

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ОСЛОЖНЕНИЙ МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМЫ НА ФОНЕ ТЕРАПИИ АНАЛОГАМИ ТАЛИДОМИДА И ПРОТОКОЛА М-2

COMPARATIVE CHARACTERISTICS OF THE COMPLICATIONS OF MULTIPLE MYELOMA DURING THERAPY WITH ANALOGUES OF THALIDOMIDE AND M-2 PROTOCOL

**E. Voennaya
L. Zopunian
Ju. Kapsuzyan
A. Stepannikova
K. Mamedova**

Summary. The effect of cytostatic therapy with thalidomide and M-2 protocol analogs in the treatment of multiple myeloma (MM) was studied. For this purpose, 34 patients with MM were examined on the basis of the hematology and chemotherapy department of the Crimean Republican Oncological Clinical Center named after VM Efetov, Simferopol. It was established that treatment using thalidomide analogs increases the survival of patients up to 5 years, and when using the M-2 protocol by 4 years. Also, achievement of remission in 11 patients was recorded.

Keywords: Multiple myeloma, thalidomide, M-2 protocol, secreting multiple myeloma, pomalidomide, lenalidomide, neurological intoxication, neuralgia, plasmacytoma, ringworm.

Военная Эльмаз Османовна
Крымский Федеральный
Университет им. В.И. Вернадского
Voennaya2003@mail.ru

Зопунян Лейла Артуровна
Крымский Федеральный
Университет им. В.И. Вернадского
Leyla.zopunyan.99@mail.ru

Капсузьян Джулия Геворговна
Крымский Федеральный
Университет им. В.И. Вернадского
Kapsuzyan98@mail.ru

Степанникова Анастасия Романовна
Крымский Федеральный
Университет им. В.И. Вернадского
anastasia.stt.336@gmail.ru

Мамедова Камилла Мурадовна
Крымский Федеральный
Университет им. В.И. Вернадского
m4mmedova.camilla@yandeks.ru

Аннотация. Изучено влияние цитостатической терапии аналогами Талидомида и М-2 протокола при лечении множественной миеломы (ММ). С этой целью было обследовано 34 больных с ММ на базе отделения гематологии и химиотерапии ГБУЗ РК «Крымский республиканский онкологический клинический диспансер имени В.М. Ефетова» г. Симферополя. Установлено, что лечение при использовании аналогов Талидомида увеличивает выживаемость больных до 5 лет, а при использовании протокола М-2 на 4 года. Также зафиксировано достижение ремиссии у 11 больных.

Ключевые слова: множественная миелома, талидомид, протокол М-2, секретирующая множественная миелома, помалидомид, леналидомид, нейротоксикация, невралгия, плазмоцитомы, дерматомиоз.

Множественная миелома (ММ) — актуальная проблема онкогематологии, которая по данным эпидемиологических исследований составляет примерно 1 % среди всех онкологических заболеваний и 13 % среди онкологических заболеваний кровяной и лимфоидной тканей. Современное лечение ММ результативно, однако ни один из современных методов лечения не может полностью вылечить больного. Благодаря современным подходам к лечению ММ выживаемость больных в последние годы увеличилась с 3 до 7 лет [1, 2, 3, 7, 8, 9].

Первые описания заболевания ММ приходятся на середину 19 века и были описаны в Великобритании. Из медикаментов, которые получали больные были опиаты,

ревеневые пилюли, хинин, а также проводилось кровопускание и наложение пиявок. В 1999 году были открыты новые препараты действие которых заключалось в селективном ингибировании протеасом, данные лекарственные средства повысили эффективность лечения и снизили количество побочных эффектов от проводимой терапии. Действие этого класса лекарственных средств направлено на определенный белок — протеасому, задача которого — разрушать отработанные и поврежденные белки до нуклеиновых кислот, освобождая таким образом место для новых белковых образований. Данная группа препаратов положила основу для М-2 режима терапии ММ. С 2003 года впервые появились аналоги Талидомида, которые в последующем вошли в основную линию лечения миеломной болезни [1, 3, 7, 8, 10, 11, 12].

Современные методы терапии предполагают начало лечения ММ в ранней фазе, т.к. клетки опухоли наиболее чувствительны к химиотерапевтическим препаратам, благодаря чему получается достигнуть длительной ремиссии заболевания с минимализацией побочных эффектов.

В последнее время эффективность постановки диагноза помогает своевременно начать лечение. Однако проблемой остаются несекретирующие формы ММ которые чаще всего диагностируются в 3 стадии болезни [1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 10, 11, 12].

Цели исследования

Провести у больных с множественной миеломой сравнительную характеристику эффективности различных схем лечения — протокол М2 и талидомид и его аналогов касательно осложнений ММ и побочных действий проведенной терапии.

Материалы и методы

Было проанализировано 34 клинических случая больных с ММ — 15 женщины и 19 мужчин, находившихся на лечении в стационарных условиях отделения гематологии и химиотерапии ГБУЗ РК «Крымский республиканский онкологический клинический диспансер имени В.М. Ефетова» г. Симферополя. Больные находились на лечении с 2001 по 2019 год. Средний возраст обследованных на момент первичного обращения с данным заболеванием составил $59 \pm 13,314$. С целью уточнения диагноза ММ использовались диагностические критерии клинических рекомендаций. Больные были распределены на 2 группы в зависимости от получаемого лечения, пациенты в 1 группе (18 больных) (группа А) получали в качестве основной терапии аналоги Талидомида, а во 2 группе (16 больных) (группа В) М-2.

Выбранная нами терапия влияет непосредственно на этиологический фактор, а также снижает количество осложнений множественной миеломы.

Результаты исследований

В ходе исследования в 1 группе были обнаружены следующие осложнения: у 7 больных (38,9 %) была выявлена протеинурия, у 11 (61,1 %) остеопороз, патологические переломы наблюдались в 10 (55,5%) случаях, анемический синдром развился у 10 (55,5 %) пациентов, также наблюдались периферические нейропатии и парезы у 9, дерматомикозы в 11 случаях, а также наблюдался нейротоксический эффект у 11 больных. Средняя выживаемость в данной группе составила 4,5 года, а средняя длительность ремиссий составила 6 мес.

Во второй группе обследованных больных протеинурия встречалась в 6 (37,5 %) случаев, остеопортические поражения костей наблюдались у 8 (50 %), множественные патологические переломы диагностированы у 5 (31,25 %) и анемический синдром наблюдался в 10 (62,5 %) случаях, поражения периферической нервной системы встречались в 8 случаях и грибковые поражения были у 12 больных, нейротоксический эффект наблюдался у 2 больных (Табл. 1). При этом средняя выживаемость данной группы составила 2,3 года, а длительность ремиссий составляла в среднем 3 мес.

Таблица 1.

Осложнения, выявленные в ходе исследования

	Аналоги Талидомида	М-2 протокол
Протеинурия	7	6
Остеопороз	11	8
Патологические переломы	10	5
Анемия	10	10
Нейропатия	9	8
Дерматомикозы	11	12
Нейротоксический эффект	11	2

При анализе нефротического синдрома были выявлены несколько форм протеинурии: IgA секретирующая и протеинурия Бенс-Джонса. Очаги остеопороза и остеолита чаще всего локализовались в позвонках и трубчатых костях. Анемический синдром был представлен железодефицитной анемией. Поражения нервной системы проявлялись в виде периферических нейропатий (люмбалгия, торакалгия) и парезов, которые приобретали спастический характер. Вне зависимости от проводимого лечения симптоматика постепенно нарастала, усиливался болевой синдром и появилась слабость в конечностях, которая сочеталась с парестезиями. Дерматомикозы чаще локализовались в области ногтевых пластин, естественных складок и спины. Нейротоксический эффект характеризовался вегетативной дисфункцией, пирамидными и мозжечковыми нарушениями, данные проявления могли быть проявляться как по отдельности так и в комбинации.

При определении достоверности разниц относительных величин мы получили следующие данные. Значение t-критерия Стьюдента при: протеинурии = 0,08, остеопорозе = 0,63, патологические переломы = 1,43, анемия = 0,4, нейропатия = 0,0, дерматомикозы = 0,85, нейротоксический эффект = 3,33

При $f = 32$, критическом значении t-критерия Стьюдента $t = 2,037$ и уровне значимости $\alpha = 0,05$, различия статистически не значимы.

Выводы

При использовании аналогов Талидомида удалось достичь большей выживаемости, меньшего количества побочных эффектов от проводимой терапии, чем при лечении протоколом М-2.

Также аналоги Талидомида высокоэффективны при резистентных формах ММ, но несмотря на положительный эффект от использования препаратов данной группы, наблюдался выраженный нейротоксический эффект.

ЛИТЕРАТУРА

1. Андреева Н.Е. Диагностика и лечение генерализованной плазмцитомы (множественной миеломы) // Терапевт, арх. — 1977. — 49(8). — С. 76–85.
2. Давыдов М.И., Аксель Е.М. Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ // Вестн. РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН 2008. — 19 (2, прил. 1).
3. Менделеева Л.П., Вотякова О.М., Покровская О.М. и др. Национальные клинические рекомендации по диагностике и лечению множественной миеломы // Гематология и трансфузиология. — 2014. — 1(приложение 3). — С. 2–24.
4. С.В. Семочкин. Помалидомид в терапии рецидивирующей и рефрактерной множественной миеломы презентация клинического случая и обзор литературы // Клиническая онкогематология. — 2015. — 8(4). — С. 379–389.
5. Бессмельцев С.С. Множественная миелома (лечение рецидивов и рефрактерных форм): обзор литературы и собственные данные. Часть III // Клиническая онкогематология. — 2014. — 7(2). — С. 137–74.
6. Вотякова О.М. Множественная миелома // В кн.: Переводчикова Н.И., ред. Руководство по химиотерапии опухолевых заболеваний. М.: Практическая медицина. — 2011. — С. 362–72.
7. Blade J, Samson D, Reece D, Apperley J, Bjorkstrand B, Gahrton G, et al. Criteria for evaluating disease response and progression in patients with multiple myeloma treated by high-dose therapy and haemopoietic stem cell transplantation // Br J Haematol. — 1998. — 102. — 1115–23.
8. Boyle P, Ferlay J. Cancer incidence and mortality in Europe, 2004 // Ann Oncol. — 2005. — 16. — 481–8.
9. Jemal A, Siegel R, Ward E, Murray T, Xu J, Smigal C, et al. Cancer statistics, 2006 // CA Cancer J Clin. — 2006. — 56. — 106–30.
10. Weber DM, Chen C, Niesvizky R, Wang M, Belch A. et al. Lenalidomide plus Dexamethasone for Relapsed Multiple Myeloma in North America // N Engl J Med. — 2007. — 357(21). — 2133–42.
11. Stadtmauer et al. Lenalidomide in combination with dexamethasone is more effective than dexamethasone at first relapse in multiple myeloma // Abstract #3552, ASH. — 2006.

© Военная Эльмаз Османовна (Voyennaya2003@mail.ru); Зопунян Лейла Артуровна (Leyla.zopunyan.99@mail.ru); Капсузян Джулия Геворговна (Kapsuzyan98@mail.ru); Степанникова Анастасия Романовна (anastasia.stt.336@gmail.ru); Мамедова Камилла Мурадovна (m4mmedova.camilla@yandex.ru)
Журнал «Современная наука: актуальные проблемы теории и практики»