Мед.Курсовик - быстро, дешево, надежно!

**Факультет**

Лечебное дело

**КАФЕДРА ПОЛИКЛИНИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ**

**КУРСОВАЯ РАБОТА**

**по дисциплине**

**Поликлиническая терапия**

**НА ТЕМУ:**

«Приобретенная генерализованная проксимальная тубулопатия (синдром Фанкони) при множественной миеломе при использовании на индукционном этапе лечения режима иммунохимиотерапии, включающий леналидомид (RVD): клинические особенности течения»

**Исполнитель:**

**Руководитель:**

Дата сдачи курсовой работы_____

Оценка_____

Подпись руководителя_____

20__ г.

Мед.Курсовик - быстро, дешево, надежно!

# ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....3
ОСНОВНАЯ ЧАСТЬ .....5
1. Особенности множественной миеломы.....5
2. Патогенез развития почечной недостаточности при множественной миеломе и развитие синдрома Фанкони .....10
3. Проблема обратимости нарушения функции почек при множественной миеломе .....12
4. Анализ подходов к лечению множественной миеломы, осложненной почечной недостаточностью .....14
5. Использование в лечении множественной миеломы схемы, включающий леналидомид/бортезомиб/дексаметазон (RVD) .....17
ЗАКЛЮЧЕНИЕ .....20
СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ .....22
ПРИЛОЖЕНИЯ.....24

# ВВЕДЕНИЕ

Множественная миелома (миеломная болезнь) – иммуноглобулинсекретирующая В-клеточная лимфома, основной морфологический субстрат которой представлен плазматическими клетками, локализующиеся в основном в кроветворном костном мозге. Множественная миелома отличается от множества других гемобластозов дискретным распространением очагов, вне зоны которых клетки миеломы отсутствуют или могут быть в очень ограниченном количестве.

Следует отметить, что множественная миелома является наиболее распространённой опухолью кроветворной ткани, составляющая примерно 10% от всех гематологических опухолей человека, а также превышает по частоте выявления, такие распространенные опухоли человека, как хронический лимфолейкоз, хронический миелолейкоз, острый миелоидный лейкоз и лимфому Ходжкина.

Наиболее распространённым и серьезным осложнением множественной миеломы является поражение почек, которое отмечается приблизительно у половины пациентов в момент постановки диагноза, где отмечается значительное понижение клиренса эндогенного креатинина. При нарушении функции почек при множественной миеломой примерно около 20% пациентов почечная недостаточность развивается при дальнейшем течении заболевания. Ранняя летальность среди больных с множественной миеломой, которая осложнена почечной недостаточностью, составляет до 30%.

**Актуальность темы:** нарушение функции почек при множественной миеломой имеют различные варианты поражения почек, в спектр которых входит тубулярная нефропатия, болезнь неамилоидного депонирования моноклональных иммуноглобулинов и AL-амилоидоз, а также более редкие поражения почек, такие как криоглобулинемический нефрит и синдром Фанкони.

# ОСНОВНАЯ ЧАСТЬ

## 1. Особенности множественной миеломы

Множественная миелома является злокачественной плазмоклеточной опухолью, продуцирующей моноклональные иммуноглобулины, которые внедряются в прилежащую костную ткань и разрушают её. Распространенность множественной миеломы составляет 2–4 случая/100 000 человек. Соотношение мужчин и женщин 1,6 к 1, а медиана возраста – 65 лет. Встречается у представителей негроидной расы в 2 раза чаще, чем у европеоидной.

Этиология заболевания неизвестна, хотя сегодня рассматривается роль генетических и хромосомных факторов, а также химических веществ и радиации.

Патофизиология множественной миеломы заключается в том, что моноклональный иммуноглобулиновый белок (М-протеин), продуцируемый злокачественными плазматическими клетками, относится к IgG у 55% пациентов, к IgA – у 20% пациентов; независимо от вида иммуноглобулина в 40% случаев возникает протеинурия Бенс-Джонса, при которой в моче обнаруживаются свободные моноклональные легкие цепи каппа (κ) или лямбда (λ). У 15–20% пациентов плазматические клетки секретируют только белок Бенс-Джонса. Около 1% случаев миеломы ассоциировано с IgD. Редко, М-белка в крови и моче нет, хотя недавно удалось с помощью современного метода анализа легкой цепи в сыворотке обнаружить у многих из этих прежде так называемых несекреторных пациентов моноклональные легкие цепи.

Характерно развитие диффузного остеопороза или появление отдельных остеолитических поражений, обычно в костях малого таза, черепа, позвонках, ребрах, бедренных и плечевых костях. Данные поражения обусловлены замещением нормальной костной ткани, растущей плазмоцитарной опухолью, а также воздействием цитокинов, которые секретируются злокачественными плазматическими клетками, что вызывает активацию остеокластов и супрессию остеобластов.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Множественная миелома пока что остается неизлечимым заболеванием в подавляющем большинстве случаев. Исторически развитие подходов к ее терапии можно разделить на три этапа. Первый из них ознаменовался началом применения комбинации мельфалана и преднизолона (MP) и позволил взять под контроль болезнь у большинства пациентов, добившись достижения медианы общей выживаемости в три года. Второй этап, давший еще 1,5–2 года жизни большинству больных, способных перенести этот тяжелый вариант лечения, был связан с использованием высокодозной химиотерапии с аутологичной трансплантацией костного мозга. Третий, современный этап, продолжающийся в наши дни и позволяющий многократно усилить разрушение опухоли с дополнительным существенным продлением жизни больных при низкой токсичности терапии, подразумевает применение новых классов противомиеломных препаратов – иммуномодуляторов и ингибиторов протеасом.

К иммуномодулирующим лекарственным средствам относится леналидомид – препарат, который обладает множественным противоопухолевым действием (иммунологическим, антиангиогенным и цитотоксическим), что позволяет преодолевать врожденную или приобретенную резистентность клеток миеломы к цитостатикам, в том числе и к бортезомиб-содержащим схемам.

Леналидомид в комбинации с дексаметазоном во второй линии терапии у пациентов с множественной миеломой показал существенное увеличение выживаемости и зарегистрирован по этому показанию в США, ЕС и РФ. Назначение длительной поддерживающей терапии леналидомидом после высокодозной химиотерапии с трансплантацией аутологичных стволовых кроветворных клеток позволяет в несколько раз снизить риск рецидива. В первой линии лечения в сочетании с дексаметазоном и бортезомибом леналидомид (RVD) индуцировал ремиссии практически в 100% случаев при очень высокой доле больных с полной ремиссией.

## СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. Berenson J, Spektor T, Wang J: Advances in the Management of Multiple Myeloma. Journal of Community and Supportive Oncology, 2016.

2. Goldschmidt H, Ashcroft J, Szabo Z, Garderet L: Navigating the treatment landscape in multiple myeloma: which combinations to use and when, 2019.

3. Punke A.P., Waddell J.A., Solimando D.A. Lenalidomide, bortezomib, and dexamethasone (RVD) regimen for multiple myeloma // Hosp. Pharm. SAGE Publications Ltd, 2017.

4. Rajkumar SV: Myeloma today: Disease definitions and treatment advances. Am J Hematol, 2016.

5. Rajkumar SV, Kumar S: Multiple myeloma: Diagnosis and treatment. Mayo Clinic Proc, 2016.

6. Войцеховский В.В., Ландышев Ю.С., Григоренко А.А., Целуйко С.С. Гоборов Н.Д. Множественная миелома. Современные принципы диагностики и лечения / под ред. Е.А. Михайлова - Благовещенск. 2019. – 140 с.

7. Козыро И.А. Тубулопатии у детей: учебно-методическое пособие / под ред. И.А. Козыро, А.В. Сукало, А.Г. Белькевич. – Минск: БГМУ, 2019. – 26 с.

8. Менделеева Л.П., Вотякова О.М., Рехтина И.Г. Множественная миелома // под ред. И.В. Поддубной, В.Г. Савченко. - Российские клинические рекомендации по диагностике и лечению злокачественных лимфопролиферативных заболеваний: Москва, 2018. – 241 с.

9. Птушкин В.В. Применение леналидомида при лечении множественной миеломы. Обзор литературы. / Эффективная фармакотерапия. Онкология, Гематология и Радиология, 2021. – 16 с.

10. Рыжко В.В., Бирюкова Л.С., Чавынчак Р.Б., Клодзинский А.А. Почечная недостаточность при множественной миеломе. Обзор литературы и собственные данные / Клиническая онкогематология, 2019. – 10 с.

Мед.Курсовик - быстро, дешево, надежно!

11. Храброва М.С., Добронравов В.А., Смирнов А.В. Поражения почек, ассоциированные с моноклональными гаммапатиями: одноцентровое исследование. Нефрология, 2018. – 9 с.

12. Клинические рекомендации «Множественная миелома», 2020. URL: https://rusoncohem.ru/wp-content/uploads/2019/11/Mnozhestvennaya-mieloma.pdf (Дата обращения: 11.05.2022).

# ПРИЛОЖЕНИЯ

Приложение 1

Схемы лекарственного лечения множественной миеломы

*Схемы лечения первичных пациентов, не являющихся кандидатами на трансплантацию:*

**VMP**

1–4-й курсы:

– Мелфалан 9 мг/м2 внутрь, дни 1–4-й

– Преднизолон 60 мг/м2 внутрь, дни 1–4-й

– Бортезомиб 1,3 мг/м2 п/к или в/в, дни 1, 4, 8, 11, 22, 25, 29, 32-й

Лечение возобновляется на 43-й день.

5–9-й курсы:

– Мелфалан 9 мг/м2 внутрь, дни 1–4-й

– Преднизолон 60 мг/м2 внутрь, дни 1–4-й

– Бортезомиб 1,3 мг/м2 п/к или в/в, дни 1, 8, 22, 29-й

Лечение возобновляется на 43-й день.

Альтернативный вариант:

– Мелфалан 9 мг/м2 внутрь, дни 1–4-й

– Преднизолон 60 мг/м2 внутрь, дни 1–4-й

– Бортезомиб 1,3 мг/м2 п/к или в/в, дни 1, 8, 15, 22-й

Лечение возобновляется на 36-й день.

Модифицированный вариант:

– Мелфалан 9 мг/м2 внутрь, дни 1–4-й

– Преднизолон 60 мг/м2 внутрь, дни 1–4-й

– Бортезомиб 1,3 мг/м2 п/к или в/в, дни 1, 4, 8, 11, 22, 25, 29, 32-й

Проводят 1 курс, затем начиная с 43-го дня 8 курсов в следующем режиме:

– Мелфалан 9 мг/м2 внутрь, дни 1–4-й

– Преднизолон 60 мг/м2 внутрь, дни 1–4-й