ C30), разработанный в 1993 г. Европейской организацией по исследованию и лечению рака (EORTC), в котором содержится 10 функциональных и симптоматических подшкал, позволяющих отразить общие аспекты качества жизни [155]. Он подходит для использования при всех опухолевых образованиях и переведен более чем на 80 языков. Есть множество дополнительных модулей для разных заболеваний. Дополнительный модуль «MY20» прошел валидацию для ММ и состоит из 2 шкал симптоматики: шкала симптомов заболевания (DS), шкала побочных эффектов лечения (SE); 2 функциональных шкалы: шкала будущих возможностей (FP) и шкала внешнего вида (BI).

Несмотря на то, что новые лекарственные средства и лечебные протоколы способствуют увеличению показателей выживаемости, они также могут быть связаны и с побочными эффектами, которые могут отрицательно отражаться на качестве жизни пациентов [73, 81, 82, 83, 92, 155].

Известно, что психосоциальные параметры качества жизни, связанные со здоровьем, в начале терапии ММ представляют собой независимые прогностические факторы, в то время как физические и глобальные субшкалы не показали значимой корреляции с выживаемостью. По мнению некоторых специалистов, необходимо больше уделять внимания самооценке

больных и проводить больше клинических исследований с изучением качества их жизни больных для оценки конечных результатов исследования [109, 155, 156].

Оценка результатов, сообщаемых самими пациентами, также может оказать значительное влияние на конечные результаты исследования. Так, в рандомизированном контролируемом исследовании, проведенном под руководством В.М. Augustson et al. (2005), выживаемость была выше в группе пациентов, у которых регулярно регистрировали РСП, чем в контрольной группе. Медиана выживаемости в группе РСП составила 31,2 месяца, в то время как в контрольной группе - всего 26 месяцев. Это различие было статистически значимым [81].

На сегодняшний день нет достоверных исследований возможных нарушений качества жизни у пациентов с предшествующими множественной миеломе патологиями (MGUS, SMM). Как отмечалось выше, ММ с частотой около 7 новых случаев на 100 000 жителей является вторым по частоте злокачественным гематологическим заболеванием, которое остается неизлечимым у подавляющего большинства больных [27, 102, 103].

Несмотря на высокую частоту, психосоциальный стресс по-прежнему часто остается незамеченным по сравнению с физическими жалобами. Оценка уровня существующих психических нагрузок и информация о способах оказания дополнительной помощи имеют очень важное значение с клинической точки зрения. В зависимости от результатов скрининга может быть предложена дифференцированная психоонкологическая поддержка больным данной категории.

Дистресс является тем отражающим показателем состояния, который оценивается самим больным [103]. С этой целью применяются различного рода инструменты, к которым относятся анкеты, предназначенные для заполнения самим пациентом. В диагностике дистресса используются специально разработанные анкеты. С этой целью Национальной сетью по внедрению знаний в области онкологии США (National Comprehensive Cancer

Network - NCCN) был разработан инструмент для скрининга - так называемый «термометр дистресса» с соответствующим списком проблем в различных областях (например, эмоциональных или физических), чтобы предотвратить стигматизацию и улучшить практическую регистрацию психологического стресса у больных раком [156].

Скрининговый опросник дистресса состоит из двух частей: термометра дистресса, с помощью которого можно оценить уровень стресса по градуированной шкале от 1 до 10, а также из списка с содержанием в нем 39 вопросов, ответы на которые позволяют определить основные причины дистресса (социальные, психологические, физиологические и духовные проблемы). В случае указания пациентом на градуированной шкале меток от 0 до 3 принято считать, что имеющийся дистресс имеет легкую степень, если пациент отметить более высокие цифры - от 4 до 10, то такой дистресс принято считать клинически значимым. В последнем случае больные нуждаются в устранении причин возникновения дистресса: применение поддерживающего лечения, консультации психолога, психофармакологическое лечение и поддержка социальных служб.

Отличительными особенностями данного инструмента исследования онкологических больных является краткость, несложность для заполнения и интерпретации заполненной информации. При ознакомлении с результатами анкетирования врач может обратить внимание на имеющиеся у больного жалобы, о которых врач мог не спросить во время опроса и которые могут иметь немаловажную значимость в диагностике патологии и определении трудностей терапии. Возможно, что именно эти жалобы и являются причиной возникновения у пациента дистресса и снижения качества его жизни. При повторном исследовании уровня дистресса по мере завершения всех мероприятий по борьбе с ним можно будет внести некоторые коррекции в применяемую схему лечения.

В заключение данного раздела стоит отметить, что особое внимание, которое может вызвать более высокий уровень дистресса, необходимо

уделить следующим пациентам: с более высокой Т-стадией заболевания, более высокой анатомической стадией, с наличием метастазов, а также пациентам, которые сообщают о беспокойстве, нервозности и грусти из числа эмоциональных проблем.

Таким образом, анализ данных литературы показывает, что, хотя ММ и имеет неоднозначный характер распространения, однако отмечается тенденция к ежегодному её росту. Одними из основных причин роста заболеваемости ММ считаются увеличение продолжительности жизни населения, особенно среди мужчин, а также воздействие негативных факторов окружающей среды (мутации, воздействие ионизирующего излучения) на организм, ожирение, аутоиммунные процессы. Вместе с тем, остаётся до конца невыясненной частая встречаемость ММ в одних регионах и наименьшая – в других, что требует научных изысканий.

Поражения сердца, почек и костей являются одним из частых проявлений, а также осложнений ММ, сочетанная встречаемость которых приводит не только к взаимному отягощению, но и является одним из факторов ранних неблагоприятных исходов. В связи с этим имеется необходимость в выполнении научных исследований по ранней диагностике и профилактике развития указанных осложнений ММ. Многие аспекты поражения сердечно-сосудистой и почечной систем требуют особого изучения, особенно в рамках кардиоренального и ренокардиального континуума. Несмотря на разработку и внедрение новых лекарственных средств и методов лечения, частота выживаемости пациентов в отдалённом периоде остаётся на низком уровне, в связи с чем и здесь имеется необходимость в проведении дальнейших научных изысканий, направленных на улучшение результатов лечения.

Глава 2. Характеристика клинического материала и методы исследования

2.1. Общая характеристика пациентов, включенных в исследование

Диссертационная работа выполнена на кафедре внутренних болезней №3 ГОУ «ТГМУ им. Абуали ибни Сино», на базе гематологического отделения ГУ НМЦ РТ «Шифобахш» на основании анализа комплексной диагностики и лечения 177 пациентов с ММ. Диагноз «Множественная миелома» поставлен согласно Международной классификации болезни - 10 (код С90.0 - Множественная миелома).

Среди включенной когорты 106 (59,9%) явились лицами мужского и 71 (40,1%) – женского пола. Возраст больных варьировал от 23 до 73 лет, составив в среднем $59,8 \pm 5,2$ лет.

Все пациенты с ММ были распределены на 3 группы. В I группу были включены 77 пациентов (44 мужчины и 33 женщины) с преимущественным поражением кардиоренальной системы (КРС) в 3 стадии заболевания, во II – 55 больных с умеренными проявлениями поражения почек (ренальным синдромом - РС) со 2 стадией и в III группу вошли 45 пациентов без таковых нарушений с I стадией заболевания (рисунок 2.1). Группу контроля составили 50 практически здоровых людей с аналогичной половозрастной характеристикой.

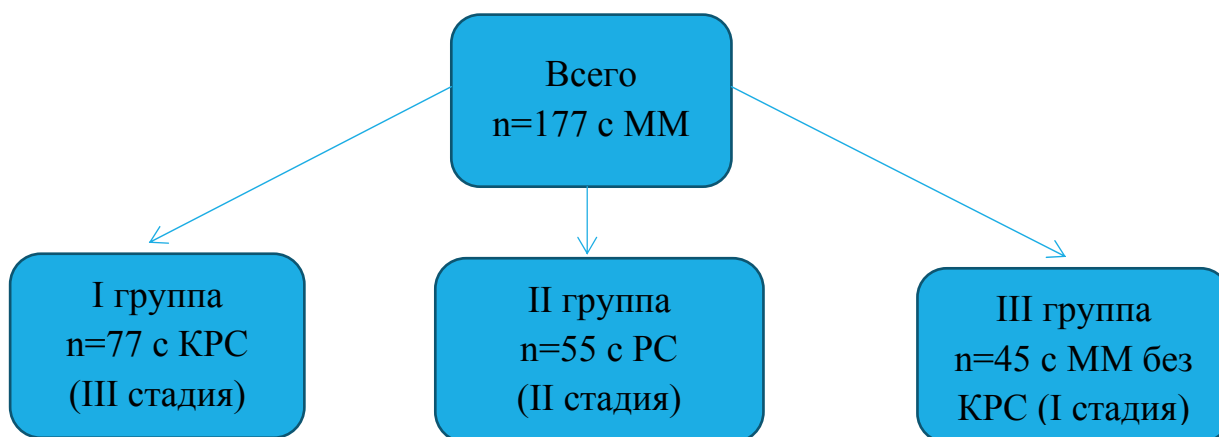


Рисунок 2.1. - Распределение пациентов с множественной миеломой с кардиоренальным синдромом и без таковых осложнений

С целью включения в исследование во всех случаях у пациентов брали добровольное письменное информированное согласие.

Распределение пациентов с ММ в зависимости от стадии заболевания, пола и возраста представлено в таблице 2.1.

Таблица 2.1. - Распределение пациентов в зависимости от пола и возраста у пациентов с множественной миеломой

Группа	Пол	Возраст (лет)				Всего
		23-33	34-44	45-55	56-73	
I (n=77)	мужской	5 (6,5%)	5 (6,5%)	14 (18,3%)	20 (25,9%)	44 (57,2%)
	женский	4 (5,2%)	10 (12,9%)	9 (11,7%)	10 (12,9%)	33 (42,9%)
	p	>0,05	>0,05	>0,05	<0,05	>0,05
II (n=55)	мужской	-	7 (12,7%)	11 (20%)	14 (25,5%)	32 (58,2%)
	женский	-	3 (5,5%)	7 (12,7%)	13 (16,9%)	23 (29,9%)
	p		>0,05	>0,05	>0,05	>0,05
III (n=45)	мужской	-	11 (24,4%)	14 (31,1%)	5 (11,1%)	30 (66,7%)
	женский	-	8 (17,8%)	5 (11,1%)	2 (4,4%)	15 (33,3%)
	p		>0,05	<0,05	>0,05	<0,01
Всего		9 (5,1%)	44 (24,9%)	60 (33,9%)	64 (36,1%)	177* (100%)

Примечание: p_1 – статистическая значимость внутригрупповых различий показателей по полу (по критерию χ^2), * $p > 0,05$ при сравнении между группами (по Q-критерию Кохрена)

Как видно из представленной таблицы, зачастую в условиях нашего региона ММ диагностируется у лиц мужского пола, среднего или пожилого возрастов, в основном старше 60 лет. Анализ возрастного состава пациентов показал, что только 5,1% пациентов являлись лицами молодого возраста, в 70,1% - среднего и пожилого возрастов.

Отмечалось некоторое различие по гендерной принадлежности пациентов. Так, среди обследованной когорты 59,9% явились лицами мужского пола, 40,1% - женского ($p < 0,001$). Однако в большинстве случаев значимых внутригрупповых различий по гендерному различию не

отмечалось, кроме пациентов III группы в возрасте 45-55 лет и I группы в возрасте 56-73 лет.

Распределение пациентов по регионам проживания представлено на рисунке 2.2.

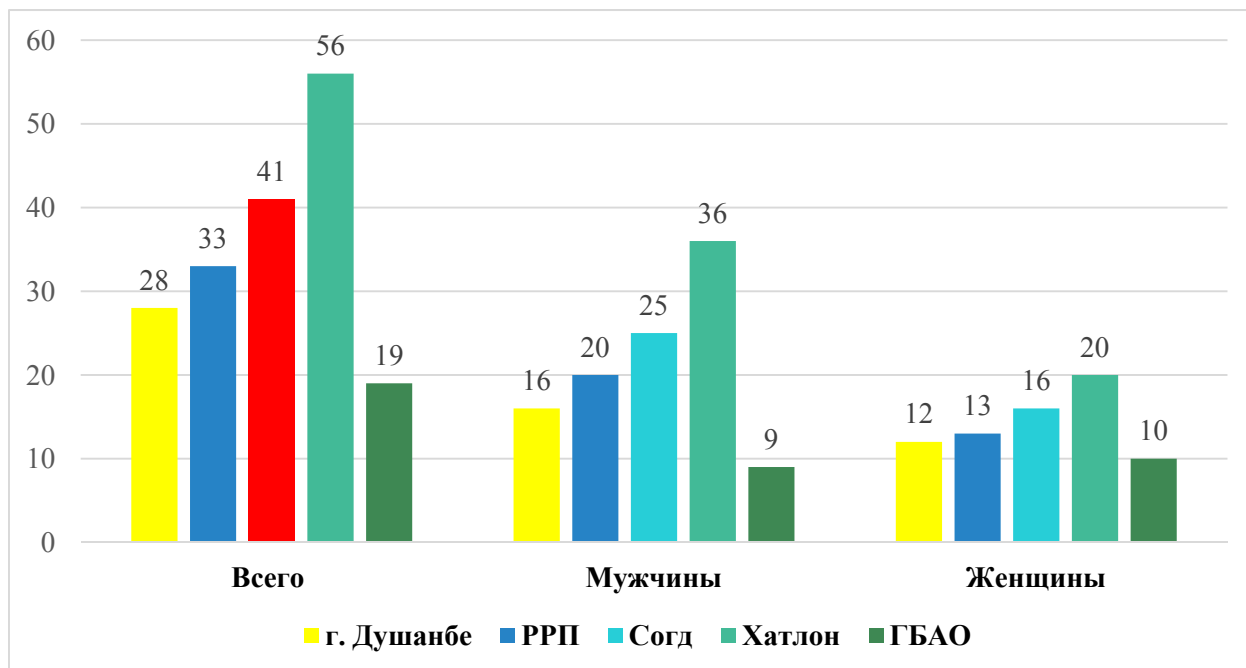


Рисунок 2.2. – Распределение пациентов в зависимости от региона проживания

Как видно из представленного рисунка, 31,6% пациентов являлись жителями Хатлонской области, 23,2% – из числа населения, проживающего в различных регионах Согдийской области, 18,6% - из РРП, 15,8% - жители столицы и 10,7% - ГБАО.

Распределение пациентов в зависимости от года поступления в клинику представлено на рисунке 2.3, где отмечается рост числа заболевших ММ в последние 2-3 года. Это, по нашему мнению, обусловлено внедрением современных визуализирующих и лабораторных методов диагностики в условиях специализированных областных и республиканских медицинских учреждений, а также подготовкой высококвалифицированных медицинских кадров.

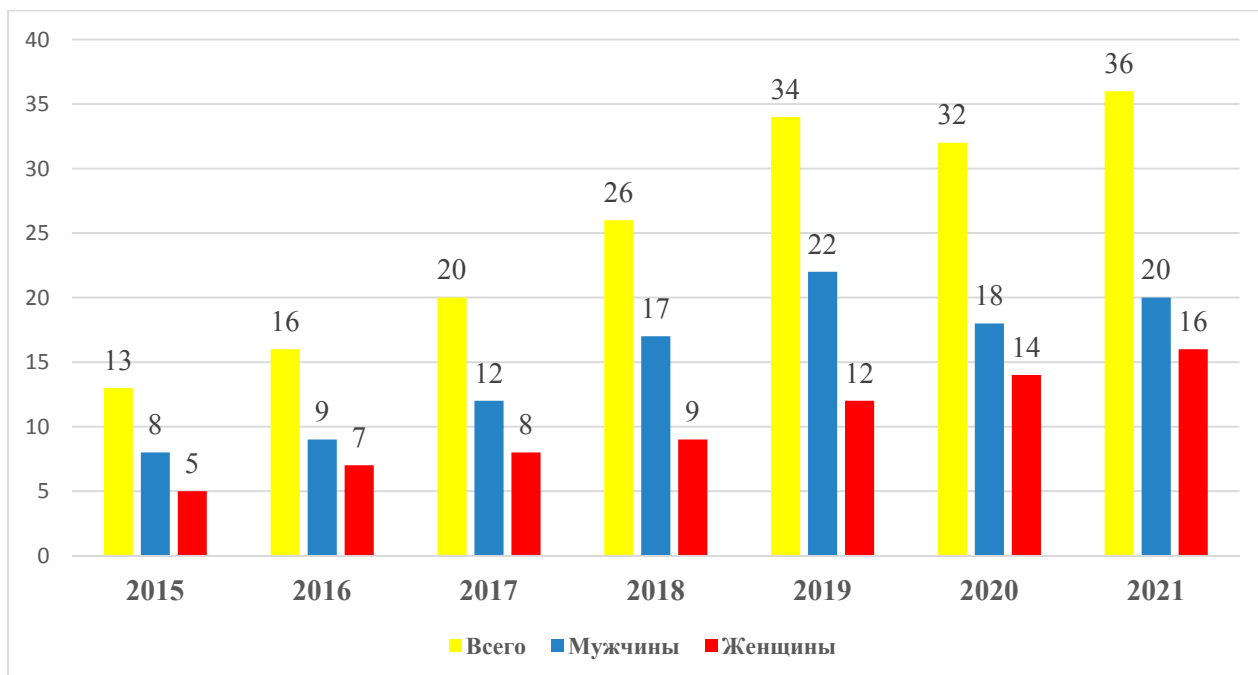


Рисунок 2.3. – Распределение пациентов в зависимости от срока поступления в клинику

Средний показатель от момента появления основных симптомов ММ до установления точного диагноза составил не менее 3 лет. Это подтверждает факт того, что в реальности ранняя диагностика данной патологии является сложным процессом как из-за неспецифичности клинических признаков на ранних стадиях заболевания, так и из-за отсутствия высококвалифицированных кадров в учреждениях первичного звена оказания медицинской помощи, малой осведомленности специалистов общего профиля относительно множественной миеломы. Свидетельством этого является частое лечение пациентов под «маской» таких заболеваний, как хроническая патология почек (53,0%), ишемическая болезнь сердца (45,0%), остеохондроз позвоночника с корешковыми явлениями (37,0%), остеоартроз и ревматоидный артрит (25,0%) и хроническая анемия тяжёлой степени без установленных причин (19,0%).

Изучение анамнеза заболевания и жизни пациентов показало, что большинство из них неоднократно были осмотрены специалистами и получали амбулаторное или стационарное лечение без существенных изменений в их состоянии. Это явилось поводом для обращения в

медицинские учреждения республиканского значения, где проводилось более глубокое и тщательное обследование и после долгого поиска причин анемии, остеопороза, гиперкальциемии и других клинических проявлений ММ окончательно устанавливался правильный диагноз.

2.2. Методы исследования

Процесс диагностики миеломы был основан на комплексе гематологических, биохимических и визуализирующих методов исследования. Полученные результаты позволили стадировать ММ с целью уточнения характера и распространенности ракового процесса для планирования лечения.

Диагностика новообразований плазматических клеток проводилась в соответствии с критериями Международной рабочей группы по миеломе (IWMG) [103], которые рекомендовали изучить междисциплинарную оценку клинических, серологических, патологических и радиологических признаков.

2.2.1. Лабораторные исследования крови и мочи

Все лабораторные исследования проводились в утренние часы натощак в условиях ГУ «Национальная референсная лаборатория», лаборатории ГУ «Национальный медицинский центр Республики Таджикистан» - «Шифобахш». Были изучены следующие показатели крови: общий анализ, развернутый биохимический анализ (концентрация билирубина, общего белка, уратов, глюкозы), электролиты крови (ионы кальция и калия), печеночные пробы и фильтрационная способность почек (уровень содержания мочевины и креатинина).

Особое внимание придавали содержанию следующих форменных элементов в развернутом анализе крови: эритроциты, лейкоциты, тромбоциты, лимфоциты, эозинофилы. Также была определена СОЭ – один из показателей интоксикационного синдрома и воспаления. Для этого был использован высокопроизводительный 15-канальный полуавтоматический анализатор Clima MC-15 (Испания). Подсчёт лейкоцитов и эритроцитов в периферической крови проводили с применением камеры Горяева.

Капиллярную кровь брали натошак из безымянного пальца стерильной пипеткой.

Концентрацию мочевой кислоты определяли колориметрическим, фотометрическим методом исследования, осуществленным ферментативной реакцией с уриказой.

Ионизированный кальций в сыворотке крови определяли колориметрическим, фотометрическим методом исследования.

С помощью набора реагентов «HemosIL» определяли уровень креатинина в сыворотке крови с использованием анализатора «Konelab20» фирмы «Thermo».

Ультрафиолетово-кинетическим, уреазным-глутаматдегидрогеназным методом с помощью набора реагентов «DiaSys» (Германия) на анализаторе «SAPPHIRE 400» определяли уровень мочевины в сыворотке крови.

Для оценки иммунного статуса исследовали показатели клеточного и гуморального иммунитета, которые включали в себя: определение фенотипирования лимфоцитов (методом непрямой иммунофлюоресценции с использованием моноклональных антител), количество CD3, CD4, CD8, CD16 и CD20 – лимфоцитов (Новикова Д.К., 1996; Хаитов Р.М., 1999); уровень содержания IgA, IgM и IgG в сыворотке крови (способом радиальной иммунодиффузии с применением моноспецифических противосывороток по G.Mancini (1963)).

Для сбора общего анализа мочи предварительно механически очищали наружные половые органы и собирали не менее 50 мл утренней мочи в стерильном одноразовом контейнере. Для определения пробы Нечипоренко проводили количественный подсчет лейкоцитов, эритроцитов и цилиндров в 1 миллилитре в средней порции утренней мочи. За 12 часов до исследования рекомендовалось исключить острые, солёные продукты.

Концентрационную функцию почек определяли пробой Зимницкого, уточняли относительную плотность и объём мочи в 8 порциях мочи, взятых в течение суток.

Пробу Реберга-Тареева проводили для оценки экскреторной функции почек: определяли среднюю величину скорости клубочковой фильтрации (на стандартную площадь поверхности тела - $1,73 \text{ м}^2$) и канальцевую реабсорбцию, концентрацию креатинина в крови и моче, количество выделяемой мочи за сутки. Незначительным снижением уровня СКФ считался показатель 60-89 мл/мин/ $1,73 \text{ м}^2$; умеренным - 45-59 мл/мин/ $1,73 \text{ м}^2$; заметно сниженным - 30-44 мл/мин/ $1,73 \text{ м}^2$; значительно сниженным - 15-29 мл/мин/ $1,73 \text{ м}^2$; резко сниженным СКФ $< 15 \text{ мл/мин/1,73 м}^2$.

Для определения микроальбуминурии собирали утреннюю среднюю порцию мочи в специальный стерильный контейнер.

2.2.2. Рентгенологические исследования костей

Несмотря на ключевую роль лучевых методов исследования в диагностике и оценке эффективности лечения пациентов с ММ, в настоящее время существует значительная неоднородность в отношении выбора того или иного метода визуализации в выявлении ММ из-за различной вариабельности их диагностических возможностей, а также повсеместной их доступности. Нами в ходе исследования для диагностики ММ из рентгенологических методов исследования были использованы как традиционная рентгенография, так и компьютерная или магнитно-резонансная томографии.

Рентгенография была выполнена всем пациентам в отделении рентгенологии и функциональной диагностики ГУ “Республиканский онкологический научный центр”, а также в кабинете рентгенологии ГУ НМЦ РТ «Шифобахш» (врачи Мухаммад А.В., Туйчибоев Н.) с использованием рентгеновских аппаратов «DUO Diagnost» (Германия, 2005) и "Телемедикс-Р-АМИКО" (Россия, 2019). Компьютерная или магнитно-резонансная томография различных участков костного скелета, а также по необходимости внутренних органов были выполнены всем пациентам в условиях ООО Диагностический центр «Нурафзо» г. Душанбе на аппаратах "Toshiba" и «Simens» (врач – лучевой диагност Ахмедова М.Р.). Необходимостью для

проведения КТ или МРТ явилась запущенная стадия ММ, где, кроме поражения костей, имели место вицеральные её проявления.

Также применение КТ или МРТ было продиктовано тем, что, согласно данным International Myeloma Working Group (2014), этот метод имеет более высокую чувствительность и специфичность в диагностике ММ, по сравнению с обычной рентгенографией [103].

Во всех случаях пациентам проводили исследования плоских (череп, лопатка и подвздошные кости) и длинных (бедренная и плечевая кости) костей, а также пояснично-крестцового отдела позвоночника в двух проекциях.

При проведении рентгенологических методов исследования проводилась оценка двух основных рентгенологических проявлений ММ – множественные участки лизиса костей, имеющие четкую ровную границу и симптом пробойника – эрозия краев костей с кистовидными образованиями (рисунок 2.4).

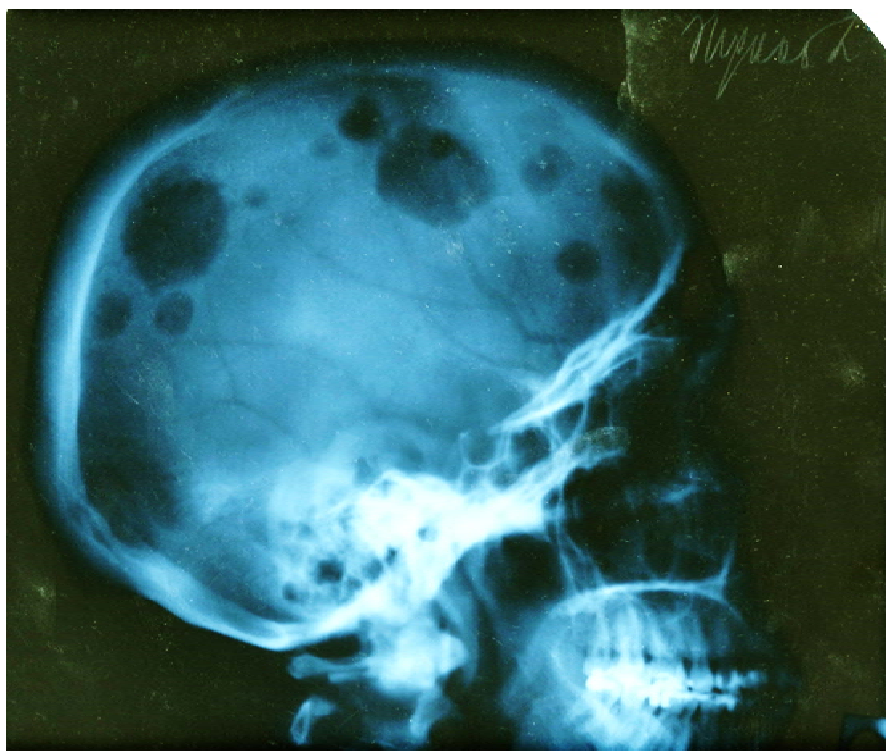


Рисунок 2.4. - Рентгенография черепа больного И.М. с множественной миеломой, боковая проекция. Видны множественные участки лизиса костей черепа

Также обращали внимание на наличие остеопении или остеопороза, носящих локальный или генерализованный характер, а также наличие компрессионных переломов позвоночника.

Следует отметить, что выявление участков лизиса костей при помощи рентгеновских методов визуализации было одним из критически важных с клинической точки зрения не только для диагностики ММ, но и служило обоснованием для начала проведения химиотерапии.

Таким образом, рентгенологические исследования явились одним из основных методов диагностики ММ, на основании которых была выбрана дальнейшая тактика лечения, а также профилактика осложнений со стороны костного скелета.

2.2.3. Цитологические исследования костного мозга

Цитологические исследования костного мозга проводили в условиях лаборатории патоморфологии опухолей человека ГУ «Республиканский онкологический научный центр» и клинической базы кафедры гистологии ГОУ «ТГМУ им. Абуали ибни Сино» (врач Восихов Ш., ассистент Джураев О.С.). Пунктат костного мозга извлекали путем стерильной пункции с соблюдением правил асептики и антисептики (рисунок 2.5).

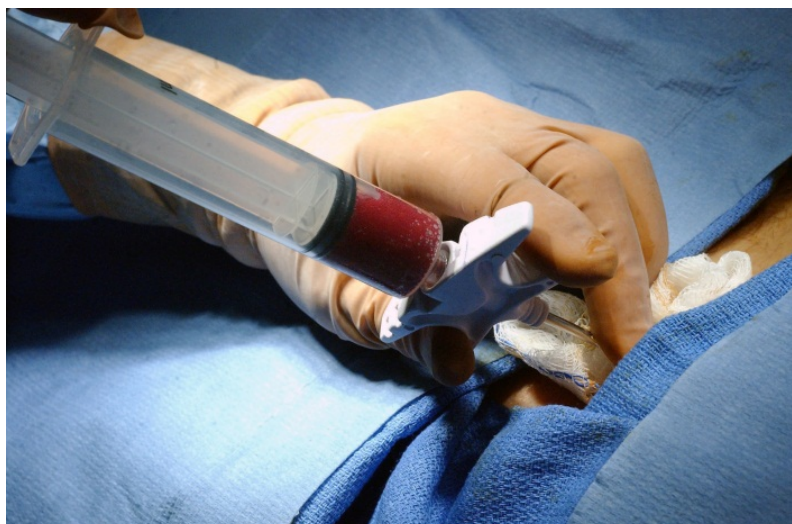


Рисунок 2.5. – Забор пунктата костного мозга путем стерильной пункции у пациента К.

Для осуществления трепанобиопсии использовали иглу Кассирского, которая специально предназначена для взятия пунктата костного мозга из

грудины, длина которой составляет 15 см, и заканчивается острым заточенным концом (рисунок 2.6).



Рисунок 2.6. – Игла Кассирского для стеральной пункции

Положение пациентов при проведении стеральной пункции было лежа на спине. После определения участка пункции (уровень прикрепления хрящей III-IV ребер) производили обработку поля антисептиками. В последующем выполняли местную анестезию с использованием 4,0-8,0 мл 2%-го раствора лидокаина.

Особое внимание придавали проведению инфильтрационной анестезии надкостницы, так как в ней содержится множество нервных окончаний, и адекватная анестезия позволяет выполнить трепанобиопсию без значимых болевых ощущений. В последующем проводилась пункция грудины и осуществлялся забор пунктата костного мозга объемом до 2,0-3,0 мл. После процедуры участок пункции обрабатывали антисептиком и накладывали асептическую повязку. Значимые осложнения при проведении манипуляции и в различные сроки после ее осуществления не отмечались.

Следует отметить, что аспирация костного мозга и его цитологическое исследование в настоящее время является «золотым» стандартом в оценке любых онкологических и наследственных заболеваний крови.

Критериями цитологической установки диагноза ММ являлись: наличие атипичной плазматизации костного мозга более 10%; обнаружение признаков плазмоцитомы; появление в периферической крови у пациента

плазматических клеток. Микроскопический вид множественной миеломы носил весьма специфический характер, с моноклональной пролиферацией плазматических клеток разной зрелости.

При исследовании костного пунктата нами во всех случаях были выявлены равномерно распределенные популяции аномальных плазматических клеток (рисунок 2.7), имеющих обильную базофильную цитоплазму, эксцентрические гиперхроматические ядра с выраженными ядрышками (рисунок 2.8) и ретикулярным хроматином.

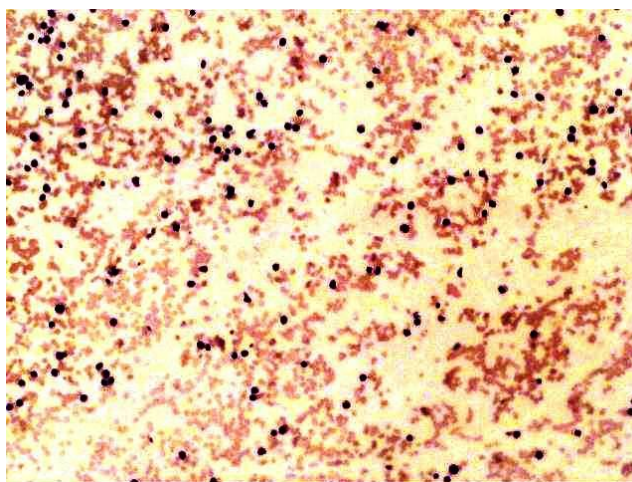


Рисунок 2.7. – Цитологическая картина пунктата костного мозга пациентки Ё.И. Видно множество равномерно распределенных аномальных плазматических клеток

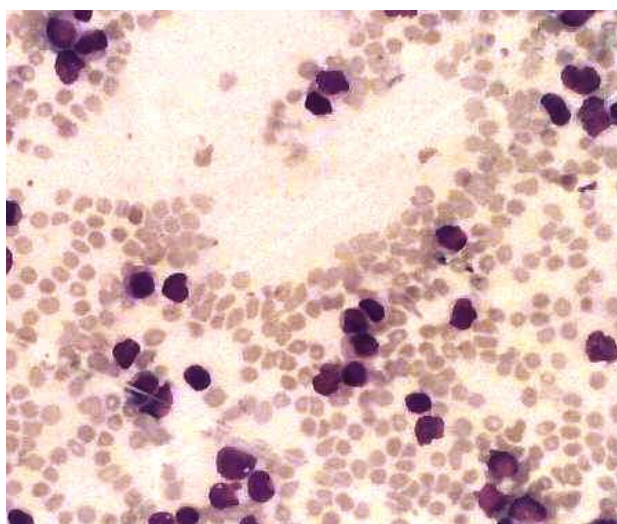


Рисунок 2.8. – Цитологическая картина пунктата костного мозга пациента Х.Н. Отмечаются плазмацитомы с гиперхроматическими ядрами и выраженными ядрышками

Таким образом, цитологические исследования костного мозга, являясь «золотым» стандартом в диагностике ММ, позволили во всех случаях легко идентифицировать как сами плазматические клетки, так и их характерные морфологические изменения, в связи с чем ни в одном наблюдении не было необходимости в иммуногистохимическом исследовании. Также указанный метод наряду с другими клинико-инструментальными находками позволил установить окончательный диагноз и выбрать тактику дальнейшего введения пациентов.

2.2.4. Определение легких цепей иммуноглобулинов (белка Бенс-Джонса) в моче

Белок Бенс-Джонса является одним из специфических проявлений ММ, так как он относится к свободным легким цепям иммуноглобулинов и синтезируется только моноклональными плазматическими клетками. Следует отметить, что в норме абсолютное количество легких цепей иммуноглобулинов подвергается реабсорбции и очень незначительная их часть (0,8-1,8 мг/л) выделяется с мочой за сутки. При ММ указанный диапазон превышает норму в десятки раз, что является свидетельством их гиперпродукции плазматическими клетками.

Для определения белка Бенс-Джонса в суточной моче использовали способ электрофореза протеинов мочи с иммунофиксацией в геле агарозы и с применением стандартизированных антисывороток против свободных легких цепей каппа- и лямбда-. Данное исследование было выполнено всем пациентам и проводилось в условиях лаборатории ГУ РОНЦ МЗ и СЗН РТ.

Для проведения исследования проводился сбор суточной мочи и последующий её электрофорез. После этого осуществлялось измерение количества М-белка в суточной моче. В последующем, с целью уточнения диагноза и выделения белка Бенс-Джонса, производилась иммунофиксация белков путём добавления поливалентной антисыворотки свободных легких цепей каппа- и лямбда-. В результате взаимодействия белка Бенс-Джонса с

антисывороткой образовывается преципитат, который после окрашивания помещали в контрольную фореграмму и измеряли его количество.

Следует отметить, что только в одном наблюдении у пациента в начальной стадией ММ мы не смогли определить наличие белка Бенс-Джонса в моче, в связи с чем диагностическая точность указанного метода составила 99,4%. В связи с этим нами для диагностики ММ указанному методу придавалось первостепенное значение.

2.2.5. Оценка интенсивности болевого синдрома костно-суставной системы

Интенсивность болевого синдрома определяли по субъективному ощущению пациента в баллах (от 0 до 10) по визуальной аналоговой шкале (ВАШ), предложенной E. Huskisson (1974), представляющей собой линейку (100 мм) (рисунок 2.9). Указанный метод был использован как при первичной диагностике ММ, так и в разные периоды диспансеризации пациентов.



Рисунок 2.8. – Визуальная аналоговая шкала оценки интенсивности боли по E. Huskisson (1974)

Согласно общепринятым стандартам, данная шкала состоит из 10 уровней оценки интенсивности боли – 0-10, где 0 баллов считается «боли нет», 1,5-2,0 – боль считается минимальной, 3,0-7,0 – умеренной и более 7,0 баллов – значительной.

Исследование проводилось в обстановке полного психического благополучия для пациента. Сначала проводилась беседа с пациентом с разъяснением характеристики данной шкалы. В последующем пациенты

проводили оценку степени болевых ощущений, определив точку в предложенной шкале.

Таким образом, определение степени болевых ощущений явилось одним из ключевых в диагностике различных стадий ММ, позволив оценить не только степень вовлечения костно-суставной системы в патологический процесс, но и охарактеризовать течение заболевания и динамику изменения степени боли в процессе лечения и наблюдения.

2.2.6. Оценка коморбидности

Для оценки коморбидного статуса использовался индекс коморбидности CIRS (Cumulative Illness Rating Scale) — кумулятивная шкала рейтинга заболевания. По системе CIRS производили суммарную оценку: «0» означает отсутствие сопутствующих заболеваний, «1» — в анамнезе пациента имелись патологии с лёгким течением, «2» — наличие сопутствующих патологий, для лечения которых необходима медикаментозная терапия, «3» — наличие патологий, являющихся *причиной* инвалидности больного, «4» — наличие тяжёлых патологий, сопровождающихся развитием полиорганной недостаточности, вследствие чего возникает необходимость в оказании экстренной помощи. При сумме баллов в диапазоне 0-18 уровень коморбидности оценивается как «лёгкий», при 19-36 – «средний», 37-56 – «высокий».

2.2.7. Электро- и эхографическое исследования сердца

Функциональное состояние сердечно-сосудистой системы исследовали с помощью электрокардиографии (ЭКГ) с использованием диагностической системы «CardiofaxECC» – 9320 ОК, «NihonKonden» (Япония, 2014). Кроме того, пациентам проводились эхокардиографические (ЭхоКГ) и доплерографические (ДГ) исследования.

С целью изучения основных параметров электрического ремоделирования сердечной мышцы у пациентов выполнялось ЭКГ-исследование в 12 общепринятых отведениях (или ЭКГ покоя), а также проводился суточный ЭКГ-контроль по способу Холтера. ЭКГ-исследования

проводились с помощью электрокардиографического оборудования «CARDIOVIT AT-2» фирмы SHILLER.

Эхокардиографические исследования выполнялись с помощью ультразвуковой диагностической системы «Phillips SD-800» (Германия, 2008), снабженной секторальными датчиками с частотой 1,5-7,5 МГц. Данный аппарат позволяет одновременно производить регистрацию двухмерной эхокардиограммы и доплерэхокардиограммы в импульсном режиме. Были исследованы следующие параметры: конечно-диастолические размеры левого и правого желудочков (КДР, КСР), толщина межжелудочковой перегородки (ТМЖП), толщина задней стенки левого желудочка (ТЗС ЛЖ) в конце диастолы. Фракцию выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) рассчитывали по методу Симпсона (2005).

2.2.8. Оценка уровня дистресса и качества жизни пациентов

Оценку качества жизни пациентов проводили с использованием термометра дистресса Национальной комплексной онкологической сети США - National Comprehensive Cancer Network Distress Thermometer (рисунок 2.10).

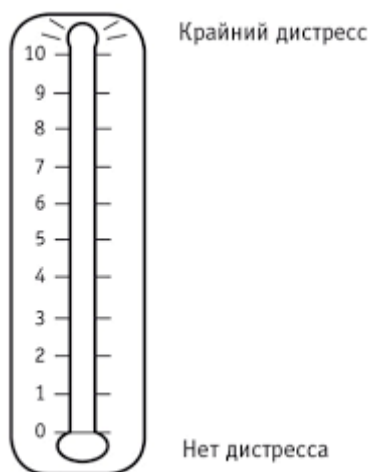


Рисунок 2.10. - Внешний вид термометра - дистресса Национальной комплексной онкологической сети США

Указанный инструмент оценки КЖ является специфическим и предназначен пациентам с онкологическими заболеваниями, в том числе пациентам с множественной миеломой. Данный инструмент является

бесплатным, общедоступным и переведён на 46 языков мира. Согласно показателям данного термометра, «стрессом» у онкологических пациентов считается, когда имеются неприятные ощущения как психического, так и физического и социального характера, значимо влияющие как на общее самочувствие пациентов, так и на их мышление и поступки.

Данный инструмент состоит из 10 шкал, где 0 означает отсутствие дистресса, а 10 – у пациента имеется самый сильный дистресс. Необходимо отметить, что при помощи NCCN-термометра можно выявить и психологические нарушения любого происхождения, в том числе не связанного с множественной миеломой. При сумме баллов, превышающей 4 ед., рекомендуется пациента направить к психотерапевту или психиатру, а при 0-4 балла – разрешается врачам общей практики лечить пациентов стандартными, поддерживающими антидепрессивными методами. Данный инструмент содержит 39 проблем (вопросов), сгруппированных в 5 категорий – «эмоциональные», «практические», «семейные», «соматические» и «духовные/религиозные».

Использование NCCN-термометра дистресса позволяет своевременно оценить общее психическое состояние пациентов и в случае выявления отклонений способствует перенаправлению пациентов к специалистам. Следует отметить, что он прост в применении, имеет высокую валидацию, чувствительность и специфичность.

2.3. Статистическая обработка полученных результатов

Статистический анализ результатов выполнялся с использованием статистической программы Statistica 10,0. Соответствие выборки нормальному закону распределения оценивалось по критериям Колмогорова-Смирнова и Шапиро-Уилка. Для количественных показателей вычислялись средние значения (M) и их стандартная ошибка ($\pm m$), для качественных показателей - доли (%). Для проведения парного сравнения между двумя количественными несвязанными группами использовался U-критерий Манна-Уитни, множественные сравнения выполнялись по

H-критерию Крускала-Уоллиса. При сравнении показателей в качественных группах использовался критерий χ^2 , в том числе с поправкой Йетса, и по точному критерию Фишера. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Глава 3. Особенности клинических проявлений, сложности диагностики и результаты лабораторных и инструментальных методов исследования множественной миеломе

3.1. Особенности клинических проявлений и сложности клинической диагностики множественной миеломы

Характер и выраженность клинических проявлений ММ во многом зависели от стадии, формы, факторов риска, возраста пациента, сопутствующих соматических и инфекционных заболеваний, состояния коморбидного статуса и социально-бытовых условий проживания.

До момента поступления в стационар и окончательной диагностики абсолютно все пациенты с ММ лечились под «маской» хронической болезни почек (53,0%), амилоидоза почек (49,0%), ИБС (45,0%), остеохондроза позвоночника с корешковыми явлениями (37,0%), стенокардии (33,0%), межрёберной невралгии (28,3%), ревматоидного артрита (25,0%), анемии тяжёлой степени (19,0%).

У 56,0% пациентов с ММ лабораторные анализы и рентгенологические снимки были неправильно интерпретированы, в 85,0% случаев обследование проводилось не в полном объёме и без уточнения факторов риска развития заболевания.

Наши исследования показали, что в начальных стадиях (I стадия) ММ диагностика доставляла затруднения в связи с отсутствием ярких клинических симптомов и проявлений поражений костной системы.

Но глубокий анализ анамнеза заболевания показал, что в начальной стадии ММ пациентов беспокоили недомогание (97,8%), повышенная утомляемость (95,6%), наличие летучих болей в ребрах неинтенсивного характера (51,1%), аналогичные болевые ощущения в позвоночнике (42,2%), усиление болей по мере изменения положения тела (73,0%) (таблица 3.1). Хотя в некоторых источниках описывается, что в большинстве случаев начальная стадия ММ протекает бессимптомно.

Таблица 3.1. - Основные клинические проявления множественной миеломы в зависимости от стадии заболевания (n=177)

Основные клинические синдромы	I стадия (n=45)		II стадия (n=55)		III стадия (n=77)		p
	n	%	n	%	n	%	
Оссальгии в:							
позвоночнике	19	42,2	49	89,1	77	100,0	<0,001*
рёбрах	23	51,1	37	67,3	75	100,0	<0,001*
плечевых костях	-	-	24	43,6	57	74,0	<0,001
тазовых костях	-	-	9	16,4	56	72,7	<0,001**
бедренных костях	-	-	17	30,9	15	27,2	<0,05
Интоксикационный:							
<i>гипертермия:</i>							
субфебрильная (37-38 °С)	-	-	55	100,0	-	-	
гектическая > 38°С	-	-	-	-	77	100,0	
недомогание	44	97,8	55	100,0	77	100,0	>0,05*
быстрая утомляемость	43	95,6	55	100,0	77	100,0	>0,05*
похудание	-	-	47	85,5	77	100,0	>0,05
Геморрагический:							
геморрагические высыпания	-	-	47	85,5	-	-	
кровотечение	-	-	-	-	67	87,0	
Гиперпластический:							
<i>гепатомегалия</i>							
умеренная	-	-	33	60,0	-	-	
выраженная	-	-	-	-	77	100,0	
<i>спленомегалия</i>							
умеренная	-	-	35	63,6	-	-	
выраженная	-	-	-	-	77	100,0	
увеличение лимфатических узлов	-	-	11	20,0	63	82,0	<0,001

Примечание: p - статистическая значимость различия показателей между группами (по критерию χ^2 , * для произвольных таблиц, ** с поправкой Йетса)

На недомогание и быструю утомляемость, боль в позвоночнике и рёбрах не обратили должного внимания ни больные, ни медицинские работники, к которым обратились некоторые пациенты с I стадией заболевания.

Более выражены клинические симптомы заболевания стали проявляться во II стадии болезни. Так, у всех наших пациентов болевой синдром был

непостоянным и резистентным к обезболивающим препаратам. Оссалгии беспокоили в позвоночном столбе (89,1%), в рёбрах (67,3%), в плечевых (43,6%) и в бедренных костях (30,9%), отмечалась потеря массы тела (85,5%), снижение аппетита (79,0%). Геморрагические высыпания на фоне субфебрильной температуры имели только в этой группе обследуемых. У более 50% пациентов отмечались умеренная гепатоспленомегалия и в 20% - полиаденит.

Во всех случаях у пациентов с ММ в третьей стадии патологии имелись жалобы на выраженные боли постоянного характера сразу в нескольких костях: в позвоночном столбе и рёбрах (100%); тазовых (72,7%), плечевых (74,0%) и бедренных (27,2%).

Сравнительный анализ основных клинических синдромов при ММ с учетом стадии патологии показал, что III стадия заболевания отличалась выраженностью интоксикационного, геморрагического и гиперпластического синдромов, тогда как во II стадии заболевания вышеуказанные синдромы были менее выражены. Приводим 2 случая из практики.

Пациентка В., 63 года, госпитализирована в гематологическое отделение Согдийской областной клинической больницы с наличием болевых ощущений в области сердца. Больная также жаловалась на затруднение дыхания во время физической нагрузки, повышенную слабость, появление тошноты.

В анамнезе: лечилась по поводу ишемической болезни сердца (ИБС) и артериальной гипертензии. В последние 3 года пациентка находилась на амбулаторном лечении. За семь дней до поступления в стационар у пациентки ухудшилось общее состояние.

При объективном осмотре общее состояние оценивалось как среднетяжелое. Кожные покровы бледные. Аускультативно в легких выслушивается везикулярное дыхание, частота дыхания составляет 17 движений в минуту. Сердечные тоны ритмичные, несколько приглушены,

пульс 83 удара в минуту. Артериальное давление - 130/90 мм рт. ст. Органы пищеварительной системы без патологических изменений.

Больной была выполнена ЭКГ, на которой отмечались признаки гипертрофии левого желудочка. При проведении эхокардиографического исследования было обнаружено уплотнение стенок аорты, створок аортального и митрального клапанов. Отмечается наличие гипертрофии миокарда ЛЖ, некоторое снижение сократительной способности левого желудочка – фракция выброса 59% ($N > 60\%$).

Результаты общего анализа крови: количество эритроцитов - $2,33 \times 10^{12}/л$, уровень гемоглобина - 80 г/л, количество лейкоцитов в крови - $6,7 \times 10^9/л$, эозинофилы – 3%, палочкоядерные нейтрофилы – 3%, сегментоядерные нейтрофилы – 67%, лимфоциты – 29%, моноциты – 3%, количество тромбоцитов - $185 \times 10^9/л$, скорость оседания эритроцитов - 77 мм/час. Уровень глюкозы в крови – 5,3 ммоль/л.

Результаты общего анализа мочи: удельный вес – 1023 г/л, количество белка – 0,66 г/л, количество лейкоцитов - 7-8 в поле зрения, содержание уратов в моче ++, единичное содержание гиалиновых цилиндров.

Показатели общего белка, уровня содержания мочевины и креатинина в крови, количество билирубина, концентрация железа в сыворотке крови соответствовали нормальным значениям.

При УЗИ органы мочевыделительной системы без патологических изменений. Данные за онкопатологию отсутствовали.

Проводили гипотензивное, кардиопротективное, антианемическое лечение. Однако после проведенной терапии в стационаре состояние больной не улучшилось. От дальнейшего лечения больная отказалась.

Через месяц пациентка вновь поступила в стационар. Больную беспокоила рвота, связанная с почечной недостаточностью, и синдромом гиперкальциемии (6,73 ммоль/л).

На рентгенограмме обнаружены костно-деструктивные изменения в ребрах, позвонках и черепе (рисунок 3.1).



Рисунок 3.1. - Рентгенография черепа пациентки (боковая проекция). Видны множественные мелкие участки лизиса костей свода черепа.

С учетом рентгенологических находок, а также анамнеза заболевания проведена стеральная пункция с целью уточнения диагноза множественной миеломы (рисунок 3.2).



Рисунок 3.2. - Стернальная пункция у пациентки В. Производится забор пунктата костного мозга

В миелограмме обнаружено 53,0% плазматических клеток (рисунок 3.3).

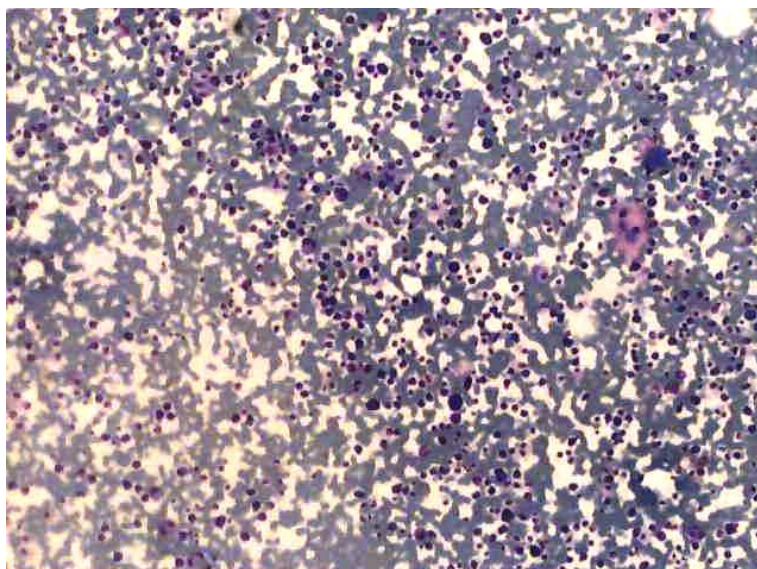


Рисунок 3.3. – Миелограмма пациентки В. с множественной миеломой. Отмечается диффузная инфильтрация плазматическими клетками

Полихимиотерапия при наличии почечной и сердечной недостаточности была противопоказана. От гемодиализа больная отказалась.

Таким образом, поздняя постановка диагноза, конечно, закончилась для больной осложнениями ММ. Пациентка лечилась под «маской» ИБС и не полностью была дообследована. Ранняя постановка диагноза и назначение ПХТ продлили бы жизнь больной и улучшили бы качество её жизни.

Другой случай из клиники. Пациент Х., 26 лет. Жалобы на общую слабость, периодическое повышение температуры тела до 37,5°C, боли в крупных и мелких суставах.

Из anamnesis morbi: в течение года (с 2017 г.) беспокоили боли в коленных, тазобедренных, голеностопных суставах. Затем присоединились боли в мелких суставах обеих кистей, усиливающиеся при физических нагрузках, резистентные к приёму нестероидных противовоспалительных препаратов, также отмечалось небольшое кровотечение из дёсен.

В гемограмме СОЭ – 55 мм/час. В биохимических анализах крови были обнаружены: гиперкальциемия, гиперпротинемия. На обзорной рентгенограмме — костных деструкций и пробойников не обнаружено.

В течение года больной амбулаторно лечился с диагнозом: Ревматоидный артрит. В связи с неэффективностью проведенной терапии и нарастанием анемического и геморрагического синдромов пациент обратился в гематологическое отделение ГУ НМЦ РТ «Шифобахи», где была проведена трепанобиопсия костного мозга (рисунок 3.4).



Рисунок 3.4. - Этап проведения стерильной пункции у пациента X.

Результаты исследования пунктата костного мозга показали, что имеется значительное количество плазматических клеток с инфильтрацией и крупными ядрами (37,0%) (рисунок 3.5).

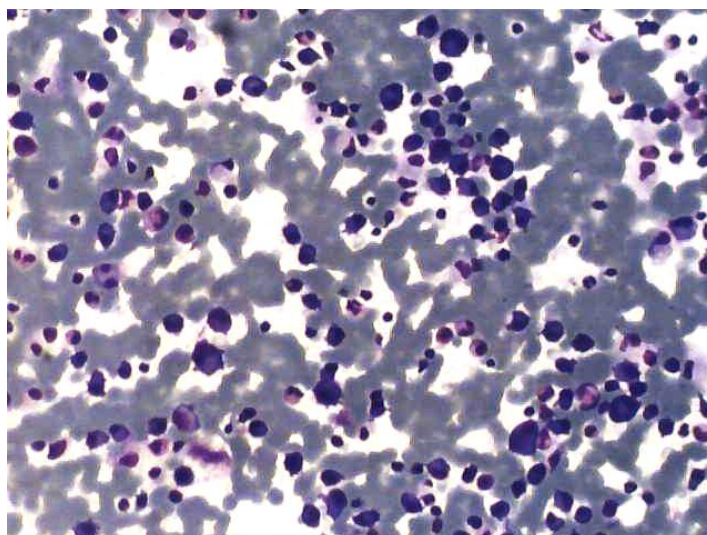


Рисунок 3.5. – Миелограмма пациента X. с множественной миеломой. Отмечается неполная инфильтрация костного мозга плазматическими клетками

Был выставлен диагноз: множественная миелома, II стадия. Объективные данные: общее состояние тяжёлое. Цвет кожи и слизистых оболочек бледный. Периферические лимфоузлы нормальных размеров. Аускультативно дыхание в лёгких везикулярное, частота дыхательных движений составляет 17 в минуту. Сердечные тоны ясные, ритмичные. Частота сердечных сокращений 83 в минуту. Артериальное давление 120/70 мм рт. ст. Органы пищеварительной системы без патологических изменений.

Гемограмма: уровень гемоглобина в крови 77,0 г/л, количество эритроцитов - $2,63 \times 10^{12}$ /л, количество лейкоцитов – $13,0 \times 10^9$ /л, количество тромбоцитов - 233×10^9 /л, количество палочкоядерных нейтрофилов – 1%, количество сегментоядерных нейтрофилов - 59,%, количество эозинофилов - 5%, количество лимфоцитов – 27%, количество моноцитов – 10%, скорость оседания эритроцитов - 75 мм/час.

Результаты биохимического исследования крови: содержание общего белка - 79 г/л, лактатдегидрогеназа - 583 Е/л, уровень содержания мочевины в крови - 347 ммоль/л, креатинина - 67 мкмоль/л, аланин-аминотрансфераза - 77 Е/л, количество билирубина - 5,8 мкмоль/л,

Таким образом, на догоспитальном этапе со стороны врачей первичного звена недооценены основные клинические симптомы ММ в молодом возрасте, в связи с тем, что ММ, в основном, встречается в пожилом возрасте. Несмотря на наличие значительно ускоренной СОЭ, гиперпротеинемию и гиперкальцемию, ММ лечили под маской ревматоидного артрита. Стерильная пункция была проведена поздно, только через год.

Анализ анамнеза заболевания и проведённых дополнительных методов диагностики показал, что ММ не обязательно вызывает одинаковые симптомы у всех, кто страдает этим заболеванием. Все зависит от стадии её развития и связанных с этим осложнений. Так, по нашим наблюдениям, в начальных стадиях заболевания очень редко инфильтрация почек

плазматическими клетками приводит к её дисфункции. Интерстициальный нефрит из-за отложений легких цепей и острого почечного повреждения в контексте синдрома повышенной вязкости также встречается редко.

Разрушение костной ткани приводило к выбросу кальция в кровь. В слишком больших количествах этот элемент вызывал различные расстройства: боли в желудке, тошноту, рвоту, сухость во рту, очень обильное мочеиспускание, головную боль. В крайних случаях это могло привести к спутанности сознания и нарушениям сердечного ритма.

При поражении костей боли бывали частыми, но не систематическими. Тщательный анализ клинических признаков позволяет сделать вывод о том, что миелому можно выявить по сильной утомляемости, связанной с анемией, а также по одному или нескольким признакам, обусловленным гиперкальциемией (боли в желудке, тошнота и др.). Об этом также могут сигнализировать повторные инфекции из-за ослабления иммунной защиты. То есть, явные признаки заболевания в каждом случае могут быть индивидуальными.

Таким образом, изучение анамнеза заболевания и особенностей клинического течения заболевания показывают, что зачастую множественная миелома протекает под маской других заболеваний, что является основной причиной диагностических ошибок. Вместе с тем, приведенные клинические примеры показывают, что из-за недостаточной осведомленности специалистов регионарных лечебных учреждений о ММ пациенты долгое время лечатся по поводу других заболеваний.

3.2. Гематологические показатели при множественной миеломе в зависимости от стадии патологии и развившихся осложнений

Сравнительный анализ показателей периферической крови у больных с ММ в зависимости от стадии патологии показал, что выраженность изменений зависит не только от степени прогрессии опухолевого процесса, но и от развившихся осложнений, наличия сопутствующих заболеваний и коморбидного состояния пациента (таблица 3.2).

Таблица 3.2. - Особенности гематологических показателей у пациентов с ММ в зависимости от стадии заболевания и развившихся осложнений

Показатель	Здоровые (n=50)	I стадия (n=45)	II стадия (n=55)	III стадия (n=77)	ANOVA K-W
Эритроциты ($\times 10^{12}/л$)	4,77 \pm 1,5	2,99 \pm 0,07***	2,36 \pm 0,04*** $p_1 < 0,05$	1,32 \pm 0,08*** $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,05$	<0,01
Гемоглобин (г/л)	135,3 \pm 10,7	95,0 \pm 9,8***	85,0 \pm 5,6*** $p_1 < 0,05$	49,0 \pm 3,3*** $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$	<0,001
Ретикулоциты (%)	1,03 \pm 0,2	0,38 \pm 0,01***	0,28 \pm 0,01*** $p_1 < 0,05$	0,23 \pm 0,01*** $p_1 < 0,05$ $p_2 < 0,01$	<0,05
Тромбоциты ($\times 10^9/л$)	280,0 \pm 21,3	159,0 \pm 13,9***	97,0 \pm 7,9*** $p_1 < 0,001$	44,0 \pm 3,4*** $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$	<0,001
Лейкоциты ($\times 10^9/л$)	6,0 \pm 0,09	3,91 \pm 0,07***	2,91 \pm 0,04*** $p_1 < 0,001$	2,52 \pm 0,01*** $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,01$	<0,001
Палочкоядерные (%)	3,7 \pm 0,08	3,1 \pm 0,01*	2,30 \pm 0,03*** $p_1 < 0,05$	2,05 \pm 0,01*** $p_1 < 0,01$ $p_2 < 0,05$	<0,01
Сегментоядерные (%)	64,3 \pm 4,8	12,9 \pm 0,7***	10,7 \pm 0,8*** $p_1 < 0,001$	8,5 \pm 0,4*** $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$	<0,001
Лимфоциты (%)	30,0 \pm 2,5	17,3 \pm 0,3***	11,3 \pm 0,1*** $p_1 < 0,001$	9,2 \pm 0,7*** $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$	<0,001
Моноциты (%)	7,5 \pm 0,6	7,3 \pm 0,3	11,3 \pm 0,7*** $p_1 < 0,001$	12,7 \pm 0,9*** $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,05$	<0,001
СОЭ (мм/ч)	15,1 \pm 3,0	24,6 \pm 2,7***	54,6 \pm 0,4*** $p_1 < 0,001$	78,2 \pm 0,5*** $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$	<0,001

Примечание: p_1 – статистическая значимость различия показателей по сравнению с таковыми при I стадии заболевания, p_2 – при II стадии заболевания (по U-критерию Манна-Уитни); * $p < 0,05$, *** $p < 0,001$ при сравнении с группой здоровых лиц (по U-критерию Манна-Уитни)

Полученные данные указывают, что вследствие присутствия аномальных плазматических клеток костный мозг больше не может нормально функционировать, в связи с чем производится меньше клеток крови, особенно эритроцитов. Значительное падение уровня гемоглобина в крови приводит к анемии с такими клиническими проявлениями, как бледность кожи, значительная усталость и одышка.

Как видно из таблицы 3.2, у пациентов в III (терминальной) стадии ММ анемический синдром ($1,32 \pm 0,08 \times 10^{12}/л$ против $2,36 \pm 0,04 \times 10^{12}/л$ и $2,99 \pm 0,07 \times 10^{12}/л$) и тромбоцитопения ($44,0 \pm 3,4 \times 10^9/л$ против $97,0 \pm 7,9 \times 10^9/л$ и $159,0 \pm 13,9 \times 10^9/л$) более выражены, по отношению к пациентам во II и I стадиях заболевания. Также с прогрессированием заболевания отмечалось усугубление панцитопении, а также показателя синдрома системной воспалительной реакции - СОЭ.

Таким образом, по мере прогрессирования ММ в терминальной стадии заболевания развивается панцитопения тяжелой степени (анемия, тромбоцитопения, лейкопения) и выраженное ускорение СОЭ.

3.3. Состояние клеточного и гуморального иммунитета у пациентов с множественной миеломой в зависимости от стадии патологии

Множественная миелома входит в число парапρωтеинемических гемобластозов и считается злокачественной патологией, поражающей систему В-лимфоцитов, в результате чего возникает неопластическая пролиферация в костномозговых структурах, а в некоторых случаях и в других органах плазматических клеток, которые продуцируют иммуноглобулины либо их элементы. Это в свою очередь приводит к нарушению иммунной системы. Также применение полихимиотерапии, глюкокортикоидов и эндогенная вторичная инфекция приводят к снижению как клеточного, так и гуморального иммунитета, приводя к пролонгированной нейтропении, развитию различных тяжелых септических пневмоний.

Данный факт подтвержден статистическим анализом результатов клеточного и гуморального звеньев иммунитета у 30 пациентов с ММ, где было выявлено их подавление. При сопоставлении показателей как клеточного, так и гуморального иммунитета у больных с множественной миеломой в терминальной стадии заболевания отмечается достоверное уменьшение относительного и абсолютного количества CD3 и CD4 клеток, а

также более значимое снижение уровней IgA, IgG и IgM при сравнении с пациентами со II стадией заболевания (таблица 3.3).

Таблица 3.3. - Показатели клеточного и гуморального иммунитета у пациентов с множественной миеломой в зависимости от стадии заболевания (n=30)

Показатель	Здоровые (n=10)	I стадия ММ (n=10)	II стадия ММ (n=10)	III стадия ММ (n=10)	P
Лейкоциты ($\times 10^9/\text{л}$)	6,0 \pm 0,09	4,7 \pm 0,4**	3,9 \pm 0,3*** p ₁ >0,05	2,3 \pm 0,2*** p ₁ <0,001 p ₂ <0,01	<0,001
Лимфоциты (%)	30,0 \pm 2,5	23,3 \pm 1,9	15,6 \pm 1,7*** p ₁ <0,05	10,7 \pm 1,9*** p ₁ <0,01 p ₂ >0,05	<0,05
CD3 (%)	73,5 \pm 5,6	71,3 \pm 5,5	45,9 \pm 3,5*** p ₁ <0,001	25,3 \pm 4,3*** p ₁ <0,001 p ₂ <0,001	<0,001
CD4 (%)	43,1 \pm 3,7	40,1 \pm 3,6	33,8 \pm 3,7* p ₁ >0,05	19,5 \pm 1,7*** p ₁ <0,001 p ₂ <0,01	<0,001
CD8 ($10^9/\text{л}$)	0,35 \pm 0,03	0,47 \pm 0,05	0,48 \pm 0,06	0,49 \pm 0,03	>0,05
CD20 (%)	10,0 \pm 1,5	9,0 \pm 1,9	7,0 \pm 0,5 p ₁ >0,05	4,5 \pm 0,7* p ₁ <0,05 p ₂ <0,05	<0,05
CD4/CD8	1,8 \pm 0,08	1,9 \pm 0,23	1,6 \pm 0,33	1,2 \pm 0,16**	>0,05
IgA (г/л)	2,47 \pm 0,33	2,33 \pm 0,30	1,7 \pm 0,05 p ₁ >0,05	1,03 \pm 0,15** p ₁ <0,01 p ₂ <0,01	<0,01
IgM (г/л)	2,3 \pm 0,05	2,1 \pm 0,03*	1,78 \pm 0,13** p ₁ >0,05	1,13 \pm 0,13*** p ₁ <0,001 p ₂ <0,05	<0,01
IgG (г/л)	10,3 \pm 0,7	9,3 \pm 0,8 p ₁ >0,05	6,9 \pm 0,03*** p ₁ <0,05	3,5 \pm 0,03*** p ₁ <0,001 p ₂ <0,001	<0,001

Примечание: p₁ – статистическая значимость различия показателей по сравнению с таковыми в I группе больных, p₂ – по сравнению с таковыми во II группе больных (по U-критерию Манна-Уитни); *p<0,05, **p<0,01, *** p<0,001 при сравнении с группой здоровых лиц (по U-критерию Манна-Уитни)

Это подтверждает факт того, что степень иммунных нарушений напрямую зависит от стадии парапротеинемического гемобластоза, что

необходимо учесть при планировании схемы и объема лечения пациентов. Также при прогрессировании ММ отмечалось значимое снижение уровней лейкоцитов и лимфоцитов, которые также являются участниками иммунного ответа организма на внешнюю агрессию. По нашему мнению, ММ приводит к снижению выработки нормальных антител, вызывая, таким образом, повышенный риск некоторых бактериальных инфекций, способствующих снижению иммунитета.

Кроме того, при лечении ММ применяются кортикостероиды, которые также увеличивают не только риск инфекций, но и приводят к подавлению иммунной силы организма. Они имеют тенденцию быть более частыми и более тяжёлыми при обострении различных неспецифических инфекционных и воспалительных процессов. Чтобы ограничить этот риск, мы рекомендуем проведение профилактического лечения во избежание обострения инфекционно-воспалительных процессов.

Таким образом, проведённые нами исследования демонстрируют, что у больных ММ в терминальной стадии заболевания происходит более значимое подавление как клеточного, так и гуморального звеньев иммунитета по сравнению с пациентами с умеренными проявлениями заболевания при I и II стадиях.

3.4. Клинико-рентгенологическая характеристика костно-суставных поражений при множественной миеломе в зависимости от стадии заболевания

Ранняя диагностика поражений костно-суставной системы у пациентов ММ является весьма актуальной не только в области клинической онкогематологии, но и во всех сферах внутренней медицины. Вялотекущая форма ММ длительное время (более 10 лет!) может протекать бессимптомно и наиболее часто болевой синдром появляется в области поясничных позвонков и в рёбрах. Такие больные часто обращаются за помощью к врачам другого профиля (ревматологам, неврологам, вертебрологам и др.), в

результате чего они лечатся под «маской» иных патологий, что приводит к ухудшению течения основной патологии.

Магнитно-резонансная и компьютерная томографии являются наиболее эффективным методом диагностики для оценки поражений костно-суставной системы при ММ. Наши исследования показали, что пациенты с ММ догоспитального этапа лечились под «маской» остеохондроза поясничного отдела позвоночника, межрёберной невралгии, ревматоидного артрита (РА), полинейропатии и васкулита.

Среди наших пациентов поражения позвоночника проявлялись в виде наличия костных деструкций, чаще всего овальной формы, с чёткими границами, размерами от 1 до 17 мм и остеопороза были обнаружены у 97 (54,8%) из 177 пациентов с ММ, в плоских костях черепа (64,9%) и в рёбрах были выявлены очаги лизиса - «пробойники» (32,8%). Также у одного пациента с терминальной стадией ММ отмечался патологический перелом плечевой кости (рисунок 3.6), в одном наблюдении – диффузный остеопороз костей таза с переломом седалищной и лонной костей с обеих сторон (рисунок 3.7).



Рисунок 3.6. – Рентгенограмма пациента П.Р. с терминальной стадией множественной миеломы. Визуализируется патологический перелом среднего сегмента плечевой кости справа



Рисунок 3.7. - Рентгенограмма пациентки Ю.С. с III стадией множественной миеломы. Видны участки патологического перелома седалищной и лонной костей с обеих сторон на почве диффузного остеопороза

Все пациенты с полинейропатией жаловались на боли в костях, наличие онемения и парестезии в конечностях, также определялось снижение (88,7%) и отсутствие ахилловых рефлексов (10,7%).

Корешковый синдром (радикулопатия) у пациентов с ММ был выявлен у 93 (52,5%) человек. При локализации корешкового синдрома в пояснично-крестцовом отделе пациенты жаловались на боль в пояснично-крестцовом отделе позвоночника и в ягодицах. Боли иррадиировали по бедренной кости, в голень и стопу и усиливались после перемены положения тела.

При локализации корешкового синдрома в шейном отделе позвоночника пациентов беспокоили постоянные боли, усиливающиеся ночью в затылке, межлопаточной области и в области плеч. При локализации корешкового синдрома в области грудного отдела позвоночника пациентов

беспокоили опоясывающие боли в рёбрах, усиливающиеся при глубоком дыхании и резких движениях тела.

У пациентов с ММ во II и III стадиях заболевания встречались умеренная боль (70,9% и 26,0% соответственно) и сильная боль (12,7% и 51,9% соответственно), что подтверждает прогрессирование болевого синдрома в терминальной стадии заболевания (таблица 3.4).

Таблица 3.4. - Сравнительный анализ выраженности болевого синдрома у пациентов с ММ в зависимости от стадии заболевания по визуально-аналоговой шкале

Выраженность болевого синдрома	Баллы	I стадия (n=45)		II стадия (n=55)		III стадия (n=77)		p
		n	%	n	%	n	%	
Боль отсутствует	0–4	30	66,7	-	-	-	-	$\chi^2=165,3$ <0,01
Лёгкая боль	5–44	15	33,3	9	16,4	17	22,1	
Умеренная боль	45–74	-	-	39	70,9	20	26,0	
Сильная боль	75–100	-	-	7	12,7	40	51,9	

Примечание: p - статистическая значимость различия показателей между группами (по критерию χ^2 для произвольных таблиц)

При оценке интенсивности болевого синдрома по ВАШ у пациентов с III стадией ММ обнаружена сильная боль ($80,5 \pm 19,5$), показатели которой статистически значимо выше, чем у больных без таковых различий ($56,7 \pm 25,3$ мм) ($p < 0,001$).

Таким образом, по мере прогрессирования заболевания в терминальной стадии заболевания интенсивность болевого синдрома возрастает. Приводим наблюдение из клинической практики.

Клинический пример. Больная И., 1950 г.р. При поступлении имела жалобы на прогрессирующую слабость, сильные головные боли, сердцебиение, боли в поясничной области, появление геморрагий и отёчности на нижних конечностях.

Болеет с апреля 2018 года. Заболевание началось с вышеуказанных жалоб. Обратилась за помощью в медицинское учреждение по месту проживания, где ей 3 раза проводили гемотрансфузию – эритроцитарную массу. В октябре 2018 года обратилась к гематологу ГУ НМЦ РТ «Шифобахи». После дообследования и стерильной пункции был выставлен диагноз: Множественная миелома.

Больная в сопровождении родственников обратилась в НИИ гематологии и переливания крови Республики Узбекистан, где после верификации диагноза ММ получала стационарное лечение.

Диагноз выставлен на основании миелограммы – плазматические клетки – 17,2%; пунктат костного мозга – достаточно клеточный, бласты в норме, ГР - без изменений, лимфоциты – 16,9; тип кроветворения – нормобластоподобный, эритроциты – в норме, мегакариоциты в малом количестве.

Общее состояние тяжёлое. Сознание ясное. Кожные покровы бледные, имеются геморрагические высыпания на коже ног. Дыхание через нос, свободное. Границы легких в пределах нормы. Аускультативно на фоне ослабления везикулярного дыхания в нижних участках легких с обеих сторон выслушиваются мелкопузырчатые влажные хрипы. Частота дыхательных движений 23 в 1'.

Сердечные тоны приглушены. Артериальное давление 130/90 мм рт. ст. Частота сердечных сокращений 88 в минуту. Язык – бледно-розовый, сухой, обложен белым налётом. Пальпаторно живот мягкий, безболезненный. Печень располагается у края правой рёберной дуги. Селезёнка располагается на 25 мм ниже края рёберной дуги слева.

Результаты ОАК: эритроциты - $1,74 \times 10^{12}$ /л; гемоглобин - 55,0 г/л; ЦП - 0,9; тромбоциты - 23×10^9 /л; миелоциты – 6%; метамиелоциты – 3%; палочкоядерные нейтрофилы – 8%; сегментоядерные нейтрофилы – 30%; эозинофилы – 1%; лимфоциты – 44%; моноциты – 3%; плазмоциты – 5%.

Результаты биохимического исследования крови: общий белок - 61,2 г/л; общий билирубин - 10,1 мкмоль/л; прямой билирубин - 3,2 мкмоль/л; непрямой билирубин - 20 мкмоль/л; мочевины - 8,7 мкмоль/л; АЛТ – 18,1 Е/л. Уровень содержания белка Бенс-Джонса в моче (+++).

Результаты исследования коагулограммы: каолин-кефалиновое время - 30 с; протромбиновый индекс - 83%; толерантность плазмы к гепарину – 18; концентрация фибриногена – 2,6 г/л; ретракция кровяного сгустка – 0,16; содержание кальция в крови – 3,3 ммоль/л.

Результаты исследования мочи: концентрация белка в моче – 0,33%, удельный вес – 1007 г/л, количество лейкоцитов в моче – 4-5 в п/з, количество эритроцитов в моче – единичные.

При проведении R-исследования черепа был обнаружен признак «пробойника», очаги деструктивных изменений и лизиса костной ткани, которые также были обнаружены и в других плоских костях - рёбрах, позвоночном столбе на фоне диффузного остеопороза (рисунки 3.8, 3.9, 3.10).



Рисунок 3.8. - Рентгенография черепа больной И. (боковая проекция). Видны множественные участки остеолизиса свода и переднего отдела черепа

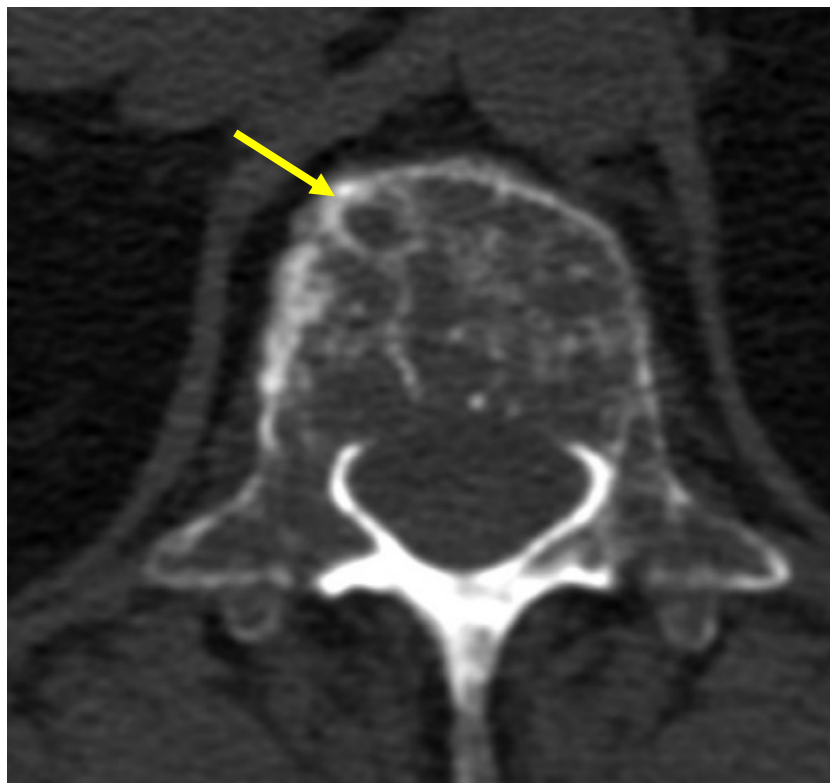


Рисунок 3.9. - Компьютерная томография позвоночника больной И. Отмечается участок кистозного остеолизиса тела позвончика (указан стрелкой)



Рисунок 3.10. - Рентгенография рёбер и плечевой кости той же больной. Визуализируются множественные мелкие участки лизиса плечевой кости

Проведено лечение: курс ПХТ по программе VAD (винкристин по 1 мг/сут, адрибластин 20 мг/сут. №4; дексаметазон 20 мг/сут. №4). Сопроводительная терапия, водно-солевая нагрузка до 2,0 литров в сутки; дезинтоксикационная терапия; флюканол 100,0 в/в; аскорбиновая кислота 5%-4,0 в/в; аллопуринол 200; симптоматическая терапия.

После проведенного лечения отмечалось некоторое улучшение общего состояния у пациентки. Общий белок – 64 г/л; эритроциты - $2,89 \times 10^{12}$ /л; гемоглобин - 89,0 г/л; лейкоциты – $14,7 \times 10^9$ /л; тромбоциты – 85×10^3 /мл.

Рекомендовано: дексаметазон 20 мг, аспаркам по 1 таблетке 3 раза в день; контроль АД. Повторный курс ПХТ в динамике. Пациентка на контрольное обследование не явилась. Спустя 4 месяца, в тяжёлом состоянии она обратилась к гематологу со вторичным корешковым синдромом, уремической интоксикацией и была госпитализирована для дальнейшего получения ПХТ.

Жалобы при поступлении: прогрессирующая слабость, недомогание, отёки на лице и нижних конечностях, боли в пояснично-крестцовом, шейном и грудном отделах позвоночника и в рёбрах.

Результаты общего анализа крови: эритроциты - $2,66 \times 10^{12}/л$; гемоглобин - 92,0 г/л; тромбоциты - $200 \times 10^3/мл$; лейкоциты - $13 \times 10^{12}/л$; эозинофилы - 2%; миелоциты - 14%; метамиелоциты - 10%; палочкоядерные нейтрофилы - 18%; сегментоядерные нейтрофилы - 27%; лимфоциты - 30%; моноциты - 1%; СОЭ - 55 мм/ч.

Биохимические показатели крови: общий белок - 73,0 г/л; мочевины - 14,2 ммоль/л; креатинин - 488,0 мкмоль/л; общий билирубин - 13,5 мкмоль/л; АЛАТ - 24 Е/л; АСАТ - 16 Е/л; глюкоза - 6,0 ммоль/л; фосфор - 2,2 ммоль/л; кальций - 3,7 ммоль/л.

В миелограмме – клеток немного, преимущественно плазмоциты (23%), мегакариоциты без нарушения, отшнуровки тромбоцитов.

Таким образом, приведенный пример позволяет отметить, что при наличии анемии, высокого СОЭ, упорной радикулярной боли необходимо помнить о возможности развития ММ. У больной с ММ выявлена высокая частота неврологических дисфункций. Своевременная диагностика ранних клинических и неврологических расстройств у пациентов с ММ позволяет предотвратить грозные осложнения и предотвратить летальность. МРТ является наиболее эффективным методом выявления и оценки поражений позвоночника при ММ.

Наличие умеренно выраженных либо сильных болей, как правило, одновременно в нескольких местах во II и III стадиях свидетельствует о преобладали остеодеструкции позвонков, рёбер и плоских костей черепа.

3.5. Сопутствующие заболевания и коморбидный статус у пациентов с множественной миеломой в зависимости от стадии заболевания

Тяжесть состояния пациентов при ММ определяется не только основным заболеванием, но и наличием сопутствующих патологий. Следует

отметить, что при ММ отмечается поражение множества органов и систем, степень тяжести которых напрямую влияет на выживаемость пациентов.

У пациентов в терминальной (III стадия) стадии заболевания уровень коморбидности оценивался как высокий (n=77), во второй - как средний (n=55) и в первой - как низкий (n=9).

Сопутствующие заболевания в различных сочетаниях у пациентов ММ в зависимости от уровня коморбидности представлены в таблице 3.5. Из числа сопутствующих патологий сердечно-сосудистой системы у пациентов в III стадии ММ встречались следующие заболевания: ИБС – у 67 (87,0%), артериальная гипертензия – у 65 (84,4%), ХСН – у 27 (35,1%), миокардит – у 21 (27,2%), мерцательная аритмия – у 7 (9,1%), перикардит – у 5 (6,5%).

В группе обследуемых больных со стороны мочевыделительной системы выявлено: ХБП – у 69 (89,6%) человек, миеломная нефропатия – у 63 (82,0%), хронический пиелонефрит – у 39 (50,6%), мочекаменная болезнь – у 15 (19,4%).

Патология органов дыхания проявлялась в виде: хронический бронхит - у 25 (32,5%), хроническая пневмония – у 23 (29,9%), бронхоэктатическая болезнь - у 17 (22,1%); ХОБЛ – у 10 (13,0%) пациентов (таблица 3.5).

Таблица 3.5. - Сопутствующая патология у пациентов с ММ в зависимости от уровня коморбидности (n=177)

Сопутствующее заболевание	I стадия (n=45)		II стадия (n=55)		III стадия (n=77)		P
	n	%	n	%	n	%	
Ишемическая болезнь сердца	-	-	17	30,9	67	87,0	<0,001
Артериальная гипертензия	5	11,1	18	32,7	65	84,4	<0,001*
Хроническая сердечная недостаточность	-	-	-	-	27	35,1	
Мерцательная аритмия	-	-	-	-	7	9,1	
Миокардит	-	-	-	-	21	27,3	
Перикардит	-	-	-	-	5	6,5	
Хронический пиелонефрит	2	4,4	19	34,5	39	50,6	<0,001*
Мочекаменная болезнь	-	-	9	16,4	15	19,5	>0,05**
Миеломная нефропатия	-	-	10	18,2	63	81,8	<0,001

Продолжение таблицы 3.5.

Хроническая болезнь почек	-	-	-	-	69	89,6	
Хроническая обструктивная болезнь лёгких	-	-	-	-	10	13,0	
Хронический бронхит			11	20,0	25	32,5	>0,05
Внебольничная пневмония	7	15,6	20	36,4	23	29,9	>0,05*
Бронхоэктатическая болезнь	-	-	-	-	17	22,1	
Хронический холецистит	-	-	17	30,9	33	42,9	>0,05
Хронический панкреатит	9	20,0	16	29,1	38	49,4	<0,01*
Сахарный диабет	-	-	-	-	19	24,7	
Индекс коморбидности	3,0		8,0		>8,0		

Примечание: p - статистическая значимость различия показателей между группами (по критерию χ^2 , *для произвольных таблиц, ** с поправкой Йетса)

Со стороны органов пищеварения констатированы: хронический панкреатит отмечен у 38 (49,4%) больных, хронический холецистит - у 33 (42,9%). Исследуя эндокринную систему, сахарный диабет выявлен у 19 (24,6%) человек. Следовательно, пациенты III стадии относятся к высокому уровню коморбидности.

Таким образом, у пациентов в III стадии ММ отмечается высокий уровень коморбидности различных сочетаний сопутствующих патологий, что значительно повышало риск возникновения осложнений и летального исхода.

У этой категории лиц болезни, связанные с сердечно-сосудистой системой, стоят на первом месте, на втором месте - заболевания органов мочевого выделения, далее - органы пищеварения.

У пациентов, имеющих во II стадию ММ, отмечались следующие сопутствующие патологии: хронический пиелонефрит был выявлен у 19 (34,5%) пациентов, наличие артериальной гипертензии - у 18 (32,7%); ИБС - у 17 (30,9%); хронического холецистита - у 17 (30,9%); хронического панкреатита - у 16 (29,1%), хронического бронхита - у 11 (20,0%) и МКБ - у 9 (16,4%) человек.

У пациентов с I стадией ММ (n=45) сопутствующими патологиями явились: артериальная гипертония – у 5 (11,1%) человек, внебольничная пневмония – у 7 (15,6%); хронический панкреатит – у 9 (20,0%), хронический пиелонефрит – у 2 (4,4%).

Таким образом, сопутствующие болезни в ассоциации с ММ усугубляют течение миеломной болезни и риск развития осложнений. Общее состояние пациентов с ММ II и III стадий заболевания в возрасте старше 60 лет ухудшалось и сопровождалось кардиоваскулярными осложнениями в виде гипертонического криза, прогрессирования сердечной недостаточности и развития летального исхода.

В настоящее время только при ММ необходимо быстрое, иногда срочное начало лечения. Однако, несмотря на достоверность критериев, лишь у малой части больных решается вопрос о немедленном начале лечения, например, у пациентов с бессимптомной формой ММ и с плазмцитозом костного мозга более 10% (но менее 60%) и сомнительными данными МРТ или соотношением легких цепей, незначительно превышающим 100, а также у пациентов, для которых может быть желателен новый контроль, при условии тщательного наблюдения. Наши наблюдения показывали, что в большинстве случаев ММ не вызывала каких-либо признаков или симптомов на ранних стадиях до того момента, когда опухоль проросла в костную ткань.

Следует отметить, что в последние годы в связи с разработкой и внедрением новых лекарственных средств, а также выяснением основных звеньев патогенеза ММ отмечаются значительные успехи в лечении данной патологии, заключающиеся не только в увеличении пятилетней выживаемости пациентов, но и в значительном уменьшении спровоцированных химиотерапией кардиоренальных повреждений. Однако некоторые из лекарственных препаратов остаются недоступными для жителей нашей республики.

Нами было отмечено, что существует взаимосвязь между стадией заболевания и некоторыми факторами, такими как клинические (возраст, поверхность тела, астения и боль в костях, анемия), биологические (наличие костных поражений, уровень азотистых шлаков (креатинин, мочевины, количество лейкоцитов) и лекарственные (мелфалан и циклофосфамид). Следует отметить, что последние обладают лейкемогенным потенциалом. Однако они продолжают быть полезными ежедневно, а мелфалан в высоких дозах остается препаратом выбора в процедурах интенсивной терапии при трансплантации клеток.

Все пациенты получали высокодозную химиотерапию и кортикостероиды. У больных ММ с коморбидным состоянием III и II групп степень кардиальной, гастроинтестинальной, нефро- и гематологической токсичности ХТ встречалась реже, чем в I группе больных.

Частота встречаемости токсичного влияния химиотерапии отражена в таблице 3.6.

Таблица 3.6. - Сравнительный анализ токсичности химиотерапии у пациентов с ММ в зависимости от уровня коморбидности (n=177)

Сопутствующее заболевание	I стадия (n=45)		II стадия (n=55)		III стадия (n=77)		p
	n	%	n	%	n	%	
Кардиотоксичность							
Кардиалгия	-	-	16	29,0	69	89,6	<0,001
Ишемия миокарда	-	-	18	32,7	67	87,0	<0,001
Гемоперикард	-	-	-	-	5	6,4	
Удлинение QT-интервала	-	-	7	12,7	23	30,0	<0,05**
Гастроинтестинальные проявления							
Тошнота	3	6,6	24	36,3	65	84,4	<0,001*
Рвота	5	11,1	30	45,4	63	82,0	<0,001*
Диарея	3	6,6	14	21,2	35	45,4	<0,001*
Гепатотоксичность	-	-	8	24,2	37	48,0**	<0,05**
Гипербилирубинемия	-	-	8	24,2	37	48,0**	<0,05**
Повышение уровня печеночных ферментов	-	-	8	24,2	37	48,0**	<0,05**

Продолжение таблицы 3.6.

Нефротоксичность							
Гематурия	-	-	-	-	75	97,4	
ОПН	-	-	6	11,0	-	-	
Гематотоксичность							
Анемия	3	15,0	43	78,1	77	100,0	<0,001*
Тромбоцитопения	5	25,0	48	87,2	77	100,0	<0,001*

Примечание: p - статистическая значимость различия показателей между группами (по критерию χ^2 , *для произвольных таблиц, ** с поправкой Йетса)

Таким образом, частота токсических влияний у пациентов I группы, у которых уровень коморбидности был высоким, оказалась статистически значимо больше, по сравнению с аналогичной частотой во II и III группах больных.

Следовательно, коморбидное состояние и токсическое воздействие ХТ, несомненно, влияет на течение ММ. Риск развития инфекционных и неинфекционных осложнений у пациентов со средним и высоким уровнями коморбидности имеет статистически значимые различия относительно пациентов с низким уровнем коморбидности. Своевременная диагностика и коррекция сопутствующих патологий у пациентов с ММ позволяет предотвратить грозные осложнения и возможную летальность.

Резюмируя данную главу, можно сделать вывод о том, что в начальных стадиях ММ не имеет ярких клинических проявлений и зачастую протекает под маской других заболеваний. По мере прогрессирования патологии в терминальной ее стадии развивается панцитопения тяжелой степени (анемия, тромбоцитопения, лейкопения), значимое подавление как клеточного, так и гуморального звеньев иммунитета, прогрессирование интенсивности болевого синдрома в костях и суставах. Сопутствующие заболевания в ассоциации с ММ усугубляют течение патологии. Риск развития осложнений множественной миеломы увеличивается не только из-за стадии заболевания, но и возраста и пола пациентов. Частота токсических влияний полихимиотерапии у пациентов с терминальной стадией ММ с высоким уровнем индекса коморбидности был значимо повышенным, по сравнению с аналогичным у пациентов с первой и второй стадиями ММ.

Глава 4. Кардиоренальные и ренокардиальные взаимоотношения, синдром лизиса опухоли и уровень дистресса при множественной миеломе, алгоритм ранней её диагностики и стадирования

4.1. Кардиоренальные и ренокардиальные взаимоотношения у пациентов с множественной миеломой в зависимости от стадии патологии и возрастного аспекта

В последние годы частота встречаемости сочетанных поражений патологий сердца и почек возрастает. Течение ММ, ассоциированной с КРС, в зависимости от стадии патологии в разных возрастных группах до конца еще не изучено.

Миеломная нефропатия является наиболее ранним осложнением ММ и в основном развивается вследствие фильтрования большого количества миеломного протеина, склерозирования почечных канальцев, гиперкальциемии, присоединения вторичной инфекции и при приеме высоких доз нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП).

Клиническая картина поражения почек отражалась в изменениях показателей СКФ, уровня креатинина в сыворотке крови и в анализах мочи на протеинурию и цилиндры.

Среди наблюдаемых больных с множественной миеломой у 19% была выявлена гиперкальциемия. Сама по себе гиперкальциемия может привести к значительному снижению СКФ за счет уменьшения почечного кровотока. При использовании в лечении НПВП (как правило, при самостоятельном лечении боли в костях) отмечается более значительное снижение СКФ. В этом случае функционально обусловленное снижение СКФ можно быстро скорректировать путем прекращения приема НПВП и лечения гиперкальциемии, что позволяет избежать дальнейшего ухудшения функции почек.

Миеломная нефропатия среди наших пациентов, в основном, наблюдалась в III стадии заболевания до приема ПХТ и отличалась двусторонней лейкоэмической инфильтрацией, проявляющейся почечной

недостаточностью без экстраренальных нарушений, с развитием олигоанурии.

Пальпаторным исследованием обнаружено увеличение размеров почек (56,0%). В общем анализе мочи были выявлены протеинурия и макрогематурия - у 53,2% и 46,7% соответственно.

Миеломная нефропатия сопровождалась устойчивой протеинурией и цилиндрурией. Увеличение уровня белка Бенс-Джонса более 4 г/л было обнаружено во II стадии ММ, более 12 г/л - в терминальной стадии заболевания (в III стадии). При эхографии почек обнаружена деформация чашечно-лоханочной системы и увеличение толщины почечной паренхимы (56,0%).

Желудочно-кишечные расстройства сопровождались энтеропатией (19,4%), токсическим гепатитом (24,6%), умеренной гепатомегалией (85,4%) и спленомегалией (89,0%).

Основные проявления кардиоренального синдрома усугублялись по мере приближения к конечной стадии болезни. В начале заболевания, из изучаемых параметров присутствовали: гипертония (11%), одышка (15,5%), тахикардия (64%), головокружение (6,6%), снижение массы тела (17,7%), наличие белка Бенс-Джонса (60%). Необходимо отметить, что олигурия, никтурия, полиурия, острая и хроническая почечная дисфункции, амилоидоз почек отсутствовали как в I, так и во II стадиях ММ и имели место в III стадии.

Во II стадии болезни некоторые клинические проявления патологии сердца и почек имели место и выявились от 5,4% до 47,2%. Необходимо отметить, что два показателя из исследуемых параметров (аритмия и анемический синдром) были отмечены у более половины обследованных, а реакция на белок Бенс-Джонса была положительной в 100% случаев.

Переход к III стадии ММ знаменовался формированием кардиоренального синдрома, проявление которого не вызывают сомнений. Об этом свидетельствуют данные, приведенные в таблице 4.1. В менее

половине случаев были дизурия, полиурия, острая почечная дисфункция, амилоидоз почек. Остальные параметры, характеризующие функциональную неспособность почек и сердца, отличались у большей части пациентов.

Таблица 4.1. - Основные клинические проявления кардиоренального синдрома с учётом стадии ММ (n=177)

Клинический симптом	I стадия (n=45)		II стадия (n=55)		III стадия (n=77)		p
	n	%	n	%	n	%	
Боль в поясничной области	-	-	7	12,7	73	95,0	<0,001**
Олигурия	-	-	-	-	70	91,0	
Дизурия	-	-	8	14,5	23	30,0	<0,05**
Диарея	-	-	7	12,7	69	89,6	<0,001**
Тошнота	-	-	5	9,0	56	72,7	<0,001**
Рвота	-	-	3	5,4	39	50,6	<0,001***
Сонливость	-	-	-	-	47	61,0	
Заторможенность	-	-	-	-	43	55,8	
Акроцианоз	-	-	8	14,5	56	72,7	<0,001**
Гипертонический синдром	5	11,0	18	32,7	65	84,1	<0,001*
Боль в области сердца			17	31,0	67	87,0	<0,001
Аритмия	-	-	3	5,4	7	9,0	>0,05***
Одышка	7	15,5	39	71,0	77	100,0	<0,001*
Тахикардия	29	64,0	27	49,0	63	82,0	<0,001*
Анемический синдром	-	-	39	71,0	53	69,0	>0,05
Головокружение	3	6,6	9	16,3	65	84,1	<0,001*
Похудание	8	17,7	26	47,2	77	100,0	<0,001*
Никтурия	-	-	-	-	45	58,4	
Полиурия	-	-	-	-	33	43,0	
Белок Бенс-Джонса	27	60,0	55	100,0	77	100,0	<0,001*
ОПН	-	-	-	-	25	32,4	
ХБП	-	-	-	-	52	67,5	
Амилоидоз почек	-	-	-	-	17	22,0	

Примечание: p - статистическая значимость различия показателей между группами (по критерию χ^2 , *для произвольных таблиц, ** с поправкой Йетса, ***по точному критерию Фишера)

Токсическое поражение печени проявлялось в виде появления тяжести и болей в правом подреберье, тошноты, рвоты, снижения аппетита, горечи во рту, вздутия живота, диареи, кровотечения из носа и дёсен, геморрагических

высыпаний и желтушности на коже, гепатомегалии, повышения температуры тела, гипербилирубинемии и гиперферментемии (таблица 4.2).

Таблица 4.2. - Кардиоренальные и ренокардиальные взаимоотношения у пациентов с множественной миеломой в зависимости от стадии заболевания (n=177)

Осложнение ММ	I стадия (n=45)		II стадия (n=55)		III стадия (n=77)		p
	n	%	n	%	n	%	
Нефропатия	-	-	9	16,3	-	-	
Ренальная недостаточность: азотемическая (креатинин - 315±135 мкмоль/л)	-	-	3	5,5	14	18,2	<0,05**
уремическая (креатинин - 890±120 мкмоль/л и более)	-	-	-	-	63	81,8	
Увеличение содержания белка Бенс-Джонса:>4 г/л	-	-	39	70,9	-	-	<0,001
>12 г/л	-	-	-	-	77	100,0	
Гепатомегалия (умеренная) (выраженная)	-	-	47 -	85,5	- 77	- 100,0	<0,001
Спленомегалия (умеренная) (выраженная)	-	-	49 -	89,1	- 77	- 100,0	
Кардиомиопатия	-	-	-	-	59	76,6	
Экссудативный перикардит	-	-	-	-	11	14,3	
Пневмония	-	-	-	-	23	29,9	
Экссудативный плеврит	-	-	-	-	15	19,5	
Поражение нервной системы	-	-	-	-	21	27,3	
Поражение желудочно- кишечного тракта: энтеропатии	-	-	-	-	15 19	19,5 24,7	
токсический гепатит	-	-	-	-			

Примечание: p - статистическая значимость различия показателей между группами (по критерию χ^2 , **по точному критерию Фишера)

Таким образом, у пациентов I группы в терминальной стадии заболевания почечная недостаточность и кардиомиопатия занимали главенствующее место, тогда как плеврит, пневмония, перикардит, поражение нервной системы выступали на второй план. Почечная недостаточность часто присутствует при впервые диагностированной

множественной миеломе. Среди всех больных СКФ была < 60 мл/мин у 47%. Поскольку СКФ не определялась у 18,9% при первом поступлении, её частота потенциально еще выше.

4.2. Морфофункциональное состояние сердца у пациентов с множественной миеломой в зависимости от стадии патологии и функционального состояния почек

Пациенты с ММ пожилого возраста входили в группу риска по развитию КРС, и нами обнаружена высокая корреляционная связь между степенью поражения почек, СКФ и морфофункциональным состоянием сердца (таблица 4.3).

Таблица 4.3. – Показатели морфофункционального состояния сердца у больных ММ в зависимости от стадии заболевания и функционального состояния почек (n=177)

Показатель	Здоровые (n=50)	I стадия (n=45)	II стадия (n=55)	III стадия (n=77)	ANOVA K-W
Нв (г/л)	130,0±15,0	8,05±1,5***	65,0±5,3*** p ₁ <0,001	55,0±4,1*** p ₁ <0,001; p ₂ <0,01	<0,001
КДР ЛЖ (см)	5,0±0,7	5,0±0,7	7,0±0,6*** p ₁ <0,001	13,0±0,5*** p ₁ <0,001; p ₂ <0,001	<0,001
КСР ЛЖ (см)	3,3±0,4	3,3±1,0	4,3±0,5* p ₁ <0,01	6,3±1,0 p ₁ <0,001; p ₂ <0,001	<0,001
ФВ ЛЖ (%)	57,4±3,2	55,1±4,5	50,2±4,3* p ₁ >0,05	45,6±3,7*** p ₁ <0,01; p ₂ >0,05	<0,05
ТЗС ЛЖ (мм)	10,0±1,0	10,0±0,5	13,3±2,1* p ₁ <0,05	19,0±4,2*** p ₁ <0,001; p ₂ <0,05	<0,01
ТМЖП (мм)	10,0±0,5	10,0±0,7	14,0±1,5*** p ₁ <0,001	18,0±1,5*** p ₁ <0,001; p ₂ <0,001	<0,001
Креатинин (мкмоль/л)	2,7±0,5	2,8±0,3	4,7±0,5*** p ₁ <0,001	9,7±2,5*** p ₁ <0,001; p ₂ <0,001	<0,001
Мочевина (ммоль/л)	5,0±1,5	5,5±1,4	7,0±1,7 p ₁ >0,05	10,0±2,5** p ₁ <0,01; p ₂ <0,05	<0,05
Кальций (ммоль/л)	2,30±0,20	2,35±0,23	4,30±0,20*** p ₁ <0,001	9,75±0,30*** p ₁ <0,001; p ₂ <0,001	<0,001
СКФ (мл/мин.)	100,0±20,0	100,0±13,0	60,0±5,0*** p ₁ <0,001	40,0±5,0*** p ₁ <0,001; p ₂ <0,001	<0,001

Примечание: p₁ – статистическая значимость различия показателей по сравнению с таковыми в I группе, p₂ – по сравнению с таковыми во II группе (по U-критерию Манна-

Уитни); * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$ при сравнении с группой здоровых лиц (по U-критерию Манна-Уитни)

Среди пациентов с ММ нами было проведено сопоставление частоты встречаемости сниженной СКФ в 3-х группах в зависимости от диастолической функции сердца. Выявлено, что у пациентов III группы была диагностирована нормальная диастолическая функция сердца при нормальных значениях показателей СКФ, тогда как у пациентов I группы в терминальной стадии болезни она была снижена в 2,3 раза, а у пациентов II группы - в 1,3 раза. В то же время СКФ у пациентов в терминальной стадии заболевания была снижена в 2,6 раза, во II стадии болезни - в 1,8 раза.

У пациентов с ММ, ассоциированной с КРС, обнаружены морфофункциональные изменения сердца в виде значимого снижения ФВ, при сравнении с III и II группами больных ($45,6 \pm 3,7\%$ против $55,1 \pm 4,5\%$ и $50,2 \pm 4,3\%$ соответственно), систолической дисфункции сердца, хронической почечной дисфункции с резким снижением СКФ ($40,0 \pm 5,0$ мл/мин. против $100,0 \pm 13,0$ мл/мин. и $60,0 \pm 5,0$ мл/мин. соответственно) и гемодинамических нарушений.

4.3. Синдром лизиса опухоли у пациентов с множественной миеломой в зависимости от стадии патологии

Вследствие миелотоксичности самого опухолевого процесса у пациентов с ММ развивался «синдром лизиса опухоли», который сопровождался метаболическими нарушениями, массивным клеточным распадом и высвобождением из них в ток крови клеточных компонентов (белки, фосфор, калий, гиперурикемия (мочевая кислота), гиперкалиемию, гиперфосфатемию, гипокальциемию и уремию).

В биохимических анализах крови у наших пациентов с ММ в терминальной стадии заболевания обнаружен гиперкальциемический синдром, который сопровождался полиурией (57,0%), появлением тошноты и рвоты (73,0%), дегидратацией (75,0%), повышенной утомляемостью (93,0%), вялостью (93,0%), появлением сонливости (77,0%), а также психическими нарушениями (33,0%). Гиперурикемия отмечалась в 52,5% случаев до начала

ПХТ. У этой категории лиц в 45,7% случаев обнаружено формирование уролитиаза и наличие макрогематурии (таблица 4.4).

Таблица 4.4. - Состояние биохимических показателей крови у пациентов с ММ в зависимости от стадии заболевания и развившихся осложнений

Показатель	Здоровые (n=50)	I стадия (n=45)	II стадия (n=55)	III стадия (n=77)	ANOVA K-W
Кальций (ммоль/л)	2,5±0,25	2,25±0,75	3,5±0,05*** p ₁ <0,01	13,5±1,7*** p ₁ <0,001 p ₂ <0,001	<0,001
Калий (ммоль/л)	3,5±0,5	3,7±0,3	6,7±0,5*** p ₁ <0,001	9,3±0,3*** p ₁ <0,001 p ₂ <0,001	<0,001
Креатинин (мкмоль/л)	90,0±8,2	93,2±8,3	315,4±12,5*** p ₁ <0,001	890,6±17,4*** p ₁ <0,001 p ₂ <0,001	<0,001
Мочевина (ммоль/л)	5,5±0,3	5,6±0,5	10,6±1,5*** p ₁ <0,001	30,6±2,5*** p ₁ <0,001 p ₂ <0,001	<0,001
Мочевая кислота (мкмоль/л)	360,1±15,3	362,2±14,7	730,8±16,4*** p ₁ <0,001	930,1±18,3*** p ₁ <0,001 p ₂ <0,001	<0,001
Общий белок (г/л)	75,1±6,2	75,5±6,8	155,5±11,2*** p ₁ <0,001	185,5±10,4*** p ₁ <0,001 p ₂ <0,001	<0,001
Общий билирубин (ммоль/л)	20,5±2,4	20,7±2,5	77,7±5,6*** p ₁ <0,001	120,7±8,5*** p ₁ <0,001 p ₂ <0,001	<0,001
АЛТ (Е/л)	45,0±3,1	46,0±3,7	76,2±5,3*** p ₁ <0,001	96,1±7,2*** p ₁ <0,001 p ₂ <0,001	<0,001
АСТ (Е/л)	45,0±3,2	47,1±3,5	87,0±6,5*** p ₁ <0,001	97,2±7,4*** p ₁ <0,001 p ₂ <0,01	<0,001
ЛДГ (Е/л)	230,1±20,4	230,2±20,1	330,4±23,7*** p ₁ <0,001	530,4±32,8*** p ₁ <0,001 p ₂ <0,001	<0,001

Примечание: p₁ – статистическая значимость различия показателей по сравнению с таковыми при I стадии заболевания, p₂ – при II стадии заболевания (по U-критерию Манна-Уитни); *p<0,05, *** p<0,001 при сравнении с группой здоровых лиц (по U-критерию Манна-Уитни)

У пациентов с ММ при гиперфосфатемии наблюдали выраженную тошноту, рвоту, диспептический синдром, спутанность сознания и «эпилептические» судороги.

При гиперкалиемии усугублялось течение почечной недостаточности, развивалась сердечная аритмия в виде желудочковой тахикардии, фибрилляции желудочков и парестезии.

Гепаторенальный синдром при ММ проявлялся более значительно у пациентов в терминальной стадии заболевания в виде появления тяжести (89,0%) и болей в правом подреберье (93,0%), тошноты (77,0%), рвоты (65,0%), снижения аппетита (69,0%), горечи во рту (57,0%), вздутия живота (49,0%), диареи (45,0%), кровотечения из носа (33,0%) и дёсен (23,0%), геморрагических высыпаний (56,0%) и желтушности на коже (77,0%), гепатомегалии (56%), повышения температуры тела (23,0%), болей в поясничной области (78,0%), выраженной протеинурии, наличия гиалиновых (75,0%), реже зернистых цилиндров (35,0%), олигурии (77,0%), гипербилирубинемии и гиперферментемии (33,0%); гиперпротеинемии (77,0%), положительного белка Бенс-Джонса в моче (63,0%).

У пациентов I группы достоверно были выше уровни креатинина и мочевины ($890,6 \pm 17,4$ мкмоль/л и $30,6 \pm 2,5$ ммоль/л соответственно), чем у пациентов II группы ($315,4 \pm 12,5$ мкмоль/л и $10,6 \pm 1,5$ ммоль/л соответственно).

В миелограмме в I группе больных плазматические клетки были выявлены в большем количестве, по сравнению с III группой ($23,3 \pm 0,5\%$ и $15,0 \pm 1,0\%$).

Таким образом, присоединение гепаторенального синдрома, несомненно, усугубляет течение ММ.

Приводим случай из клиники с бессимптомным течением ММ.
Клинический пример. Пациентка И., 1949 г.р., поступила с жалобами на слабость, недомогание, периодические головные боли. Болеет с мая 2015 года. Обратилась за помощью в районную больницу по месту своего

проживания, где после обследования, кроме ускорения СОЭ до 50 мм/ч, никаких отклонений со стороны органов и систем и лабораторных исследований не было выявлено. С диагнозом «хроническая усталость» было рекомендовано санаторно-курортное лечение. После получения физиопроцедур в июле 2017 года на коже живота появились геморрагии, в связи с чем обратилась к гематологу в ГУ НМЦ РТ «Шифобахи».

После дообследования был выставлен диагноз: Множественная миелома.

Больная в сопровождении родственников обратилась в НИИ гематологии и переливания крови РФ где диагноз был подтверждён и она получила стационарное лечение. Были обнаружены анемия тяжёлой степени, тромбоцитопения и значительное ускорение СОЭ (до 80 мм/ч).

Синдром гипокоагуляции при ММ проявлялся возникновением геморрагического диатеза с появлением капиллярных геморрагий и кровотечений из носа и дёсен.

Результаты биохимического исследования крови: содержание белка в крови - 61,2 г/л; уровень общего билирубина в крови - 69,0 мкмоль/л; уровень прямого билирубина – 30,0 мкмоль/л; уровень непрямого билирубина – 39 мкмоль/л; уровень мочевины в крови - 8,7 ммоль/л; АЛТ – 37,0 Е/л; АСТ – 41,0 Е/л. Уровень содержания белка Бенс-Джонса в моче (+++).

Исследование свёртывающей системы крови: каолин-кефалиновое время - 33 с; протромбиновый индекс - 83%; концентрация фибриногена - 2,5 г/л; контракция кровяного сгустка - 0,14; содержание кальция в крови - 6,3 ммоль/л.

Результаты исследования общего анализа мочи: концентрация белка в моче – 0,33%; удельный вес – 1007; количество лейкоцитов в моче – 4-5 в п/з; количество эритроцитов в моче – единичные.

При проведении R-исследования черепа были обнаружены признаки «пробойника», очаги деструктивных изменений и лизиса костной ткани,

которые также имелись и в других плоских костях - рёбрах, позвоночном столбе; диффузный остеопороз.

Больная несвоевременно в тяжёлом состоянии обратилась к гематологу с уремической интоксикацией и была госпитализирована для дальнейшего получения ПХТ. Данные миелограммы указали на увеличение числа плазмоцитов (49%).

Таким образом, в начальных стадиях тлеющая (бессимптомная) ММ характеризуется отсутствием симптомов, так называемым CRAB синдромом. Гепаторенальный синдром, несомненно, ухудшает течение основного заболевания. Ускорение СОЭ при первичном обращении больной недооценено со стороны врача. По мере прогрессирования почечной недостаточности у пациентов с ММ, гиперкальциемический, гиперуремический, гиперкалиемический, анемический, уремический синдромы нарастают, увеличивая степень поражения сердца и костей.

4.4. Уровень дистресса и качества жизни больных множественной миеломой

Прогрессирование ММ, несомненно, способствует значительному снижению качества жизни (КЖ) пациентов. Регулярное посещение пациентами онкогематологических амбулаторий является одной из главных причин развития психоэмоционального перенапряжения. Качество жизни пациента, в основном, состоит из физических, психологических и социальных составляющих здоровья. Такие симптомы ММ, как анемия, гиперкальциемия, лизисные поражения костей с оссалгией, компрессионные переломы и почечная недостаточность могут приводить к значительному снижению качества жизни, связанного с физическим здоровьем.

Нами были изучены результаты психологического стресса у больных ММ и возможное их влияние на различные параметры качества жизни. С целью определения их значимости мы провели сравнительный анализ показателей оценки уровня психического стресса у пациентов с ММ. Необходимость проведения данного исследования была обусловлена тем,

что, несмотря на существующие некоторые исследования качества жизни и психологического стресса при ММ, нет сравнительных исследований этих аспектов у пациентов с MGUS и SMM.

В рамках клинической практики всем исследуемым пациентам был предоставлен набор психосоциальных опросников, включая термометр дистресса. Оценка «5» или выше считается клинически значимой (выше порога). Уровень показателей из области «эмоциональные проблемы» регистрировался и сравнивался со списком проблем термометра дистресса.

Статистический анализ конкретных характеристик пациентов позволил нам потенциально идентифицировать пациентов с множественной миеломой, которым угрожает развитие психо-онкологического дистресса, требующего активного вмешательства со стороны лиц, осуществляющих уход, по результатам термометра дистресса NCCN. Корреляция уровней дистресса с количеством практических, семейных, духовных, эмоциональных и физических проблем представлена на рисунке 4.1 и в таблице 4.5. Общее количество проблем, о которых сообщали пациенты, значимо коррелировало с уровнем дистресса.

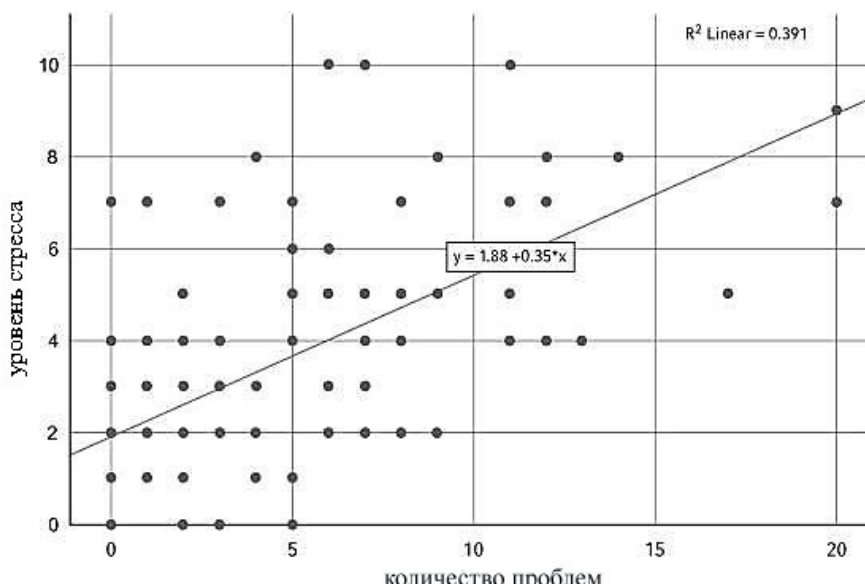


Рисунок 4.1. - Диаграмма рассеяния, показывающая уровень стресса по термометру дистресса NCCN и общее количество проблем (практические и семейные, религиозные или духовные, эмоциональные и физические)

Кроме того, уровень стресса значимо коррелировал с количеством практических ($p = 0,01$), эмоциональных ($p = 0,003$) и физических проблем ($p = 0,001$) (таблица 4.5).

Таблица 4.5. - Корреляция уровня стресса и типа проблем по шкале бедствия NCCN

Зависимая переменная: дистресс			
Переменная	Нестандартный	Стандартизи- рованный	Стандартная ошибка
Практические проблемы	0,785*	0,244*	0,304
Семейные проблемы	-0,552	-0,091	0,492
Религиозные/духовные интересы	0,012	0,001	0,898
Эмоциональные проблемы	0,436**	0,287**	0,143
Физические проблемы	0,292***	0,309***	0,087
R^2	0,420		
Скорректированный R	0,391		

Примечание: * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p = 0,001$.

В нашей корреляционной модели эмоциональные проблемы в сумме дают 39% влияния на уровень стресса (скорректированный $R = 0,391$; таблица 4.5). При более подробном рассмотрении некоторые эмоциональные проблемы были значительно выше у пациентов, которые сообщали о более высоком уровне дистресса (нервозность $p < 0,001$, беспокойство $p = 0,002$, грусть $p = 0,004$ соответственно, точный критерий Фишера; корреляция $p < 0,001$ по Спирмену для всех трех переменных).

Количество физических проблем, по-видимому, коррелирует с метастатическим статусом ($p = 0,06$), в то время как мы не смогли доказать это статистически из-за небольшого числа пациентов с метастазами. Количество эмоциональных проблем коррелировало с T-стадией опухоли

($p < 0,05$, по Спирмену) и анатомической стадией ($p = 0,02$, по Спирмену) (рисунок 4.2).

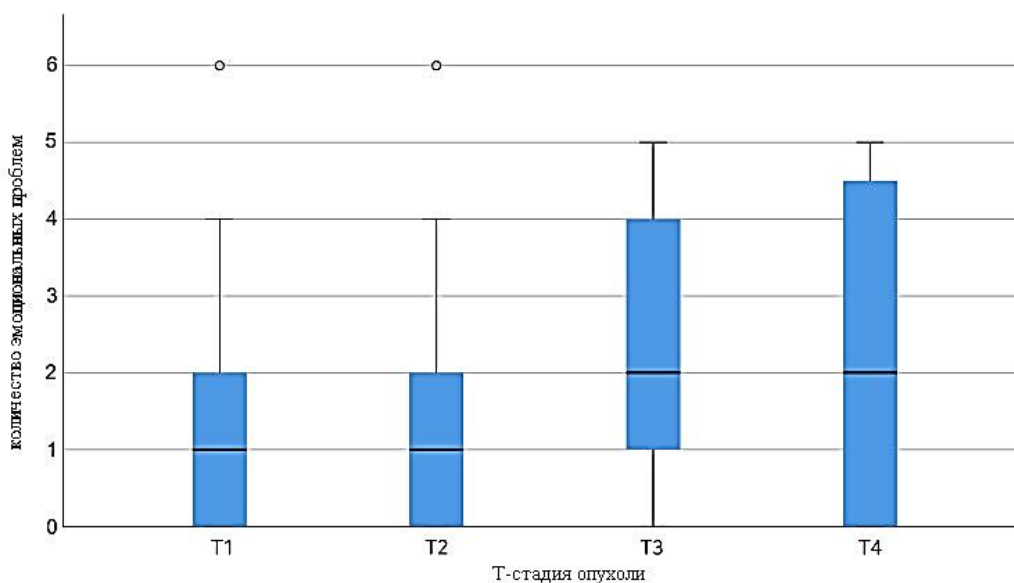


Рисунок 4.2. - Диаграмма, показывающая увеличение показателя эмоциональных проблем у пациентов с более высокой T-стадией опухоли (n T1/2/3/4 = 43/38/21/4)

Выявив, что эти факторы вызывают психоонкологический стресс, мы изучили, какие дополнительные характеристики пациентов могут быть связаны с повышенным уровнем практических, эмоциональных и физических проблем. Было обнаружено, что нервозность достоверно чаще отмечалась у больных с более высокой T-стадией заболевания ($p = 0,04$, точный критерий Фишера; корреляция $r = 0,03$, по Спирмену) и более коротким временным интервалом оценки дистресс-термометра NCCN после первичной диагностики (от 0 до 6 мес, $n = 11$ (10,4%); от 6 до 36 мес, $n = 40$ (37,7%) и более 36 мес, $n = 55$ (51,9%), $p = 0,04$, точный критерий Фишера). Грусть достоверно чаще отмечалась у пациентов с более высокой T-стадией заболевания, а также более высокой анатомической стадией ($p = 0,04$ и $p = 0,03$, точный критерий Фишера; корреляция $r = 0,03$ и $r = 0,02$, по Спирмену).

Безусловно, одной из наиболее часто упоминаемых физических проблем была усталость - более чем у 50%, в то время как психические проблемы в виде страха были отмечены в 45,7% случаев.

Таким образом, ММ, несомненно, влияет на качество жизни пациентов как на ранних, так и в терминальных стадиях заболевания. Термометр дистресса может быть использован в практической деятельности онкогематолога при изучении КЖ пациентов с ММ в стационарной и амбулаторной практике. Данный метод исследования является доступным, простым как для врачей, так и для пациента, не требующим много времени для её заполнения, по сравнению с другими видами психологического анкетирования.

4.5. Разработка алгоритма ранней диагностики и определения стадии множественной миеломы

Анализ проведенных нами исследований показал, что в абсолютном большинстве случаев отмечалась несвоевременная диагностика множественной миеломы. Её причинами, по нашему мнению, явилась не только неспецифичность клинических проявлений патологии, но и недостаточное знание врачей регионарных лечебных учреждений касательно данной формы хронического миелобластного лейкоза, а также поверхностное обследование пациентов. В связи с этим актуальным остаётся вопрос оптимизации раннего выявления, прогнозирования и определения уровня оказания адекватной целенаправленной специализированной медицинской помощи данной категории больных. С этой целью нами разработан способ оценки и определения стадии множественной миеломы.

Способ осуществляется следующим образом: определяют диагностические показатели клинико-лабораторными и функциональными методами с последующим расчётом прогностического индекса. У пациента в комплексе определяют следующие диагностические параметры: возраст, рост, массу тела, индекс массы тела, биохимические показатели функции печени и общего неспецифического воспаления, общий анализ крови,

рентгенографию черепа, грудной клетки и других костей с целью выявления очагов деструкции, эхокардиография, уровень артериального давления, липидный спектр крови, функции почек и общий анализ мочи. В качестве прогностического показателя, определяющего диагностику ММ, используют определённые клинико-лабораторные и функциональные методы значений диагностических показателей, которые представлены в таблице 4.6.

Таблица 4.6. - Определение степени множественной миеломы согласно клинико-лабораторным и функциональным показателям

Индикатор	Параметр	Показатель	Значение	Балл
Общий	Возраст	возраст (лет)	0-18	0
			18-54	1
			55 и более	2
	Рост	м	-	-
	Масса тела	масса тела (кг)	-	-
	Индекс массы тела (масса/рост ²)	кг/м ²	18-25	0
			25-30	0
			30,1-39,9	1
			40 и более	2
	Функция печени	общий белок (г/л)	68 - 75	0
			86 и более	3
		кальций (ммоль/л)	2,0-2,5	0
			2,6-2,8	1
	Показатели воспаления	СОЭ (мм/с)	2,81 и более	2
			0,0-12,0	0
			12,0-25,0	1
	Общий анализ крови	эритроциты (×10 ¹² /л)	25,0 и более	2
			ж (3,7 - 4,7), м (4,5 - 5,0)	0
			ж (3,6 - 3,4), м (4,1 - 3,6)	1
		гемоглобин (г/л)	ж (3,3 - 2,3), м (3,5 - 2,4)	2
			ж (120 - 140), м (130 -160)	0
			ж (115-98), м (120 -110)	1
		тромбоциты (×10 ⁹ /л)	ж (97 -88), м (100 -95)	2
			ж (87 -60), м (94 - 58)	3
			180 - 320	0
		лейкоциты (×10 ⁹ /л)	179 - 170	1
			160 и ниже	2
			4,0 - 9,0	0
	Рентген черепа, грудной клетки и других костей, очаги деструкции	очаги деструкции и нетравматические переломы	9,4 - 10,0	1
			10,1 и более	2
норма-отсутствие			0	
Костно-суставная система	боли в костях и крупных суставах	единичные	1	
		множественные	2	
		нет	0	
		ноющие - терпимые	1	
		нетерпимые - ломающие	2	

Продолжение таблицы 4.6

Индикатор	Параметр	Показатель	Значение	Балл
Сердечно-сосудистая система	Анатомо-морфологические показатели сердца	эхокардиография	норма	0
			гипертрофия правого желудочка	1
			гипертрофия левого желудочка	2
			гипертрофия обоих желудочков	2
		фракция выброса (%)	60 и более	0
			40-59	1
			20-39	2
	Показатели системного АД	уровень АД на верхней конечности (мм рт.ст.)	менее 130/90	0
			130/90-179/109	1
			180 и более /110 и более	2
	Липидный спектр	холестерин общий (ммоль/л)	менее 5,3	0
			5,3-6,1	1
			6,2 и более	2
		триглицериды (ммоль/л)	1,7-2,2	0
			2,3-5,7	1
			5,8 и более	2
		липопротеиды низкой плотности (ммоль/л)	2,6-3,3	0
			3,4-4,0	1
			4,1-4,8	2
		липопротеиды высокой плотности (ммоль/л)	4,9 и более	3
1,0-4,0			0	
0,85-0,99			1	
		0,84 и ниже	2	
Мочевыделительная система	Экскреторная функция почек на основании уровня эндогенного креатинина (формула Кокрофта-Голта)	СКФ (мл/мин.)	более 90	0
			30-90	1
			менее 30	2
		креатинин (женщины), (мкмоль/л)	36-98	0
			99-280	1
			281 и более	2
		креатинин (мужчины), (мкмоль/л)	40-116	0
			117-360	1
			361 и более	2
		мочевина (ммоль/л)	3,8-9,5	0
			9,6-13,0	1
			13,1-21,0	2
	21,1-38		3	
	Общий анализ мочи	протеинурия	норма	0
			0,033-0,099	1
			0,132 и более	2
		отёки	есть	0
нет			2	
Белок Бенса Джонса		отрицательный	0	
	положительный	3		

По полученному значению, основываясь на разработанной шкале, прогнозируют раннюю диагностику множественной миеломы по следующему алгоритму

Прогнозирование стадии множественной миеломы = (белок Бенс-Джонса) × общий белок) + (боль×рентгенологические признаки) + (эритроциты×скорость оседания эритроцитов)

В зависимости от полученной суммы баллов производят диагностику определения стадии множественной миеломы с целью установления цифрового значения, а также вероятности развития множественной миеломы, которые вычисляются на основе разработанной шкалы (таблица 4.7). При получении баллов от 9 до 10 – цифровое значение для определения стадии ММ приравнивается к I стадии развития ММ с вероятностью 70%; от 11 до 14 – цифровое значение для определения стадии ММ приравнивается ко II стадии развития ММ с вероятностью 90%; от 15 до 17 – цифровое значение для определения стадии ММ приравнивается к III стадии развития ММ с вероятностью 99%. Иными словами, 70% прогнозируют наличие I стадии, 90% - II стадии, 99% - III стадии множественной миеломы.

Таблица 4.7. - Определение стадии и вероятности развития множественной миеломы

Баллы	Цифровое значение для определения стадии ММ	Вероятность ММ
9-10	I	70 %
11-14	II	90 %
15-17	III	99 %

Затем на основании полученных данных и данных по показателям функции почек, показателей воспаления, общего анализа крови, с помощью разработанной формулы определяют стадию множественной миеломы:

$$\text{ЦЗ (мм)} \times (\text{T} + \text{Л} + \text{В} + \text{ИМТ} + \text{Ca} + \text{ЛПВП} + \text{СКФ} + \text{От} + \text{АД} + \text{ФВ} + \text{ГП})/11,$$

где: ЦЗ – цифровое значение; Т – тромбоциты; Л – лейкоциты; В – масса тела; ИМТ – индекс массы тела; ЛПВП – липопротеиды высокой плотности; СКФ – скорость клубочковой фильтрации; От - отеки; АД – артериальное давление; ФВ – фракция выброса; ГП – гипертрофия желудочков сердца

Баллы от 1 до 2 интерпретируются как I стадия; от 3 до 4 – как II стадия, а от 5 до 6 – как III стадия развития множественной миеломы (таблица 4.8).

Таблица 4.8. - Определение стадии множественной миеломы

Баллы	Стадии ММ
от 1 до 2	I
от 3 до 4	II
от 5 до 6	III

Необходимо отметить, что для упрощённого, быстрого и удобного проведения данного метода создана специальная электронная программа для мобильного телефона, где специалист или даже больной, используя данную программу, тщательно, всесторонне, удобно и быстро могут оценить и определить стадии множественной миеломы, соответственно данным клинико-лабораторных и функциональных показателей (рисунок 4.3).

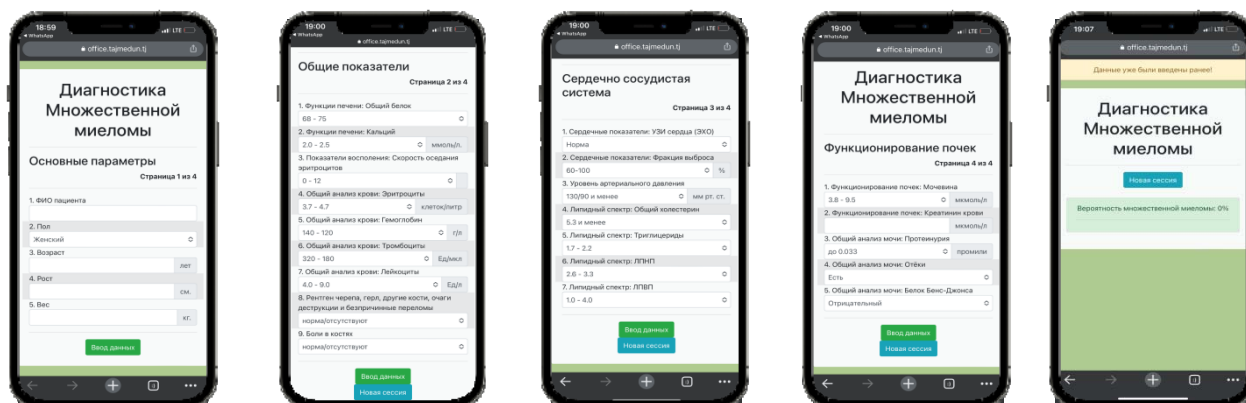


Рисунок 4.3. - Разработанное приложение, установленное на мобильном телефонном устройстве

Помимо разработанного мобильного приложения, создан Quick Response code (QR-код) (рисунок 4.4), с помощью которого можно будет получить доступ к приложению, а также проходя по следующей ссылке: https://office.tajmedun.tj/util/mm.php?new_session.

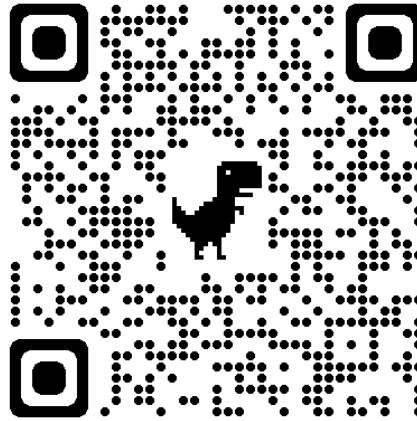


Рисунок 4.4. – QR-код для быстрого отклика разработанного приложения

Таким образом, использование данного алгоритма позволит больным с ММ выставить правильный диагноз и определить стадию развития болезни, а также разработать профилактические мероприятия с целью минимизации риска возникновения ММ и связанных с ней осложнений.

Следует также отметить, что прогнозируемые проявления ММ за счёт оценки диагностических показателей позволяют своевременно диагностировать развитие других сопутствующих заболеваний, а также способствуют проведению дальнейшего целенаправленного лечения и тем самым выбору наиболее оптимального, соответствующего, комплексного лечения.

По предложенной методике на сегодняшний день эффективно были обследованы, диагностированы и пролечены более 35 больных с ММ.

Положительными сторонами предложенного способа являются.

1. Ранний и своевременный информативный метод диагностики и прогнозирования стадии ММ у людей, относящихся к группе риска.
2. Включает в себя комплекс параметров клинично-лабораторно-инструментальных методов исследования.
3. Своевременно предупреждает о риске развития болезни или осложнённых её форм и тем самым позволяет провести профилактику вторичных осложнений.

4. Разработанная электронная программа может использоваться повсеместно, в том числе и в сельской местности.

5. Низкие трудовые и временные затраты на лечение.

6. Быстрое восстановление качества жизни больного.

Таким образом, резюмируя данную главу, можно сделать вывод о том, что у пациентов с терминальной стадией ММ в большинстве случаев развивается почечная дисфункция и кардиомиопатия, тогда как пневмонии и токсический гепатит, поражение нервной системы отступают на второй план. Также вследствие миелотоксичности самого опухолевого процесса у пациентов развивается «синдром лизиса опухоли», сопровождающийся метаболическими нарушениями, массивным клеточным распадом и высвобождением из них в общий кровоток клеточных компонентов (увеличение уровней белка, фосфора, калия, мочевой кислоты, снижение кальция) и уремии, а также присоединением гепаторенального синдрома. При ММ отмечается также значимое нарушение качества жизни в виде дистресса, обусловленное практическими, семейными, духовными, эмоциональными и физическими проблемами. Использование предложенного алгоритма позволяет качественно улучшить результаты своевременной диагностики ММ, а также провести профилактические мероприятия с целью минимизации риска её развития.

Глава 5. Обсуждение полученных результатов

Анализ литературных данных указывает на повсеместный рост ММ во всех регионах мира, свидетельством чему являются регулярные публикации статистических отчетов и результатов эпидемиологических мониторингов [89, 107, 127, 150]. Вместе с тем, несмотря на полувековую историю изучения данной патологии, до настоящего времени её этиология остаётся невыясненной, а радикальный метод лечения еще не предложен. В связи с этим, актуальной остается ранняя диагностика заболевания до развития различных осложнений с целью продления жизни пациентов. Следует отметить, что ММ является вторым наиболее распространенным злокачественным гематологическим заболеванием и благодаря применению новых лекарственных средств, эффективных схем лечения, а также трансплантации гемопоэтических стволовых клеток в последние годы отмечается существенное повышение показателя отдалённой выживаемости пациентов [14].

Настоящее диссертационное исследование выполнено на основании комплексной диагностики и лечения 177 пациентов с ММ. Из них 106 (59,9%) пациентов явились лицами мужского и 71 (40,1%) – женского пола. На превалирование ММ среди мужчин указывают и такие зарубежные исследователи, как M.P. Curado et al. (2018) [87], M. Tsang et al. (2019) [120] и S. Wang et al. (2020) [131]. Возраст больных варьировал от 23 до 73 лет, составив в среднем $59,8 \pm 5,2$ лет, что соответствует данным литературы, где обсуждаемая патология часто встречается среди лиц преклонного возраста [50, 116, 120, 122].

Все пациенты с ММ распределены на 3 группы. В I группу были включены 77 пациентов (44 мужчины и 33 женщины) с преимущественным поражением кардиоренальной системы (КРС) в 3 стадией множественной миеломы, во II группу – 55 больных с умеренными проявлениями поражения почек (ренальным синдромом - РС) во 2 стадии заболевания и в III группу

вошли 45 пациентов без таковых нарушений с I стадией заболевания. Группу контроля составили 50 практически здоровых людей с аналогичной половозрастной характеристикой.

Нами было установлено, что в условиях нашего региона из-за внедрения новых дополнительных методов исследования в последние годы улучшились результаты своевременной диагностики ММ. О такой положительной тенденции в ранней диагностике данной патологии сообщает и ряд других исследователей [50, 80].

Изучение анамнеза заболевания и жизни пациентов показало, что большинство из них неоднократно были осмотрены специалистами и получали амбулаторное или стационарное лечение по поводу других заболеваний, без существенных изменений их состояния. Это явилось поводом для обращения в медицинские учреждения республиканского значения, где проводилось более глубокое и тщательное обследование пациентов и после долгого поиска причин анемии, остеопороза, гиперкальцемии и других клинических проявлений ММ окончательно устанавливался диагноз. Аналогичная ситуация отмечена и в Гватемале, где из-за ограниченной доступности современных методов ранней диагностики и лечения ММ отмечена поздняя диагностика и высокая смертность пациентов [87].

Процесс диагностики миеломы был основан на комплексе гематологических, биохимических и визуализирующих методов исследования. Полученные результаты позволили стадировать ММ с целью уточнения характера и распространенности ракового процесса для планирования лечения. Диагностика новообразований плазматических клеток проводилась в соответствии с критериями Международной рабочей группы по миеломе (IWMG) [103], предусматривающими междисциплинарную оценку клинических, серологических, патологических и радиологических признаков.

Также были изучены уровень дистресса с использованием NCCN-термометра дистресса, степень болевых ощущений по ВАШ. Статистический анализ результатов выполнялся с использованием статистической программы Statistica 10,0.

Характер и выраженность клинических проявлений ММ во многом зависели от стадии патологии, её формы, от значимости имеющихся факторов риска, от возраста пациента, от сопутствующих соматических и инфекционных заболеваний, от состояния коморбидного статуса и уровня социально-бытовых условий.

До момента поступления в стационар и окончательной диагностики абсолютно все пациенты с ММ лечились под маской хронической болезни почек, хронического гломерулонефрита, осложненного ХБП (53,0%), амилоидоза почек (49,0%), ИБС (45,0%), остеохондроза позвоночника с корешковыми явлениями (37,0%), стенокардии (33,0%), межребёрной невралгии (28,3%), ревматоидного артрита (25,0%), анемии тяжёлой степени (19,0%).

В случайных лабораторных анализах пациентов и рентгенологических снимках была обнаружена неправильная их интерпретация (56,0%), пациенты были обследованы не в полном объёме (85,0%), без уточнения факторов риска развития заболевания. На допущение диагностических ошибок, а также обследование пациентов не в полном объёме указывает и ряд авторов [62, 79].

Наши исследования показали, что в начальных стадиях (I стадия) ММ диагностика доставляла затруднения в связи с отсутствием ярких клинических симптомов и проявлений поражений костной системы. Однако, по данным ряда авторов, при первичной диагностике ММ у более половины пациентов уже отмечается хроническая почечная дисфункция, сердечная недостаточность, а также беспричинная гиперкальциемия [54, 107, 142].

Глубокий анализ анамнеза заболевания показал, что в начальной стадии ММ пациентов беспокоили недомогание (97,8%), повышенная утомляемость

(95,6%), наличие летучих болей в ребрах неинтенсивного характера (51,1%), аналогичные болевые ощущения в позвоночнике (42,2%), усиление болей по мере изменения положения тела (73,0%). Хотя в некоторых источниках описывается, что в большинстве случаев начальная стадия ММ протекает бессимптомно [75, 110].

Во II стадии ММ у всех наших пациентов болевой синдром был непостоянным и резистентным к обезболивающим препаратам. Оссальгии беспокоили в позвоночном столбе (89,1%), в рёбрах (67,3%), в плечевых (43,6%) и в бедренных костях (30,9%), отмечалось снижение массы тела (85,5%), уменьшение аппетита (79,0%). Субфебрильная температура, геморрагические высыпания (85,5%), в основном, встречались во II стадии заболевания. Недомогание и быстрая утомляемость также чаще наблюдались у больных со второй стадией ММ.

Во всех случаях у пациентов с ММ в третьей стадии патологии имелись жалобы на выраженные боли постоянного характера сразу в нескольких костях: в позвоночном столбе и рёбрах (100%); тазовых (72,7%), плечевых (74,0%) и бедренных костях (27,2%). Литературные данные показывают, что в терминальной стадии заболевания или в случае развития осложнений вышеуказанные симптомы проявляются у большинства пациентов, а наличие коморбидного фона является одной из причин ранних неблагоприятных исходов [73, 81-83, 145].

Сравнительный анализ основных клинических синдромов при ММ с учетом стадии патологии показал, что III стадия заболевания отличалась выраженностью интоксикационного, геморрагического и гиперпластического синдромов, тогда как во II стадии заболевания вышеуказанные синдромы были выражены менее значительно.

Таким образом, изучение анамнеза заболевания и особенностей клинического течения заболевания показывает, что зачастую множественная миелома протекает под маской других заболеваний, что является основной причиной диагностических ошибок.

Сравнительный анализ результатов периферической крови у больных с ММ в зависимости от стадии патологии показал, что выраженность изменений зависит не только от степени опухолевого процесса, но и от развившихся осложнений и коморбидного состояния пациента. Вследствие присутствия аномальных плазматических клеток костный мозг больше не может нормально функционировать. Поэтому он производит меньше клеток крови, особенно эритроцитов. Значительное падение уровня гемоглобина в крови приводит к анемии с соответствующими клиническими проявлениями.

При терминальной стадии ММ анемический синдром ($1,32 \pm 0,08 \times 10^{12}/л$ против $2,36 \pm 0,04 \times 10^{12}/л$ и $2,99 \pm 0,07 \times 10^{12}/л$) и тромбоцитопения ($44,0 \pm 3,4 \times 10^9/л$ против $97,0 \pm 7,9 \times 10^9/л$ и $159,0 \pm 13,9 \times 10^9/л$) были более выраженными по отношению к пациентам со II и I стадиями заболевания. Также с прогрессированием заболевания отмечалось усугубление панцитопении, а также показателя синдрома системной воспалительной реакции – СОЭ, на что указывается и во многих ранее проведенных исследованиях [56, 117, 138].

Таким образом, по мере прогрессирования ММ в терминальной стадии заболевания развивается панцитопения тяжелой степени (анемия, тромбоцитопения, лейкопения) и выраженное ускорение СОЭ.

Множественная миелома (ММ) входит в число парапротеинемических гемобластозов и считается злокачественной патологией, поражающей систему В-лимфоцитов, в результате чего возникает неопластическая пролиферация в костномозговых структурах, а в некоторых случаях и в других органах плазматических клеток, которые продуцируют иммуноглобулины либо их элементы. Это, в свою очередь, приводит к нарушению иммунной системы. Также применение полихимиотерапии, глюкокортикоидов и эндогенная вторичная инфекция приводят к подавлению как клеточного, так и гуморального иммунитета, приводя к пролонгированной нейтропении, развитию различных тяжелых септических

пневмоний, о которых указывается в публикации отечественных и зарубежных исследователей [36, 48, 111, 163].

Состояние иммунитета нами было исследовано у 30 пациентов с ММ, в частности клеточного и гуморального звеньев, где было выявлено их подавление. Так, при сопоставлении показателей как клеточного, так и гуморального иммунитета у больных с множественной миеломой в терминальной стадии заболевания отмечается достоверное уменьшение относительного и абсолютного количества CD3 и CD4 клеток, а также более значимое снижение уровней IgA, IgG и IgM при сравнении с пациентами со II стадией заболевания. Аналогичные изменения были выявлены в исследованиях Ж.М. Козича и др. (2019) [14], Л.Л. Головкиной и др. (2018) [36].

Это подтверждает факт того, что степень иммунных нарушений напрямую зависит от стадии парапротеинемического гемобластоза, что необходимо учесть при планировании схемы и объема лечения пациентов. Также при прогрессировании ММ отмечалось значимое снижение количества лейкоцитов и лимфоцитов, которые также являются участниками иммунного ответа организма на внешнюю агрессию.

По нашему мнению, ММ приводит к снижению выработки нормальных антител, вызывая таким образом повышенный риск некоторых бактериальных инфекций, способствующих снижению иммунитета. На высокую частоту инфекционных осложнений, обусловленных иммунными нарушениями, в зависимости от стадии патологии, а также от проведенных методов лечения у пациентов с ММ, указывает и ряд исследователей [18, 16, 119]. Так, по данным С. Blimark et al. (2015), при обследовании и наблюдении за 9253 пациентами с ММ установлено 7-кратное повышение риска развития бактериальных и 10-кратное повышение риска вирусных инфекций, а 22% смертей были обусловлены инфекционными осложнениями вследствие вторичного иммунодефицита [119].

Кроме того, анализ собственных наблюдений и литературных данных показывает, что при лечении ММ применяются кортикостероиды, которые также увеличивают не только риск инфекций, но и приводят к подавлению иммунной силы организма. Они имеют тенденцию быть более частыми и более тяжёлыми при обострении различных неспецифических инфекционных и воспалительных процессов. Чтобы ограничить этот риск, мы рекомендуем проведение профилактического лечения во избежание обострения инфекционно-воспалительных процессов.

Таким образом, проведенные нами исследования демонстрируют, что у больных ММ в терминальной стадии заболевания происходит более значимое подавление как клеточного, так и гуморального звеньев иммунитета, по сравнению с пациентами с умеренными проявлениями поражения почек и 2 стадией заболевания.

Ранняя диагностика поражений костно-суставной системы у пациентов с ММ является весьма актуальной не только в области клинической онкогематологии, но и во всех сферах внутренней медицины. Вялотекущая форма ММ длительное время (более 10 лет!) может протекать бессимптомно и наиболее часто болевой синдром появляется в области поясничных позвонков и в рёбрах. Такие больные часто обращаются за помощью к врачам другого профиля (ревматологам, неврологам, вертебрологам и др.), в результате чего они лечатся под маской иных патологий, что приводит к ухудшению течения основной патологии.

Магнитно-резонансная и компьютерная томография являются наиболее эффективными методами диагностики для оценки поражений костно-суставной системы при ММ. Наши исследования показали, что пациенты с ММ догоспитального этапа лечились под маской остеохондроза поясничного отдела позвоночника, межрёберной невралгии, ревматоидного артрита (РА), полинейропатии и васкулита.

Среди наших пациентов поражения позвоночника в виде наличия костных деструкций, чаще всего овальной формы, с чёткими границами,

размерами от 1 до 17 мм и остеопороза были обнаружены у 97 (54,8%) из 177 больных с ММ, в плоских костях черепа (64,9%) и в рёбрах были выявлены очаги лизиса - «пробойники» (32,8%). Также у одного пациента с терминальной стадией ММ отмечался патологический перелом плечевой кости, в одном наблюдении – диффузный остеопороз костей таза с переломом седалищной и лонной костей с обеих сторон. На такие глубокие изменения костной ткани со снижением не только минеральной плотности и развития диффузного остеопороза, но и низкоэнергетических переломов атипичных локализаций указывают и в протоколах международных клинических рекомендаций [90, 91, 102, 103], опубликованных работах ряда известных специалистов отрасли [53, 110].

Все пациенты с полинейропатией жаловались на боли в костях, наличие онемения и парестезии в конечностях, снижение (88,7%) и отсутствие ахилловых рефлексов (10,7%). Корешковый синдром (радикулопатия) был выявлен у 93 (52,5%) пациентов с ММ. При локализации корешкового синдрома в пояснично-крестцовом отделе пациенты жаловались на боль в пояснично-крестцовом отделе позвоночника и в ягодицах. Боли иррадиировали по бедренной кости в голень и стопу и усиливались после перемены положения тела. При шейно-грудном корешковом синдроме пациентов беспокоили постоянные боли, усиливающиеся ночью в затылке, межлопаточной области и в области плеч, а также опоясывающие боли в рёбрах, усиливающиеся при глубоком дыхании и резких движениях тела.

У пациентов с ММ во II и III стадиях заболевания встречались умеренная боль (70,9% и 26,0%) и сильная боль (12,7% и 51,9%), что подтверждает прогрессирование болевого синдрома в терминальной стадии заболевания. При оценке интенсивности болевого синдрома по ВАШ у пациентов с III степенью ММ обнаружена сильная боль ($80,5 \pm 19,5$ мм), которая оказалось достоверно выше, чем у больных со II стадией ($56,7 \pm 25,3$ мм) ($p < 0,001$).

Таким образом, по мере прогрессирования заболевания в терминальной стадии интенсивность болевого синдрома возрастает, что также подтверждено в работах ряда других авторов [31, 37, 149]. Наличие умеренно выраженных либо сильных болей, как правило, одновременно в нескольких местах во II и III стадиях свидетельствует о преобладании остеодеструкции позвонков, рёбер и плоских костей черепа.

Тяжесть состояния пациентов при ММ определяется не только основным заболеванием, но и наличием сопутствующей патологии. Следует отметить, что при ММ отмечается поражение множества органов и систем, степень тяжести которых напрямую влияет на выживаемость пациентов. Так, по данным Monika Engelhardt et al. (2017), среди 801 пациента с ММ 93% имели только одну сопутствующую патологию, 68% - две и 62% - три и более хронических заболеваний, которые значимо влияли на выживаемость пациентов [53].

У пациентов в терминальной стадии заболевания уровень коморбидности оценивался как высокий, во второй стадии - как средний и в первой стадии - как низкий. Так, из числа сопутствующих патологий у пациентов III стадии ММ встречались следующие заболевания: ИБС – у 67 (87,0%), артериальная гипертензия – у 65 (84,4%) человек, ХСН – у 27 (35,0%), миокардит – у 21 (27,2%), мерцательная аритмия – у 7 (9,0%), перикардит – у 5 (6,4%).

Со стороны мочевыделительной системы: хронический пиелонефрит – у 39 человек (50,6%), мочекаменная болезнь – у 15 человек (19,4%), миеломная нефропатия – у 63 (82,0%), ХБП терминальной стадии – у 69 (89,6%). Со стороны органов дыхания: хроническая пневмония – у 23 (30,0%), хронический бронхит - у 25 (32,4%), бронхоэктатическая болезнь - у 17 (22,0%); ХОБЛ – у 10 (13,0%).

Со стороны органов пищеварения: хронический холецистит отмечен у 33 (43,0%) больных, хронический панкреатит – у 38 (49,3%). Со стороны эндокринной системы определён сахарный диабет у 19 (24,6%) человек.

Следовательно, пациенты I группы относятся к высокому уровню коморбидности.

Таким образом, у пациентов в III стадии ММ с высоким уровнем коморбидности определялось 17 и более сопутствующих заболеваний, что значительно повышало риск возникновения осложнений и летальных исходов. У этой категории лиц болезни ССС стоят на первом месте, заболевания органов мочевого выделения - на втором, следующую позицию занимают органы пищеварения.

Пациенты со II стадией ММ имели следующую сопутствующую патологию: ИБС - у 17 (31,0%), наличие артериальной гипертензии отмечалось у 18 (32,7%); хронический пиелонефрит - у 19 (34,5%), МКБ – у 9 (16,3%); хронический бронхит - у 11 (20,0%); хронический панкреатит – у 16 (29,0%), хронический холецистит – у 17 (31,0%) пациентов.

У пациентов с I стадией ММ (n=45) сопутствующими заболеваниями явились: гипертоническая болезнь – у 5 (11,1%) человек, внебольничная пневмония – у 7 (15,5%); хронический панкреатит – у 9 (20,0%). Аналогичные результаты получены и в исследованиях M. Kleber et al., 2011 [72], R. Rios-Tamayo et al., 2016 [82], A. Chari et al., 2016 [99], P. Hari et al., 2018 [152], M. Mohammadi et al., 2015 [153], H. Gregersen et al., 2017 [156].

Таким образом, сопутствующие болезни в ассоциации с ММ усугубляют течение миеломной болезни и риск развития осложнений. Общее состояние пациентов с ММ во II и III стадиях заболевания в возрасте старше 60 лет ухудшалось и сопровождалось сердечно-сосудистыми осложнениями в виде гипертонического криза, прогрессирования сердечной недостаточности и развития летального исхода.

Нами было выявлено, что существует сильная связь между стадией заболевания и некоторыми факторами: клиническими (возраст, поверхность тела, астения и боль в костях, анемия), биологическими (наличие костных поражений, уровень азотистых шлаков (креатинин, мочевины), количество лейкоцитов) и лекарственными (мелфалан и циклофосфамид). Следует

отметить, что последние обладают лейкемогенным потенциалом. Однако они продолжают быть полезными ежедневно, а мелфалан в высоких дозах остается препаратом выбора в процедурах интенсивной терапии при трансплантации клеток. Все пациенты получали высокодозную химиотерапию и кортикостероиды. У больных ММ с коморбидным состоянием I и II групп степень кардиальной, гастроинтестинальной, нефро – и гематологической токсичности ХТ встречалась чаще, чем в III группе больных. О высокой частоте токсического поражения сердца и почек указывается и в ряде ранее проведенных крупных исследований. Так, по данным M. Attal et al. (2019) [105], нежелательные явления с летальным исходом из-за высокодозной химиотерапии отмечены у 9% пациентов, а по данным P.G. Richardson et al. (2019) [129], значимые нежелательные явления после химиотерапии были зарегистрированы у 57% пациентов.

Таким образом, частота токсических влияний у пациентов с III стадией заболевания, у которых уровень коморбидности был высоким, оказалась достоверно выше, по сравнению с аналогичными показателями в группах с I и II стадиями. Следовательно, коморбидные состояния и токсическое воздействие ХТ, несомненно, влияют на течение ММ. Риск развития инфекционных и неинфекционных осложнений у пациентов со средним и высоким уровнями коморбидности имеет статистически значимые различия относительно пациентов с низким уровнем коморбидности. Своевременная диагностика и коррекция сопутствующей патологии у пациентов с ММ позволяет предотвратить грозные осложнения и возможную летальность.

В последние годы частота встречаемости сочетанных поражений патологии сердца и почек возрастает. Течение ММ, ассоциированной с КРС, в зависимости от стадии патологии и в разных возрастных группах до конца еще не изучено [65, 71, 79, 102].

Миеломная нефропатия (МН) является наиболее ранним осложнением ММ и, в основном, развивается вследствие фильтрация большого количества миеломного протеина, склерозирования почечных канальцев,

гиперкальциемии, присоединения вторичной инфекции и при приёме высоких доз НПВП. Клиническая картина поражения почек отражалась в изменениях показателей СКФ, уровня креатинина в сыворотке крови и анализах мочи на протеинурию и цилиндры.

Среди наблюдаемых больных с множественной миеломой у 19% была выявлена гиперкальциемия. Сама по себе гиперкальциемия может привести к значительному снижению СКФ за счет уменьшения почечного кровотока. При использовании в лечении пациентов нестероидных противовоспалительных препаратов отмечается значительное снижение СКФ, о чем свидетельствуют полученные нами данные, а также результаты ряда исследований [79, 142]. В этом случае функционально обусловленное снижение СКФ можно быстро скорректировать путем прекращения приёма указанных лекарств и лечения гиперкальциемии, что позволяет избежать дальнейшего ухудшения функции почек.

Миеломная нефропатия среди наших пациентов, в основном, наблюдалась при III стадии заболевания до приёма ПХТ и отличалась двусторонней лейкоэмической инфильтрацией, проявляющейся почечной недостаточностью без экстраренальных нарушений, с развитием олигоанурии.

Пальпаторным исследованием обнаружено увеличение почек (56,0%). В общем анализе мочи была выявлена протеинурия и макрогематурия у 53,2% и 46,7% соответственно.

Миеломная нефропатия сопровождалась устойчивой протеинурией и цилиндрурией. Увеличение содержания белка Бенс-Джонса более 4 г/л было обнаружено во II стадии ММ и более 12 г/л - в терминальной стадии заболевания (в III стадии).

При эхографии почек обнаружены деформация чашечно-лоханочной системы и увеличение толщины почечной паренхимы (56,0%).

При миеломной нефропатии в зависимости от стадии заболевания (II и III) пациенты жаловались на боли в поясничной области (12,7% и 95,0%),

уменьшение количества выделяемой мочи (91,0%), дизурию (14,5% и 30,0%), диарею (12,7% и 89,6%), тошноту (9,0% и 72,7%), рвоту (5,4% и 50,6%), сонливость (61,0%), заторможенность (55,8%), повышение артериального давления (32,7%; 84,1%), похудание (47,2%; 100,0%), сердцебиение (64,0%; 49,0%; 82,0%).

На начальных стадиях данной онкопатологии больными были отмечены гипертония у 11,0%, снижение массы – у 17,7%, сердцебиение – у 64% пациентов. Конечно, вышеописанные жалобы характерны для многих заболеваний. Этим объясняется сложность постановки диагноза на I стадии болезни.

Кардиальные осложнения развивались, в основном, в терминальной стадии ММ и проявлялись в виде кардиомиопатии, сопровождавшейся одышкой (15,5%; 71,0%; 100,0%), болями в области сердца (31,0%; 87,0%), слабостью, головокружением (6,6%; 16,3%; 84,1%).

Таким образом, у пациентов I группы в терминальной стадии заболевания почечная недостаточность и кардиомиопатия занимали главенствующие места, тогда как плеврит, пневмония, перикардит, поражение нервной системы отступали на второй план. Почечная недостаточность часто присутствует при впервые диагностированной множественной миеломе. Среди всех больных СКФ была < 60 мл/мин у 47%. Поскольку СКФ не определялась у 18,9% при первом поступлении, частота потенциально еще выше.

Пациенты с ММ пожилого возраста входили в группу риска по развитию КРС и нами обнаружена высокая корреляционная связь между степенью поражения почек, СКФ и морфофункциональным состоянием сердца. Сопоставление частоты встречаемости сниженной СКФ в 3-х группах в зависимости от диастолической функции сердца у пациентов с ММ показало, что у пациентов III группы была диагностирована нормальная диастолическая функция сердца при нормальных значениях показателей СКФ, тогда как у пациентов I группы в терминальной стадии болезни

диастолическая функция сердца была снижена в 2,3 раза, а у пациентов II группы - в 1,3 раза. В то же время СКФ у пациентов в терминальной стадии заболевания была снижена в 2,6 раза, во II стадии болезни - в 1,8 раза.

Также у пациентов с терминальной стадией ММ, ассоциированной с КРС, обнаружены морфофункциональные изменения сердца в виде значимого снижения ФВ ($45,6 \pm 3,7\%$ против $55,1 \pm 4,5\%$ и $50,2 \pm 4,3\%$ соответственно), с систолической дисфункцией сердца, хронической почечной дисфункцией с резким снижением СКФ ($40,0 \pm 5,0$ мл/мин. против $100,0 \pm 13,0$ мл/мин. и $60,0 \pm 5,0$ мл/мин. соответственно) и гемодинамические нарушения.

Вследствие миелотоксичности самого опухолевого процесса у пациентов с ММ развивался синдром лизиса опухоли, который сопровождался метаболическими нарушениями, массивным клеточным распадом и высвобождением из них в ток крови клеточных компонентов, гиперкалиемией, гиперфосфатемией, гипокальциемией и уремией.

В биохимических анализах крови у наших пациентов с ММ в терминальной стадии заболевания обнаружен гиперкальциемический синдром, который сопровождался полиурией (57,0%), появлением тошноты и рвоты (73,0%), дегидратацией (75,0%), повышенной утомляемостью (93,0%), вялостью (93,0%), появлением сонливости (77,0%), а также психическими нарушениями (33,0%). Гиперурикемия отмечалась в 52,5% случаев до начала ПХТ. У этой категории лиц в 45,7% случаев обнаружено формирование уролитиаза и наличие макрогематурии.

При гиперкалиемии усугублялось течение почечной недостаточности, развивалась сердечная аритмия в виде желудочковой тахикардии, фибрилляции желудочков и парестезии, что подтверждается полученными результатами международной рабочей группой по миеломе - International Myeloma Working Group [2003].

Гепаторенальный синдром при ММ проявлялся более значительно у пациентов в терминальной стадии заболевания в виде появления тяжести

(89,0%) и болей в правом подреберье (93,0%), тошноты (77,0%), рвоты (65,0%), снижения аппетита (69,0%), горечи во рту (57,0%), вздутия живота (49,0%), поноса (45,0%), кровотечения из носа (33,0%) и дёсен (23,0%), геморрагических высыпаний (56,0%) и желтушности на коже (77,0%), гепатомегалии (56%), повышения температуры тела (%), болей в поясничной области (78,0%), выраженной протеинурии, наличия гиалиновых (75,0%), реже зернистых цилиндров (35,0%), олигурии (77,0%), гипербилирубинемии и гиперферментемии (33,0%); гиперпротеинемии (77,0%), положительного белка Бенс-Джонса в моче (63,0%).

У пациентов I группы достоверно были выше уровни креатинина и мочевины ($890,6 \pm 17,4$ мкмоль/л и $30,6 \pm 2,5$ ммоль/л соответственно), чем у пациентов II группы ($315,4 \pm 12,5$ мкмоль/л и $10,6 \pm 1,5$ ммоль/л соответственно). В миелограмме I группы пациентов количество плазматических клеток было значительно выше, по отношению к III группе ($23,3 \pm 0,5\%$ и $15,0 \pm 1,0\%$). Таким образом, присоединение гепаторенального синдрома, несомненно, усугубляет течение ММ.

Таким образом, в начальных стадиях тлеющая (бессимптомная) ММ характеризуется отсутствием симптомов, так называемым CRAB синдромом - (Ca > 0,25- > 2,75 ммоль/л ммоль/л), R (renal) – почечной недостаточности (креатинин > 173 ммоль/л), А (anemia) – анемия (гемоглобин < 100 г/л), В – (bone – поражения в костях). Гепаторенальный синдром, несомненно, ухудшает течение основного заболевания. Ускорение СОЭ при первичном обращении больного зачастую недооценено со стороны врачей. По мере прогрессирования почечной недостаточности у пациентов с ММ гиперкальциемический, гиперуремический, гиперкалиемический, анемический, уремический синдромы нарастали, увеличивая степень поражения сердца и костей.

На сегодняшний день нет достоверных исследований возможных нарушений качества жизни у пациентов с множественной миеломой, о чем свидетельствует малое количество опубликованных работ [109, 155, 156].

Проведённое нами исследование показало, что при прогрессировании ММ происходит значительное снижение качества жизни пациентов по типу психического стресса различной степени выраженности. Так, уровень стресса значимо коррелировал с количеством практических ($p=0,01$), эмоциональных ($p=0,003$) и физических проблем ($p=0,001$). В нашей корреляционной модели эмоциональные проблемы в сумме дают 39% влияния на уровень стресса (скорректированный $r=0,391$). При более подробном рассмотрении некоторые эмоциональные проблемы были значительно выше у пациентов, которые сообщали о более высоком уровне дистресса (нервозность $p<0,001$, беспокойство $p=0,002$, грусть $p=0,004$ соответственно, точный критерий Фишера; корреляция $p < 0,001$ по Спирмену для всех трех переменных).

Количество физических проблем коррелировало с метастатическим статусом ($p=0,06$), в то время как мы не смогли доказать это статистически из-за небольшого числа пациентов с метастазами. Количество эмоциональных проблем коррелировало с T-стадией опухоли ($p<0,05$, по Спирмену) и анатомической стадией ($p=0,02$, по Спирмену).

Выявив, что эти факторы вызывают психоонкологический стресс, мы изучили, какие дополнительные характеристики пациентов могут быть связаны с повышенным уровнем практических, эмоциональных и физических проблем. Было обнаружено, что нервозность достоверно чаще отмечалась у больных с более высокой T-стадией заболевания ($p=0,04$, точный критерий Фишера; корреляция $p=0,03$, по Спирмену) и более коротким временным интервалом оценки дистресс-термометра NCCN после первичной диагностики (от 0 до 6 мес, $n = 11$ (10,4%); от 6 до 36 мес, $n = 40$ (37,7%) и более 36 мес, $n = 55$ (51,9%), $p = 0,04$, точный критерий Фишера). Грусть достоверно чаще отмечалась у пациентов с более высокой T-стадией заболевания, а также более высокой анатомической стадией ($p = 0,04$ и $p = 0,03$, точный критерий Фишера; корреляция $p = 0,03$ и $p = 0,02$, по Спирмену). Безусловно, одной из наиболее часто упоминаемых физических

проблем была усталость - более чем у 50%, в то время как психические проблемы в виде страха были отмечены в 45,7% случаев.

Таким образом, ММ, несомненно, влияет на качество жизни пациентов как на ранних, так и в терминальных стадиях заболевания. Термометр дистресса может быть использован в практической деятельности онкогематолога при изучении КЖ пациентов с ММ в стационарной и амбулаторной практике. Данный метод исследования является доступным, простым как для врачей, так и для пациента, не требующим много времени при его заполнении, по сравнению с другими видами психологического анкетирования.

Анализ проведённых нами исследований показал, что в большинстве случаев отмечалась несвоевременная диагностика множественной миеломы. Причиной того, по нашему мнению, явились не только неспецифичность клинических проявлений патологии, но и недостаточное знание врачей регионарных лечебных учреждений касательно данной формы хронического миелоидного лейкоза, а также поверхностное обследование пациентов. В связи с этим актуальным остаётся вопрос оптимизации раннего выявления, прогнозирования и определения уровня оказания адекватной целенаправленной специализированной медицинской помощи больным данной категории. С этой целью нами разработан способ оценки и определения стадии множественной миеломы. Для упрощённого, быстрого и удобного проведения данного метода создана специальная электронная программа для мобильного телефона, где специалист или даже больной, используя данную программу, тщательно, всесторонне, удобно и быстро может оценить и определить стадию множественной миеломы по соответственным клинико-лабораторным и функциональным показателям. Помимо разработанного мобильного приложения, создан Quick Response code (QR-код), с помощью которого можно будет получить доступ к приложению.

Таким образом, использование данного алгоритма позволит больным с ММ получить возможность правильно поставить диагноз, стадию развития болезни, а также разработать профилактические мероприятия с целью минимизации риска возникновения данной онкопатологии и связанных с ней осложнений.

Следует также отметить, что прогнозируемые проявления ММ за счёт оценки диагностических показателей позволяют своевременно диагностировать развитие других сопутствующих заболеваний, а также способствуют проведению дальнейшего эффективного лечения.

По предложенной нами методике на сегодняшний день эффективно были обследованы, диагностированы и пролечены более 35 больных с ММ. Положительными сторонами предложенного способа являются: ранний и информативный метод диагностики и прогнозирования стадии ММ у людей, относящиеся в группе риска; включает в себя комплекс параметров клинико-лабораторно-инструментальных методов исследования; своевременно предупреждает о риске развития болезни или осложнённых форм заболевания и тем самым предусматривает их профилактику; простота проведения метода позволяет его использовать даже в районных условиях при помощи разработанной электронной программы; низкие трудовые и временные затраты на лечение; быстрое восстановление качества жизни больного.

Таким образом, можно сделать вывод о том, что в начальных стадиях ММ не имеет ярких клинических проявлений и зачастую протекает под маской других заболеваний. По мере прогрессирования патологии в терминальной ее стадии развивается панцитопения тяжелой степени (анемия, тромбоцитопения, лейкопения), значимое подавление как клеточного, так и гуморального звеньев иммунитета, прогрессирование интенсивности болевого синдрома в костях и суставах. Сопутствующие заболевания в ассоциации с ММ усугубляют течение патологии и риск развития её осложнений зависит не только от стадии заболевания, но и возраста и пола

пациентов. Частота токсических влияний полихимиотерапии у пациентов с терминальной стадией ММ с высоким уровнем индекса коморбидности была значимо повышена, по сравнению с таковой у пациентов с первой и второй стадиями ММ.

У пациентов с терминальной стадией ММ в большинстве случаев развивается почечная дисфункция и кардиомиопатия, тогда как пневмонии и токсический гепатит, поражение нервной системы отступали на второй план. Также вследствие миелотоксичности самого опухолевого процесса у пациентов развивается «синдром лизиса опухоли», сопровождающийся метаболическими нарушениями, массивным клеточным распадом и высвобождением из них в общий кровоток клеточных компонентов (белки, фосфор, калий, мочевая кислота, кальций), а также присоединением гепаторенального синдрома. При ММ отмечается также значимое нарушение качества жизни в виде дистресса, обусловленного практическими, семейными, духовными, эмоциональными и физическими проблемами. Использование предложенного алгоритма позволяет качественно улучшить результаты своевременной диагностики ММ, а также провести профилактические мероприятия с целью минимизации риска её развития.

ВЫВОДЫ

1. Выраженность клинических, лабораторных и инструментальных проявлений множественной миеломы напрямую зависит от стадии заболевания. По мере прогрессирования множественной миеломы в развернутой и терминальной стадиях заболевания развиваются тяжелая панцитопения, интоксикационный синдром, выраженное уменьшение относительного и абсолютного количества CD3- и CD4-лимфоцитов, иммуноглобулинов А, G и М, вследствие чего происходит дисфункция иммунной системы с развитием вторичного иммунодефицита [5-А, 6-А, 10-А, 11-А, 13-А].

2. Сопоставление выраженности болевого синдрома и характера костных поражений показало, что по мере прогрессирования в терминальной стадии заболевания интенсивность болевого синдрома возрастает. Поражение позвоночника отличалось наличием очагов костных деструкций, чаще всего овальной формы, с четкими границами и остеопорозом, в плоских костях черепа и в рёбрах - появлением очагов лизиса по типу «пробойника». Нарушение диастолической функции желудочков сердца, а также развитие кардиомиопатии и хронической сердечной недостаточности связаны не только со стадией множественной миеломы, но и со степенью снижения скорости клубочковой фильтрации и нефропатией [1-А, 3-А, 7-А, 9-А, 14-А].

3. У пациентов с множественной миеломой по мере прогрессирования заболевания отмечается пропорциональное увеличение частоты сопутствующих заболеваний и уровня коморбидности, что значительно повышает риск возникновения осложнений, тяжесть течения обсуждаемой патологии и её негативных исходов. У данных больных чаще наблюдаются кардиоренальные осложнения. Ренокардиальные и кардиоренальные взаимоотношения у пациентов с множественной миеломой характеризовались миеломной нефропатией, почечной недостаточностью, резким снижением скорости клубочковой фильтрации, проявлениями кардиомиопатии, гемодинамическими нарушениями в виде снижения

фракции выброса и систолической дисфункции сердца [2-А, 4-А, 6-А, 8-А, 12-А, 13-А].

4. Корреляция уровней дистресса с количеством практических, семейных, духовных, эмоциональных и физических проблем у большинства пациентов зависела не только от стадии обсуждаемой патологии, но и от наличия экстрамедуллярных метастазов и сроков первичной диагностики заболевания, что существенно снижает качество жизни пациентов. Предложенный алгоритм ранней диагностики и определения стадии множественной миеломы позволяет значимо повысить качество диагностики множественной миеломы за счет раннего распознавания заболевания, прогнозировать возможное её развитие среди лиц высокого риска [3-А, 8-А, 15-А].

Рекомендации по практическому использованию результатов

1. Основными клинико-гематологическими и иммунологическими проявлениями множественной миеломы являются корешковый неврологический и костный болевой синдромы, анемия, панцитопения, увеличение скорости оседания эритроцитов, беспричинная гиперкальциемия, снижение показателей клеточного и гуморального иммунитета, тяжесть которых зависит от стадии заболевания.

2. Характерными патогномичными рентгенологическими признаками множественной миеломы является наличие очагов деструкций в плоских костях черепа, позвоночника, рёбер и длинных костях конечностей, чаще всего овальной формы, по типу «пробойника» и наличие остеопороза, выраженность которых зависит от стадии заболевания. При эхокардиографии у пациентов с множественной миеломой выявляется дилатация камер сердца со снижением фракции изгнания крови и увеличением толщины миокарда левого желудочка и межжелудочковой перегородки.

3. У большинства пациентов с терминальной стадией множественной миеломы выявляются множество сопутствующих заболеваний и высокий индекс коморбидности, кардиоренальные и ренокардиальные осложнения, что необходимо учесть при проведении полихимиотерапии.

4. Своевременная диагностика ранних клинических и кардиоренальных расстройств у пациентов с множественной миеломой позволяет предотвратить грозные осложнения.

5. Независимо от стадии множественной миеломы у всех пациентов после первичной диагностики заболевания развивается психологический стресс, способствующий значимому снижению различных параметров качества жизни, что требует дисциплинарного подхода при лечении и реабилитации пациентов. Практическое использование разработанного алгоритма позволяет существенно повысить качество диагностики множественной миеломы.

Список литературы

Список использованных источников

1. Анализ свободных легких цепей иммуноглобулинов сыворотки крови в оценке эффективности химиотерапии множественной миеломы с интактным измеряемым парапротеином [Текст] / А.К. Голенков [и др.] // Гематология и трансфузиология. – 2019. – Т. 64, № 1. – С. 7-15.
2. Бессмельцев, С.С. Множественная миелома (лекция) [Текст] / С.С. Бессмельцев // Вестник гематологии. – 2014. – Т. 10, № 3. – С. 1-34.
3. Бичурина, Д.М. Миеломная нефропатия [Текст] / Д.М. Бичурина, Ю.В. Чернова // Бюллетень медицинских интернет-конференций. – 2013. – Т. 3, № 2. – С. 154.
4. Бутуханова, И.С. Анализ заболеваемости множественной миеломой в Республике Бурятия [Текст] / И.С. Бутуханова, Э.Б. Жалсанова, А.Н. Алексеева // Современные проблемы науки и образования. – 2016. – № 4. – С. 11-16.
5. Вёрткин, А.Л. Коморбидный пациент. Руководство для практических врачей [Текст] / А.Л. Верткин. – М.: Эксмо, 2015. – 150 с.
6. Влияние бронхолегочной патологии на общую выживаемость пациентов с множественной миеломой [Текст] / Е.С. Михайлов [и др.] // Вестник гематологии. – 2019. – Т. 15, № 1. – С. 16-21.
7. Возможности магнитно-резонансной томографии всего тела для диагностики и контроля лечения больных множественной миеломой [Текст] / Н.С. Луцик [и др.] // Гематология и трансфузиология. – 2020. – Т. 65, № 4. – С. 431-443.
8. Горчакова, С.В. Структура варибельного региона легких цепей иммуноглобулинов в патогенезе миеломной нефропатии [Текст]: автореф. дисс. ... канд. мед. наук: 14.01.21 / Светлана Владимировна Горчакова. - Москва. - 2011. - 22 с.
9. Давыдов, М.И. Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ в 2009 г. [Текст] / М.И. Давыдов, Е.М. Аксель //

Вестник РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН. – 2011. – Т. 22, № 3 (прил. 1). – С. 1-170.

10. Диагностика остеодеструкций у больных множественной миеломой методом низкодозной компьютерной томографии всего скелета [Текст] / А.М. Данилина [и др.] // Гематология и трансфузиология. – 2016. – Т. 61, № 1-S1. – С. 109.

11. Злокачественные новообразования в России в 2017 году (заболеваемость и смертность) [Текст] // Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. – М.: МНИОИ им. П.А. Герцена - филиал ФГБУ "НМИЦ радиологии" Минздрава России. – 2018. – 337 с.

12. Значение возраста и сопутствующих заболеваний в терапии хронического лимфолейкоза [Текст] / В.В. Стругов [и др.] // Клиническая онкогематология. Фундаментальные исследования и клиническая практика. – 2016. – Т. 9, № 2. – С. 162-175.

13. Значение Т-клеточного звена иммунитета при множественной миеломе [Текст] / Т.А. Митина [и др.] // Иммунопатология, аллергология, инфектология. – 2015. – Т. 3, № 1. – С. 90-104.

14. Иммунофенотипические маркеры CD56, CD117, CD33, CD20 и их роль при моноклональной гаммапатии неумноженного генеза и множественной миеломе у пациентов Гомельского региона [Текст] / Ж.М. Козич [и др.] // Медико-биологические проблемы жизнедеятельности. – 2019. – № 1. – С. 117-123.

15. Инфекционные осложнения у больных множественной миеломой в период первого курса химиотерапии [Текст] / А.А. Новикова [и др.] // Онкогематология. – 2018. – Т. 13, № 3. – С. 63-75.

16. Инфекционные осложнения у взрослых больных острыми лимфобластными лейкозами на разных этапах химиотерапии по протоколу 0ЛЛ-2009 [Текст] / В.А. Охмат [и др.] // Онкогематология. – 2017. – Т.12, № 3. – С. 31-40.

17. Каприн, А.Д. Состояние онкологической помощи населению России в 2016 году [Текст] // А.Д. Каприн, В.В. Старинский, Г.В. Петрова. – Москва: МНИОИ им. П.А. Герцена - филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России, 2017. – 236 с.

18. Клинические особенности течения заболевания у пациентов с солитарной плазмоцитомой и множественной миеломой, сопровождающейся экстрамедуллярными поражениями [Текст] / Ж.М. Козич [и др.] // Проблемы здоровья и экологии. – 2020. – № 4. – С. 43-50.

19. Коморбидный статус и негативно влияющие факторы на течение миеломной болезни в зависимости от сезона года в Республике Таджикистан [Текст] / Н.А. Мустафакулова [и др.] // Вестник Академии медицинских наук Таджикистана. – 2019. – Т. 9, № 4. – С. 387-394.

20. Комплексная оценка исходов у пациентов с множественной миеломой, осложненной диализ-зависимой почечной недостаточностью [Текст] / Е.А. Хованских [и др.] // Вестник Челябинской областной клинической больницы. – 2021. – № 1. – С. 45-47.

21. Криволапов, Ю.А. Биопсии костного мозга [Текст] // Ю.А. Криволапов. – М.: Практическая медицина, 2014. – 140 с.

22. Лазебник, Л.Б. Исторические особенности и семантические трудности использования терминов, обозначающих множественность заболеваний у одного больного [Текст] / Л.Б. Лазебник, Ю.В. Конев // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2018. – Т. 154, № 6. – С. 4-9.

23. Мерабишвили, В.М. Среднесрочный вариантный прогноз смертности населения России от злокачественных новообразований [Текст] / В.М. Мерабишвили // Сибирский онкологический журнал. – 2019. – Т. 18, № 4. – С. 5-12.

24. Миеломная нефропатия [Текст] / Н.Е. Зудерман [и др.] // Современные проблемы науки и образования. – 2020. – № 1. – С. 101-105.

25. Моноклональная гаммапатия неуточненного генеза и множественная миелома в практике терапевта [Текст] / Ж.М. Козич [и др.] // Проблемы здоровья и экологии. – 2020. – Т. 63, № 1. – С. 98–104.
26. Мухин, Н.А. Нефрология. Национальное руководство [Текст] / Н.А. Мухин, А.М. Андрусев, С.О. Андросова. – М.: ГЭОТАР-Медиа. – 2020. – 620 с.
27. Национальные клинические рекомендации по диагностике и лечению множественной миеломы [Текст] / Л.П. Менделеева [и др.] // Гематология и трансфузиология. – 2016. – Т. 61, № 1 (прил. 2). – С. 3-24.
28. HE VAL30MET-транстиретиновая амилоидная кардиомиопатия. Обзор сведений литературы и клиническое наблюдение [Текст] / А.Я. Гудкова [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2018. – Т. 23, № 2. – С. 121-128.
29. Обратимость тяжелой почечной недостаточности при миеломной болезни [Текст] / И.Г. Рехтина [и др.] // Нефрология и диализ. – 2009. – Т. 11, № 3. – С. 257-262.
30. Оптимизация стратегии ведения больных вторичным AL-амилоидозом [Текст] / В. Рамеев [и др.] // Врач. – 2019. – № 5. – С. 3-10.
31. Особенности множественной миеломы, протекающей с костными и экстрамедуллярными плазмочитомами [Текст] / М.В. Фирсова [и др.] // Гематология и трансфузиология. – 2017. – Т. 62, № 2. – С. 75-82.
32. Особенности эволюции и прогностическое значение поражения сердца у больных системным AL-амилоидозом [Текст] / В.В. Рамеев [и др.] // Клиническая фармакология и терапия. – 2019. – Т. 28, № 2. – С. 49-56.
33. Павлова, А.А. Цитокины и их роль в патогенезе множественной миеломы [Текст] / А.А. Павлова, И.Е. Павлова, С.С. Бессмельцев // Medline.ru. Российский биомедицинский журнал. – 2013. – Т. 14, № 2. – С. 313-336.

34. Полиморфизмы гена уромодулина у больных каст-нефропатией при множественной миеломе [Текст] / И.Г. Рехтина [и др.] // Терапевтический архив. – 2017. – Т. 89, № 8. – С. 68-71.

35. Поражение почек, ассоциированное с моноклональными гаммапатиями: перспективы диагностики и лечения [Текст] / Л.В. Козловская [и др.] // Терапевтический архив. – 2015. – Т. 87, № 6. – С. 108-111.

36. Проблемы интерпретации результатов иммуногематологических исследований у больных множественной миеломой при таргетной терапии моноклональными антителами [Текст] / Л.Л. Головкина [и др.] // Гематология и трансфузиология. – 2018. – Т. 63, № S1. – С. 54-55.

37. Прогностическое значение клинико-рентгенологических показателей костно-суставных поражений у пациентов с лейкоемией [Текст] / Н.И. Мустафакулова [и др.] // Вестник Академии медицинских наук Таджикистана. – 2019. – № 3. – С. 262-269.

38. Рамасами, К. Множественная миелома и плазмоклеточные заболевания. Краткий справочник [Текст] / К. Рамасами, С. Лониал. – М.: Практическая медицина, 2018. – 112 с.

39. Рахматов, М.К. Некоторые социально-демографические аспекты заболеваемости лейкозами населения Республики Таджикистан [Текст]: дис. на соиск. учен. степ. канд. мед. наук: 14.02.03 / Муким Каримович Рахматов. – Душанбе, 2011. – 123 с.

40. Рахронова, О.Дж. Эффективность программной терапии острых лейкозов, совершенствование вспомогательного лечения [Текст]: автореф дис. на соиск. учен. степ. канд. мед... наук: 14.09.05 / Одинамо Джумаевна Рахронова. – Душанбе, 1995. – 22 с.

41. Ревматическая лихорадка: полувековой опыт изучения проблемы. Размышления ревматолога [Текст] / Н.Н. Кузьмина [и др.] // Научно-практическая ревматология. – 2017. – Т. 55, № 2. – С. 125-137.

42. Результаты иммунофенотипирования костного мозга на наличие минимальной резидуальной болезни и иммунохимического исследования

сыворотки крови у больных множественной миеломой [Текст] / И.В. Гальцева [и др.] // Гематология и трансфузиология. – 2016. – Т. 61, № 1-S1. – С.100.

43. Рехтина, И.Г. Значение провоспалительных и профиброгенных медиаторов в патогенезе повреждения почек при множественной миеломе [Текст] / И.Г. Рехтина, А.А. Левина, Л.С. Бирюкова // Гематология и трансфузиология. – 2012. – Т. 57, № 5. – С. 20-24.

44. Романова, Е.В. Влияние коморбидности на эффективность лечения пациентов с множественной миеломой [Текст] / Е.В. Романова // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). – 2015. – Т. 134, № 3. – С. 54-57.

45. Ругаль, В.И. Оценка опухолевой инфильтрации костного мозга при множественной миеломе по результатам исследования трепанобиоптатов [Текст] / В.И. Ругаль, С.С. Бессмельцев // Вестник гематологии. – 2009. – Т. 5, № 1. – С. 49-50.

46. Рукавицын, О.А. Гематология: национальное руководство [Текст] / О.А. Рукавицына. – М.: ГЭОТАР-Медиа. – 2017. – 784 с.

47. Салогуб, Г.Н. Осложнения множественной миеломы и методы их коррекции (лекция) [Текст] / Г.Н. Салогуб // Вестник гематологии. – 2014. – Т. 10, № 3. – С. 39-51.

48. Свободные легкие цепи иммуноглобулинов в диагностике и прогнозе множественной миеломы [Текст] / Н.В. Любимова [и др.] // Альманах клинической медицины. – 2017. – Т. 45, № 2. – Р. 102-108.

49. Цитогенетические аномалии при множественной миеломе [Текст] / Т.В. Абрамова [и др.] // Гематология и трансфузиология. – 2016. – Т. 61, № 1-S1. – С. 83.

50. Эпидемиология множественной миеломы в городе Москва [Текст] / О.Ю. Виноградова [и др.] // Терапевтический архив. – 2019. – Т. 91, № 7. – С. 83-92.

51. Эффективность терапии множественной миеломы в России (результаты многоцентрового проспективного исследования) [Текст] / М.В.

Соловьев [и др.] // Гематология и трансфузиология. – 2020. – Т. 65, № S1. – С. 103-104.

52. Юрова, Е.В. Множественная миелома, осложненная сопутствующей кардиологической патологией [Текст] / Е.В. Юрова, С.В. Сёмочкин // Гематология и трансфузиология. – 2017. – Т. 62, № 3. – С. 140-146.

53. A concise revised myeloma comorbidity index as a valid prognostic instrument in a large cohort of 801 multiple myeloma patients [Text] / M. Engelhardt [et al.] // Haematologica. – 2017. – Vol. 102, № 5. – P. 910-921.

54. A predictive model for risk of early grade > 3 infection in patients with multiple myeloma not eligible for transplant: analysis of the FIRST trial [Text] / C. Dumontet [et al.] // Leukemia. – 2018. – Vol. 32, № 6. – P. 1404-1413.

55. A typical case of a multiple myeloma revealed by cardiac amyloidosis [Text] / S. Arous [et al.] // Angiol. – 2015. – № 3. – P. 163.

56. Analysis of carfilzomib cardiovascular safety profile across relapsed and/or refractory multiple myeloma clinical trials [Text] / A. Chari [et al.] // Blood Adv. – 2018. – Vol. 2. – P. 1633-1644.

57. Baseline cardiovascular risk assessment in cancer patients scheduled to receive cardiotoxic cancer therapies: a position statement and new risk assessment tools from the Cardio-Oncology Study Group of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology in collaboration with the International Cardio-Oncology Society [Text] / A.R. Lyon [et al.] // Eur J Heart Fail. – 2020. – Vol. 22, № 11. – P. 1945-1960.

58. Bianchi, G. Pathogenesis beyond the cancer clone(s) in multiple myeloma [Text] / G. Bianchi, N. C. Munshi // Blood. – 2015. – Vol. 125. – P. 3049-3058.

59. Bladé, J. Extramedullary disease in multiple myeloma in the era of novel agents [Text] / J. Bladé, C. Fernández de Larrea, L. Rosiñol // Br J Haematol. – 2015. – Vol. 169, № 6. – P. 763-765.

60. Cardiac amyloidosis in a patient with multiple myeloma: a case report and review of literature [Text] / D. Sedaghat [et al.] // J Clin Ultrasound. – 2009. – Vol. 37, № 3. – P. 179-184.

61. Cardiac amyloidosis revealing multiple myeloma [Text] / H. Denguir [et al.] // Tunis Med. – 2005. – Vol. 83, № 5. – P. 300-304.

62. Cardiac event rates in patients with newly diagnosed and relapsed multiple myeloma in US clinical practice [Text] / K.D. Kistler [et al.] // Blood. – 2012. – Vol. 120, Is. 21. – P. 2916.

63. Cardiotoxicity of chemotherapeutic agents and radiotherapy-related heart disease: ESMO Clinical Practice Guidelines [Text] / D. Bovelli [et al.] // Ann Oncol. – 2010. – Suppl 21. – P. v277-v282.

64. Cardiovascular adverse events in modern myeloma therapy - Incidence and risks. A review from the European Myeloma Network and Italian Society of Arterial Hypertension [Text] / S. Bringhen [et al.] // Haematologica. – 2018. – Vol. 103, № 9. – P. 1422-1432.

65. Cardiovascular complications of multiple myeloma in the elderly [Text] / P. Mathur [et al.] // Expert Rev Cardiovasc Ther. – 2017. – Vol. 15, № 12. – P. 933-943.

66. Cell adhesion molecule CD166 drives malignant progression and osteolytic disease in multiple myeloma [Text] / L. Xu [et al.] // Cancer Res. – 2016. – Vol. 76. – P. 6901–6910.

67. Chen, X.C. Epidemiological differences in haematological malignancies between Europe and China [Text] / X.C. Chen, X.Z. Chen // Lancet Oncol. – 2014. – № 11. – P. 471-472.

68. Chen, Y. BCMA-targeting approach for treatment of multiple myeloma [Text] / Y. Chen, C. Nagarajan, M.S. Tan // Panminerva Med. – 2021. – Vol. 63, № 1. – P. 28-36.

69. Chromosomal abnormalities are major prognostic factors in elderly patients with multiple myeloma: the Intergroupe francophone du myelome

experience [Text] / H. Avet-Loiseau [et al.] // J Clin Oncol. – 2013. – Vol. 31. – P. 2806-2809.

70. Chronic kidney disease and cardiovascular risk: epidemiology, mechanisms, and prevention [Text] / R.T. Gansevoort [et al.] // Lancet. – 2013. – Vol. 382. – P. 339-352.

71. Cole, D.C. Cardiovascular complications of proteasome inhibitors used in multiple myeloma [Text] / D.C. Cole, WH. Frishman // Cardiol Rev. – 2018. – Vol. 26, № 3. – P. 122-129.

72. Comorbidity as a prognostic variable in multiple myeloma: comparative evaluation of common comorbidity scores and use of a novel MM-comorbidity score [Text] / M. Kleber [et al.] // Blood Cancer J. – 2011. – № 9. – P. e35.

73. Continued improvement in survival in multiple myeloma: changes in early mortality and outcomes in older patients [Text] / S.K. Kumar [et al.] // Leukemia. – 2014. – Vol. 28, № 5. – P. 1122-1128.

74. Coronary spastic angina in a multiple myeloma patient treated with bortezomib, lenalidomide, and dexamethasone [Text] / T. Yasui [et al.] // J Cardiol Cases. – 2020. – Vol. 24, № 5. – P. 197-199.

75. Criteria for the classification of monoclonal gammopathies, multiple myeloma and related disorders: a report of the International Myeloma Working Group [Text] // Br J Haematol. – 2003. – Vol. 121. – P. 749-757.

76. Current role of radiation therapy for multiple myeloma [Text] / G. Talamo [et al.] // Front Oncol. – 2015. – № 5. – P. 40.

77. Cytokine profiles of multiple myeloma and Waldenstrom macroglobulinemia [Text] / L Sedlářiková [et al.] // Klinicka Onkologie. – 2014. – Vol. 27, № 1. – P. 18-23.

78. De, S. The endocytic receptor megalin and its associated proteins in proximal tubule epithelial cells [Text] / S. De, S. Kuwahara, A. Saito // Membranes (Basel). – 2014. – Vol. 4, № 3. – P. 333-355.

79. Diagnosis and treatment of kidney involvement in plasma cell diseases: Renal involvement in multiple myeloma and monoclonal gammopathies [Text] / V. Gödecke [et al.] // Internist (Berl). – 2019. – Vol. 60, № 1. – P. 10-22.

80. Durie, B.G. A clinical staging system for multiple myeloma. Correlation of measured myeloma cell mass with presenting clinical features, response to treatment, and survival [Text] / B.G. Durie, S.E. Salmon // Cancer. – 1975. – Vol. 36, № 3. – P. 842-854.

81. Early mortality after diagnosis of multiple myeloma: analysis of patients entered onto the United Kingdom Medical Research Council trials between 1980 and 2002 - Medical Research Council Adult Leukaemia Working Party [Text] / B.M. Augustson [et al.] // J Clin Oncol. – 2005. – Vol. 23. – P. 9219-9226.

82. Early mortality in multiple myeloma: the time-dependent impact of comorbidity: A population-based study in 621 real-life patients [Text] / R. Rios-Tamayo [et al.] // Am J Hematol. – 2016. – Vol. 91, № 7. – P. 700-704.

83. Early mortality in myeloma patients treated with first-generation novel agents' thalidomide, lenalidomide, bortezomib at diagnosis: A pooled analysis [Text] / S. Bringhen [et al.] // Crit Rev Oncol Hematol. – 2018. – Vol. 130. – P. 27-35.

84. Effect factors related to a high probability of hemodialysis independence in newly diagnosed multiple myeloma patients requiring hemodialysis [Text] / J. Song [et al.] // J Clin Lab Anal. – 2020. – Vol. 34, № 2. – P. e23057.

85. 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 Meletios [Text] / A. Dimopoulos [et al.] // Br J Haematol. – 2017. – Vol. 178, № 6. – P. 896-905.

86. Elotuzumab plus pomalidomide and dexamethasone for multiple myeloma [Text] / M.A. Dimopoulos [et al.] // N Engl J Med. – 2018. – Vol. 379, № 19. – P. 1811-1822.

87. Epidemiology of multiple myeloma in 17 Latin American countries: an update [Text] / M.P. Curado [et al.] // Cancer Med. – 2018. – Vol. 7, № 5. – P. 2101-2108.

88. Epidemiology of multiple myeloma in the Czech Republic [Text] / D. Maluskova [et al.] // Klin Onkol. – 2017. – Vol. 30, № S2. – P. 35-42.

89. Erythropoiesis-stimulating agents and cardiovascular events in patients with myelodysplastic syndrome and multiple myeloma [Text] / E. Horváth-Puhó [et al.] // Clin Epidemiol. – 2018. – № 10. – P. 1371-1380.

90. European Myeloma Network recommendations on the evaluation and treatment of newly diagnosed patients with multiple myeloma [Text] / M. Engelhardt [et al.] // Haematologica. – 2014. – Vol. 99, № 2. – P. 232-242.

91. Further stratification of patients with multiple myeloma by International Staging System in combination with ratio of serum free light chains [Text] / Y. Xu [et al.] // Leuk Lymphoma. – 2013. – Vol. 54, № 1. – P. 123-132.

92. Geriatric assessment and Frailty scores predict mortality in myeloma: systematic review and meta-analysis [Text] / A.S. Salazar [et al.] // Clin Lymphoma Myeloma Leuk. – 2019. – Vol. 19, № 8. – P. 488-496.

93. Geriatric assessment to predict survival and risk of serious adverse events in elderly newly diagnosed multiple myeloma patients: A multicenter study in China [Text] / Y.P. Zhong [et al.] // Chin Med J. – 2017. – Vol. 130, № 2. – P. 130-134.

94. Global burden of multiple myeloma: a systematic analysis for the Global burden of disease study 2016 [Text] / A.J. Cowan [et al.] // JAMA Oncol. – 2018. – Vol. 4, № 9. – P. 1221-1227.

95. Hong, J. Recent advances in multiple myeloma: a Korean perspective [Text] / J. Hong, J.H. Lee // Korean J Intern Med. – 2016. – Vol. 31, № 5. – P. 820-834.

96. Immunoglobulin free light chain ratio is an independent risk factor for progression of smoldering (asymptomatic) multiple myeloma [Text] / A. Dispenzieri [et al.] // Blood. – 2008. – Vol. 111, № 2. – P. 785-789.

97. Impact of genetic abnormalities on the prognoses and clinical parameters of patients with multiple myeloma [Text] / D.W. Jekarl [et al.] // Ann Lab Med. – 2013. – Vol. 33, № 4. – P. 248-254.

98. Improvement in overall survival with carfilzomib, lenalidomide, and dexamethasone in patients with relapsed or refractory multiple myeloma [Text] / D.S. Siegel [et al.] // J Clin Oncol. – 2018. – Vol. 36, № 8. – P. 728-734.

99. Incidence and risk of hypertension in patients newly treated for multiple myeloma: a retrospective cohort study [Text] / A. Chari [et al.] // BCM Cancer. - 2016. - Vol. 16, № 1. - P. 912.

100. Infections in hospitalised patients with multiple myeloma: main characteristics and risk factors [Text] / T. Valković [et al.] // Turk J Hematol. - 2015. - Vol. 32, № 3. - P. 234-242.

101. Inflammatory and anti-inflammatory equilibrium, proliferative and antiproliferative balance: the role of cytokines in multiple myeloma [Text] / C. Musolino [et al.] // Mediators Inflamm. – 2017. – P. 1852517.

102. International Myeloma Working Group Recommendations for the diagnosis and management of myeloma-related renal impairment [Text] / M.A. Dimopoulos [et al.] // J Clin Oncol. – 2016. – Vol. 34, № 13. – P. 1544-1557.

103. International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma [Text] / S.V. Rajkumar [et al.] // Lancet Oncol. - 2014. – Vol. 15, № 12. – P. 538-548.

104. International staging system for multiple myeloma [Text] / P.R. Greipp [et al.] // J Clin Oncol. – 2005. – Vol. 23, № 15. – P. 3412-3420.

105. Isatuximab plus pomalidomide and low-dose dexamethasone versus pomalidomide and low-dose dexamethasone in patients with relapsed and refractory multiple myeloma (ICARIA-MM): a randomised, multicentre, open-label, phase 3 study [Text] / M. Attal [et al.] // Lancet. – 2019. – Vol. 394. – P. 2096-2107.

106. Kazandjian, D. Multiple myeloma epidemiology and survival: A unique malignancy [Text] / D. Kazandjian // *Semin Oncol.* – 2016. – Vol. 43, № 6. – P. 676-681.
107. Kidney disease and multiple myeloma [Text] / E.C. Heher [et al.] // *Clin J Am Soc Nephrol.* – 2013. – Vol. 8, № 11. – P. 2007-2017.
108. Kortum, M. Novel agents to improve outcome of allogeneic transplantation for patients with multiple myeloma [Text] / M. Kortum, S. Knop, H. Einsele // *Future Oncol.* – 2011. – Vol. 7, № 1. – P. 135-143.
109. Kvam, A.K. Health-related quality of life in patients with multiple myeloma - does it matter? [Text] / A.K. Kvam, A. Waage // *Haematologica.* – 2015. – Vol. 100, № 6. – P. 704-705.
110. Kyle R.A. Criteria for diagnosis, staging, risk stratification and response assessment of multiple myeloma [Text] / R.A. Kyle, S.V. Rajkumar // *Leukemia.* – 2009. – Vol. 23, № 1. – P. 3-9.
111. Laboratory assessment of multiple myeloma [Text] / T. Morrison [et al.] // *Adv Clin Chem.* – 2019. – Vol. 89. – P. 1-58.
112. Larocca, A. How I treat fragile myeloma patients [Text] / A. Larocca, A. Palumbo // *Blood.* - 2015. - Vol. 126, № 19. – P. 2179-2185.
113. Lenalidomide is active for extramedullary disease in refractory multiple myeloma [Text] / T. Nakazato [et al.] // *Ann Hematol.* - 2012. – Vol. 91, № 3. – P. 473-474.
114. Longitudinal analysis of patient-reported symptoms post-autologous stem cell transplant and their relationship to inflammation in patients with multiple myeloma [Text] / X.S. Wang [et al.] // *Leuk Lymphoma.* - 2015. - Vol. 56, № 5. - P. 1335-1341.
115. Lonial, S. How i treat high-risk myeloma [Text] / S. Lonial, L.H. Boise, J. Kaufman // *Blood.* - 2015. – Vol. 126, № 13. – P. 1536-1543.
116. Management of cardiovascular risk in patients with multiple myeloma [Text] / C. Plummer [et al.] // *Blood Cancer J.* – 2019. – Vol. 9, № 3. – P. 26.

117. Mateos, M.V. Novel generation of agents with proven clinical activity in multiple myeloma [Text] / M.V. Mateos, E.M. Ocio, J.F. San Miguel // *Semin Oncol.* - 2013. – Vol. 40, № 5. – P. 618-633.
118. Matthes T. Revisiting IL-6 antagonism in multiple myeloma [Text] / T. Matthes, B. Manfroi, B. Huard // *Crit Rev Oncol Hematol.* – 2016. – Vol. 105. – P. 1-4.
119. Multiple myeloma and infections: a population-based study on 9253 multiple myeloma patients [Text] / C. Blimark [et al.] // *Haematologica.* – 2015. – Vol. 100, № 1. – P. 107-113.
120. Multiple myeloma epidemiology and patient geographic distribution in Canada: A population study [Text] / M. Tsang [et al.] // *Cancer.* – 2019. – Vol. 125, № 14. – P. 2435-2444.
121. Multiple myeloma: a rare case in an 8-year-old child [Text] / E.Q. Crusoe [et al.] // *Clin Lymphoma Myeloma Leuk.* – 2015. – Vol. 15, № 1. – P. 31-33.
122. Nationwide statistical analysis of myeloid malignancies in Korea: incidence and survival rate from 1999 to 2012 [Text] / E.H. Park [et al.] // *Blood Res.* – 2015. – Vol. 50, № 4. – P. 204-217.
123. New approaches to predict outcome and personalize therapy in multiple myeloma: from microRNAs to integrated genomics [Text] / M. Rossi [et al.] // *Ann Hematol Oncol.* - 2015. - Vol. 2, № 5. – P. 1041.
124. Normalization of free light chain kappa/lambda ratio is a robust prognostic indicator of favorable outcome in patients with multiple myeloma [Text] / K-I. Iwama [et al.] // *Eur J Haematol.* – 2013. – Vol. 90, № 2. – P. 134-141.
125. Old but still relevant: high resolution electrophoresis and immunofixation in multiple myeloma [Text] / A. Misra [et al.] // *Indian J Hematol Blood Transfus.* - 2016. - Vol. 32, № 1. - P. 10-17.
126. Ozaki, S. Treatment algorithms for multiple myeloma in Japan [Text] / S. Ozaki // *Rinsho Ketsueki.* – 2017. – Vol. 58, № 8. – P. 1014-1023.

127. Patient population with multiple myeloma and transitions across different lines of therapy in the USA: an epidemiologic model [Text] / J. Cid Ruzafa [et al.] // *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* – 2016. – Vol. 25, № 8. – P. 871-879.

128. Personalized therapy in multiple myeloma according to patient age and vulnerability: a report of the European Myeloma Network [Text] / A. Palumbo [et al.] // *Blood.* – 2011. – Vol. 118, № 17. – P. 4519-4529.

129. Pomalidomide, bortezomib, and dexamethasone for patients with relapsed or refractory multiple myeloma previously treated with lenalidomide (OPTIMISMM): a randomised, open-label, phase 3 trial [Text] / P.G. Richardson [et al.] // *Lancet Oncol.* – 2019. – Vol. 20, № 6. – P. 781-94.

130. Prediction of high- and low-risk multiple myeloma based on gene expression and the International Staging System [Text] / R. Kuiper [et al.] // *Blood.* – 2015. – Vol. 126. – P. 1996-2004.

131. Prevalence and incidence of multiple myeloma in urban area in China: A national population-based analysis [Text] / S. Wang [et al.] // *Front Oncol.* – 2020. - № 9. – P. 1513.

132. Prevalence and mortality-related factors of multiple myeloma in Taiwan [Text] / J. H. Chen [et al.] // *PLoS One.* - 2016. - Vol. 11, № 12. - P. e01677227.

133. Prevention, monitoring and treatment of cardiovascular adverse events in myeloma patients receiving Carfilzomib A consensus paper by the European Myeloma Network and the Italian Society of Arterial Hypertension [Text] / S. Bringhen [et al.] // *J Intern Med.* – 2019. – Vol. 286, № 1. – P. 63-74.

134. Prognostic significance of focal lesions in whole-body magnetic resonance imaging in patients with asymptomatic multiple myeloma [Text] / J. Hillengass [et al.] // *J Clin Oncol.* – 2010. – Vol. 28, № 9. – P. 1606-1610.

135. Prognostic value of serum free light chain ratio at diagnosis in multiple myeloma [Text] / M.C. Kyrtsonis [et al.] // Br J Haematol. – 2007. – Vol. 137, № 3. – P. 240-243.

136. Pulmonary function abnormalities are common in patients with multiple myeloma and are independently associated with worse outcome [Text] / G. Trakada [et al.] // Ann Hematol. - 2019. - Vol. 98, № 6. - P. 1427-1434.

137. Raj, S. Anthracycline-induced cardiotoxicity: a review of pathophysiology, diagnosis, and treatment [Text] / S. Raj, V.I. Franco, S.E. Lipshultz // Curr Treat Options Cardiovasc Med. - 2014. - Vol. 16, № 6. - P. 315.

138. Real-World clinical outcomes in elderly chinese patients with multiple myeloma: a single-center experience [Text] / X. Qian [et al.] // Med Sci Monit. - 2018. - Vol. 24. - P. 5887-5893.

139. Reduction in C-reactive protein indicates successful targeting of the IL-1/IL-6 axis resulting in improved survival in early-stage multiple myeloma [Text] / J.A. Lust [et al.] // Am J Hematol. - 2016. - Vol. 91, № 6. - P. 571-574.

140. Relationship between elevated immunoglobulin free light chain and the presence of IgH translocations in multiple myeloma [Text] / S. Kumar [et al.] // J Clin Oncol. - 2018. - Vol. 24, № 8. - P. 1498-1505.

141. Relationships between the serum cholesterol levels, production of monocyte proinflammatory cytokines and long-term prognosis in patients with chronic heart failure [Text] / A. Nnakagomi [et al.] // Intern Med. - 2014. - Vol. 53. - P. 2415-2424.

142. Renal Involvement as a Presenting Feature of Multiple Myeloma [Text] / A.Z. Salahuddin [et al.] // Mymensingh Med J. – 2019. – Vol. 28, № 3. – P. 527-535.

143. Renal pathologic spectrum in an autopsy series of patients with plasma cell dyscrasia [Text] / G.A. Herrera [et al.] // Arch Pathol Lab Med. – 2004. – Vol. 128, № 8. – P. 875-879.

144. Risk factors for infections in newly diagnosed Multiple Myeloma patients: A Danish retrospective nationwide cohort study [Text] / R. Sørrig [et al.] // Eur J Haematol. – 2019. – Vol. 102, № 2. – P. 182-190.

145. Risk of early mortality in patients with newly diagnosed multiple myeloma [Text] / P. Hsu [et al.] // Medicine. - 2015. - Vol. 94. - P. e2305.

146. Serum free light chain ratio as a biomarker for high-risk smoldering multiple myeloma [Text] / J.T. Larsen [et al.] // Leukemia. – 2013. – Vol. 27, № 4. – P. 941-946.

147. Siegel R.L. Cancer statistics, 2018 [Text] / R.L. Siegel, K.D. Miller, A. Jemal // Cancer J Clin. – 2018. – Vol. 68, № 1. – P. 7-30.

148. Systemic delivery of the tumor necrosis factor gene to tumors by a novel dual DNA-nanocomplex in a nanoparticle system [Text] / V. Shukla [et al.] // Nanomedicine. - 2017. - Vol. 13, № 5, - P. 1833-1839.

149. Targeting the bone marrow microenvironment in multiple myeloma [Text] / Y. Kawano [et al.] // Immunological Reviews. - 2015. - Vol. 263, № 1. - P. 160-172.

150. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia [Text] / D.A. Arber [et al.] // Blood. – 2016. – Vol. 127, № 20. – P. 2391-2405.

151. The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: a quality-of-life instrument for use in international clinical trials in oncology [Text] / N.K. Aaronson [et al.] // J Natl Cancer Inst. – 1993. – Vol. 85, № 5. – P. 365–376.

152. The impact of age and comorbidities on practice patterns and outcomes in patients with relapsed/refractory multiple myeloma in the era of novel therapies [Text] / P. Hari [et al.] // J Geriatr Oncol. – 2018. – Vol. 9, № 2. – P. 138-144.

153. The impact of comorbid disease history on all-cause and cancer-specific mortality in myeloid leukemia and myeloma - a Swedish population-based study [Text] / M. Mohammadi [et al.] // BMC Cancer. – 2015. – Vol. 15. – P. 850.

154. The impact of comorbidity on mortality in multiple myeloma: a Danish nationwide population-based study [Text] / H. Gregersen [et al.] // *Cancer Med.* – 2017. – Vol. 6, № 7. – P. 1807-1816.

155. The influence of baseline characteristics and disease stage on health-related quality of life in multiple myeloma: findings from six randomized controlled trials [Text] / D.Jr. Robinson [et al.] // *Br J Haematol.* - 2016. - Vol. 174, № 3. - P. 368-381.

156. The national comprehensive cancer network distress thermometer as a screening tool for the evaluation of quality of life in uveal melanoma patients [Text] / A. Klingenstein [et al.] // *Acta Ophthalmol.* – 2020. – Vol. 98, № 3. - P.e381-e387.

157. The pathogenesis and diagnosis of acute kidney injury in multiple myeloma [Text] / C.A. Hutchison [et al.] // *Nat Rev Nephrol.* – 2011. – Vol. 8, № 1. – P. 43-51.

158. The prognostic importance of the presence of more than one focal lesion in spine MRI of patients with asymptomatic (smoldering) multiple myeloma [Text] / E. Kastiris [et al.] // *Leukemia.* – 2014. – Vol. 28, № 12. – P. 2402-2403.

159. Treatment of relapsed multiple myeloma: Evidence-based recommendations [Text] / C. Durer [et al.] // *Blood Rev.* – 2020. – Vol. 39. – P. 100616.

160. Trends of incidence, mortality and survival of multiple myeloma in Spain. A twenty-three-year population-based study [Text] / D.Y.L. Chang-Chan [et al.] // *Clin Transl Oncol.* - 2021. – Vol. 23, № 7. – P. 1429-1439.

161. Vejpongsa, P. Prevention of anthracycline-induced cardiotoxicity: challenges and opportunities [Text] / P. Vejpongsa, E.T. Yeh // *J Am Coll Cardiol.* – 2014. – Vol. 64, № 9. – P. 938-945.

162. Wildes, T.M. Multiple myeloma in the older adult: better prospects, more challenges [Text] / T.M. Wildes, A. Rosko, S.A. Tuchman // *J Clin Oncol.* - 2014. - Vol. 32. - P. 2531-2540.

163. Willrich, M.A. Laboratory testing requirements for diagnosis and follow-up of multiple myeloma and related plasma cell dyscrasias [Text] / M.A.V. Willrich, J.A. Katzmann // Clin Chem Lab Med. – 2016. – Vol. 54, № 6. – P. 907-919.

164. Wolf, J. Interleukin-6 and its receptors: a highly regulated and dynamic system [Text] / J. Wolf, S. Rose-John, C. Garbers // Cytokine. - 2014. - Vol. 70, № 1. - P. 11-20.

165. Yamabe, K. Epidemiology and burden of multiple myeloma in Japan: a systematic review [Text] / K. Yamabe, S. Inoue, C. Hiroshima // Value in Health. - 2015. – Vol. 18, Is. 7. – P. 449.

Список публикаций соискателя учёной степени

Статьи в рецензируемых журналах ВАК при Президенте РТ:

[1-А]. Абдуллоева, С.Н. Прогностическое значение клинко-рентгенологических показателей костно-суставных поражений у пациентов с лейкемией [Текст] / С.Н. Абдуллоева, Н.И. Мустафакулова, Г.Н. Камолова, Н.С. Мирзокаримова, Ш.К. Холова // Вестник Академии медицинских наук Таджикистана. – 2019. – Т. 9, № 3. – С. 262-269.

[2-А]. Абдуллоева, С.Н. Коморбидный статус и негативно влияющие факторы на течение миеломной болезни в зависимости от сезона года в Республике Таджикистан [Текст] / С.Н. Абдуллоева, Н.И. Мустафакулова, Н.С. Мирзокаримова, Г.Н. Камолова, Ш.К. Холова // Вестник Академии медицинских наук Таджикистана. – 2019. – Т. 9, № 4. – С. 387-393.

[3-А]. Абдуллоева, С.Н. Патогенетическая роль биомаркеров и психоневрологических расстройств при лейкемии [Текст] / С.Н. Абдуллоева, Н.И. Мустафакулова, Н.С. Мирзокаримова, Т.И. Кароматова // Международный журнал медицины и психологии. – 2020. – Т. 3, № 5. – С. 140-145.

[4-А]. Абдуллоева, С.Н. Ожирение как фактор риска развития множественной миеломы и хронических неинфекционных заболеваний [Текст] / С.Н. Абдуллоева, Х.Н. Эгамназаров, С.М. Абдуллозода, Н.Б. Бахтиёрова // Симурғ. – 2021. – № 10 (2). – С. 95-99.

[5-А]. Абдуллоева, С.Н. Некоторые вопросы эпидемиологии, патогенеза, диагностики и лечения множественной миеломы [Текст] / С.Н. Абдуллоева // Вестник Авиценны. – 2021. – Т. 23, № 3. – С. 395-409.

Статьи и тезисы в сборниках конференций:

[6-А]. Абдуллоева, С.Н. Структура и характер поражений внутренних органов у пациентов с множественной миеломой [Текст] / С.Н. Абдуллоева, Г.Н. Камолова, Н.С. Мирзокаримова // Материалы XIV международной научно-практической конференции молодых ученых и студентов ГОУ «ТГМУ им. Абуали ибни Сино»: «Научная дискуссия: актуальные вопросы,

достижения и инновации в медицине» посвящённой «Годам развития села, туризма и народных ремесел (2019-2021)». – Душанбе, 2019. – С. 9-10.

[7-А]. Абдуллоева, С.Н. Состояние кардиоренальной и опорно-двигательной системы у пациентов с миеломной болезнью (случай из практики) [Текст] / С.Н. Абдуллоева, Г.Н. Камолова, Н.И. Мустафакулова, Ш.К. Холова // Материалы 67-ой годичной научно-практической конференции ГОУ «ТГМУ им. Абуали ибни Сино»: «Медицинская наука XXI века – взгляд в будущее», посвящённой «Годам развития села, туризма и народных ремёсел (2019-2021)». – Душанбе, 2019. – Том II. – С. 129-131.

[8-А]. Абдуллоева, С.Н. Кардионеврологические нарушения при миеломной болезни [Текст] / С.Н. Абдуллоева, Н.И. Мустафакулова, Т.И. Кароматова, Н.С. Мирзокаримова // Материалы Конгресса кардиологов и терапевтов стран Азии и Содружества Независимых Государств «Актуальные проблемы сердечно-сосудистых и соматических заболеваний». – Душанбе, 2019. – С. 215.

[9-А]. Абдуллоева, С.Н. Морфофункциональное состояние сердечно-сосудистой системы у пациентов с множественной миеломой [Текст] / С.Н. Абдуллоева, Г.Н. Камолова, Н.С. Мирзокаримова // Материалы XIV международной научно-практической конференции молодых ученых и студентов ГОУ «ТГМУ им. Абуали ибни Сино»: «Научная дискуссия: актуальные вопросы, достижения и инновации в медицине» посвящённой «Годам развития села, туризма и народных ремесел (2019-2021)». – Душанбе, 2019. – С. 8.

[10-А]. Абдуллоева, С.Н. Тлеющая множественная миелома [Текст] / С.Н. Абдуллоева, Г.Н. Камолова, Н.С. Мирзокаримова // Материалы XV международной научно-практической конференции молодых ученых и студентов ГОУ «ТГМУ им. Абуали ибни Сино»: Современные проблемы и перспективные направления инновационного развития науки». – Душанбе, 2020. – С. 9-10.

[11-А]. Абдуллоева, С.Н. Ошибки в диагностике и в лечении множественной миеломы [Текст] / С.Н. Абдуллоева, Г.Н. Камолова, Н.С. Мирзокаримова // Материалы XV международной научно-практической конференции молодых ученых и студентов ГОУ «ТГМУ им. Абуали ибни Сино»: Современные проблемы и перспективные направления инновационного развития науки». – Душанбе, 2020. – С. 16.

[12-А]. Абдуллоева, С.Н. Множественная миелома в молодом возрасте [Текст] / С.Н. Абдуллоева, Г.Н. Камолова, Н.С. Мирзокаримова // Материалы XV международной научно-практической конференции молодых ученых и студентов ГОУ «ТГМУ им. Абуали ибни Сино»: Современные проблемы и перспективные направления инновационного развития науки». – Душанбе, 2020. – С. 53.

[13-А]. Абдуллоева, С.Н. Особенности течения гепаторенального синдрома у пациентов с множественной миеломой [Текст] / С.Н. Абдуллоева, Н.С. Мирзокаримова, Т.М. Ходжа // Материалы XVI международной научно-практической конференции молодых ученых и студентов ГОУ «ТГМУ им. Абуали ибни Сино»: «Новые проблемы медицинской науки и перспективы их решений», посвящённой 30-летию Государственной независимости Республики Таджикистан. – Душанбе, 2021. – С. 504.

[14-А]. Абдуллоева, С.Н. Атипичное течение множественной меломы [Текст] / С.Н. Абдуллоева, Н.С. Мирзокаримова, Г.Н.Камолова // Материалы XV международной научно-практической конференции молодых ученых и студентов ГОУ «ТГМУ им. Абуали ибни Сино»: «Современные проблемы и перспективные направления инновационного развития науки». – Душанбе, 2020. – С. 368.

Список рацпредложений и патентов на изобретение

[15-А]. Абдуллаева, С.Н. Способ ранней диагностики и определение стадии множественной миеломы / Н.И. Мустафакулова, К.Р. Рузбойзода, Х.Н. Эгамназаров, Б.И. Сафаров, С.М. Абдуллозода // Патент на изобретение №ТJ 1349 от 15.02.2023 г.