

УДК 616-006.448-06:616.71

ПОРАЖЕНИЕ КОСТЕЙ ПРИ МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМЕ

Б.И. Гельцер, Н.Н. Жилкова, Н.Д. Ануфриева, Е.А. Кочеткова

Владивостокский государственный медицинский университет (690950 г. Владивосток, пр-т Острякова, 2)

Ключевые слова: множественная миелома, поражение костей, лечение.

Обзор литературы, посвященный патофизиологическим и терапевтическим аспектам множественной миеломы. Анализируются характер и причины остеолита и остеопороза при этом заболевании. Большое внимание уделено молекулярным механизмам поражения костей. Представлены данные о роли цитокинов, факторов роста, остеопонтина, макрофагальных воспалительных протеинов, матричных металлопротеиназ и др. в развитии остеодеструктивного процесса при множественной миеломе. Рассмотрен ятрогенный механизм поражения костей при данной патологии. Приведены данные об использовании в лечении остеодеструктивных поражений талидомида, ингибитора протеасом бортезомида и бисфосфонатов (памидроната, золедроновой кислоты).

Множественная миелома (ММ) – злокачественное лимфопрлиферативное заболевание, характеризующееся инфильтрацией костного мозга плазматическими клетками, наличием моноклонального иммуноглобулина в сыворотке крови и/или моче и остеолитическими поражениями костей. Согласно Европейско-Американской классификации (REAL) и классификации Всемирной организации здравоохранения ММ относится к периферическим В-клеточным лимфоидным опухолям [1].

Первое документальное свидетельство о заболевании, известном как ММ, было зафиксировано в 1845 г. Пациента беспокоили интенсивные боли в грудном и поясничном отделах позвоночника, «хруст» в грудной клетке, резкая слабость, отеки. Лечение фиксированной повязкой, кровопусканием и применением пиявок не принесло облегчения, и заболевание закончилось летальным исходом. На вскрытии были обнаружены хрупкие ребра, заполненные студенистым веществом цвета красной крови. Аналогичные изменения были в грудине и поясничных позвонках. Термин «множественная миелома» был введен О.А. Рустичким после высказанного им предположения, что поражение скелета с деформациями и переломами костей – это опухолевый процесс, исходящий из костного мозга [1]. Поражение костей при ММ – клиническая закономерность и в развернутой стадии заболевания наблюдается у всех больных. Костные изменения проявляются остеолитом, остеопорозом, гиперкальциемией, патологическими переломами, а также сочетанием этих процессов [1, 28].

Патофизиологические механизмы остеолитической деструкции при ММ достаточно многогранны и заключаются не только в секреции миеломными

клетками остеокластактивирующих факторов, но и в подавлении пролиферации клеток остеобластического ряда, что приводит к разрушению костной матрицы без последующего ее замещения. Миеломный остеолит может затронуть любую кость, но чаще поражаются те, в которых содержание кортикального вещества больше, чем губчатого [1, 6]. Остеопороз в свою очередь характеризуется прогрессирующим снижением костной массы на единицу объема, нарушением микроархитектоники костей, ухудшением качественных показателей их ткани, в результате чего повышается хрупкость костей. В отличие от остеопороза, который характеризуется равномерным снижением минерализованного остеоида, остеолитическое поражение рентгенологически выглядит как «зона совершенно пустого участка», что указывает на отсутствие минерализации костного дефекта [3].

Клинически эти формы костных поражений практически не отличаются друг от друга, но в совокупности и определяют, главным образом, своеобразие клинической картины ММ. Так, у 70–90% больных отмечаются оссалгии различной степени выраженности [1, 6, 28]. На первых этапах заболевания боли в костях, неинтенсивные и непостоянные, чаще всего локализуются в пояснично-крестцовом отделе позвоночника и в грудной клетке. Такая неспецифическая симптоматика нередко дает основание для диагноза межреберной невралгии или радикулита. Иногда первыми симптомами болезни являются внезапные резкие боли в позвоночнике или грудной клетке, возникающие вследствие патологического перелома и указывающие на далеко зашедшие изменения в скелете, до этого протекавшие бессимптомно. Наиболее часто поражаются позвоночник, особенно нижний грудной и поясничный отделы, ребра, череп, таз, грудина, а из больших трубчатых костей – бедренные и плечевые. Переломы позвоночника возникают у 50% больных ММ, в 30% случаев переломы имеют другую локализацию. Компрессия спинного мозга развивается примерно в 10% наблюдений [1, 2, 6].

До настоящего времени механизмы разрушения костной ткани при ММ полностью не изучены. Большинство исследований свидетельствуют, что их усиление связано с опухолевой инфильтрацией, коррелирующей с размером опухоли. В последнее время интенсивно изучаются молекулярные механизмы остеопороза и остеолита при ММ. Специфическое для этого заболевания накопление клоновых злокачественных клеток и их взаимодействие со стромальными

элементами костного мозга приводит к активации и пролиферации остеокластов, а также стимулирует выработку различных цитокинов и факторов роста, включая интерлейкины (ИЛ) 1 β , 3, 6, 11, фактор некроза опухоли- α (ФНО- α), фактор роста гепатоцитов, а также гетерогенного класса лимфокинов, усиливающих резорбцию костной ткани.

Известно, что цитокины, синтезируемые Т-клетками, стимулируют дифференцировку и пролиферацию миеломных клеток, а также участвуют в регуляции клеток остеокластического и остеобластического ряда. Некоторые цитокины (ФНО- α и ИЛ-13) усиливают экспрессию сосудистых молекул адгезии-1 на остеобластах, что приводит к усилению аккумуляции предшественников остеокластов в зоне формирования костной ткани. Установлено, что остеобласты экспрессируют сосудистые молекулы адгезии-1, а активированные Т-клетки прикрепляются к остеобластам посредством интегрированных рецепторов. Показано также, что эти молекулы адгезии принимают участие в процессе взаимодействия стромальных клеток и плазмочитов посредством интегрированных рецепторов, находящихся на поверхности миеломных клеток [1, 25, 28].

Установлено, что ИЛ-6, секретируемый стромальными клетками костного мозга, является основным фактором, стимулирующим пролиферацию и дифференцировку остеокластов и плазмочитов, предотвращая их апоптоз. Вместе с тем ИЛ-6 провоцирует остеокластический остеолит [14]. По данным ряда исследований, при ММ отмечается высокий уровень ИЛ-6 и его рецептора, а также их прямая корреляция со стадией и активностью заболевания. Предполагается, что высокий уровень ИЛ-6 также коррелирует и с клинической резистентностью ММ [11]. ИЛ-1 β является цитокином, который потенцирует остеокластактивирующую активность, а также индуцирует паракринную продукцию ИЛ-6, приводя к остеолитическим поражениям. Так, повышение уровня ИЛ-6 было установлено в супернатанте культуры изолированных миеломных клеток и *in vivo*. Имеются данные, что ИЛ-3, продуцируемый стромальными клетками костного мозга, не только усиливает разрушение костной ткани, но и стимулирует рост плазмочитов. Это подтверждается высоким уровнем матричной рибонуклеазы ИЛ-3 в миеломных клетках [28].

Интересно отметить, что противовоспалительные цитокины, в частности ИЛ-6 и ФНО- α , влияют на систему рецепторов регуляторных белков новой цитокиновой сети семейства ФНО- α , играющих важную роль в остеокластогенезе: рецептора остеопротегерина, рецептора-активатора ядерного фактора- $\kappa\beta$ и его лиганда, фактора дифференцировки остеокластов, ФНО-зависимого индуцибельного цитокина. В настоящее время система перечисленных цитокинов описана как новейшая парадигма остеокластической биологии, участвующая в регуляции синтеза, жизнедеятельности, активации и апоптоза остеокластов [19].

Так, остеопротегерин, синтезируемый клетками остеобластического ряда, действует на некоторые важные стимуляторы остеогенеза посредством связывания и нейтрализации лиганда рецептора-активатора ядерного фактора- $\kappa\beta$. Блокируя взаимодействие между этим рецептором и его лигандом на поверхности преостеокластов, остеопротегерин ингибирует конечную стадию остеокластической дифференцировки и резорбцию кости. Так, в исследованиях *in vitro* показана способность остеопротегерина снижать или предотвращать костную резорбцию. Поэтому очевидно, что лиганд рецептора-активатора ядерного фактора (как цитокин, регулирующий дифференцировку и активность остеокластов) и остеопротегерин (как антагонист этого лиганда) вовлечены в патогенез остеопороза [28]. Последние исследования показали, что система «остеопротегерин–рецептор–лиганд» вовлечена в патогенез остеолитического и остеопенического синдромов и при ММ [10]. В частности, рядом авторов продемонстрировано снижение уровня сывороточного остеопротегерина и повышение уровня лиганда рецептора-активатора ядерного фактора- $\kappa\beta$ при ММ, что приводит к усиленной дифференцировке и активации остеокластов. Кроме того, установлено, что миеломные клетки способны видоизменять локальную регуляцию баланса «остеопротегерин/лиганд», о чем свидетельствует повышение костной резорбции только в участках, пораженных плазмочитами [17]. Ряд авторов продемонстрировали, что миеломные клетки стимулируют экспрессию лиганда рецептора-активатора ядерного фактора- $\kappa\beta$ на стромальных клетках костного мозга посредством прямого клеточного взаимодействия. Напротив, в других исследованиях установлено, что этот лиганд экспрессируется непосредственно на миеломных клетках. Кроме того, в эксперименте при моделировании ММ у мышей было показано, что межклеточное взаимодействие плазмочитов и стромальных клеток костного мозга приводит к повышению экспрессии лиганда рецептора-активатора ядерного фактора- $\kappa\beta$ на обоих типах клеток [20].

В настоящее время обсуждается роль в остеокластогенезе таких цитокинов, как ИЛ-7, ИЛ-11 и рецепторов ИЛ-11, а также гетерогенного класса лимфокинов, васкулярного эндотелиального фактора роста, фактора роста гепатоцитов, остеопонтина. Экспериментально установлено, что ИЛ-7 заметно снижает костное формирование и повышает костную резорбцию *ex vivo* и *in vivo* [24]. Установлено, что фактор роста гепатоцитов участвует в ангиогенезе, эпителиальной пролиферации клеток и активации остеокластов. Фактор роста гепатоцитов и его рецепторы экспрессируются на плазмочитах, которые в свою очередь активируют неактивный фактор роста гепатоцитов. Активированный же фактор роста гепатоцитов регулирует продукцию ИЛ-11, стимулирующего остеокласты. Таким образом, этот фактор роста косвенно влияет на развитие костных поражений при

ММ. Показано, что повышение его уровня при ММ может быть предиктором снижения выживаемости и низкого ответа на химиотерапию [7].

Известно, что в остеогенезе участвует целый спектр системных и локальных факторов. Сегодня внимание исследователей привлечено к роли васкулярного эндотелиального фактора роста и остеопонтина в остеогенезе [12]. Известно, что ангиогенез играет важную роль в остеоформировании, а васкулярный эндотелиальный фактор роста, являясь регулятором ангиогенеза, индуцирует пролиферацию и дифференцировку остеобластов посредством стимуляции эндотелиальных клеток к выработке остеонаболических факторов. В эксперименте была установлена тесная корреляция между уровнем васкулярного эндотелиального фактора роста, васкуляризацией и формированием новой костной ткани. Напомним, что этот фактор роста играет важную роль в опухолевой неоваскуляризации, являясь регулятором ангиогенеза, индуцированного миеломными клетками. При ММ в ответ на адгезию этих клеток к стромальным клеткам костного мозга происходит повышение секреции васкулярного эндотелиального фактора роста, который, соединяясь со своими рецепторами, расположенными преимущественно на поверхности остеокластов, индуцирует костную резорбцию. Следовательно, при ММ наблюдается инвертированное действие данного цитокина, заключающееся в непосредственном усилении остеокластической резорбции за счет стимуляции выживания зрелых остеокластов. Более того, васкулярный эндотелиальный фактор роста усиливает продукцию ИЛ-6 стромальными клетками, в то время как ИЛ-6 стимулирует экспрессию и секрецию этого фактора роста плазмочитами [28].

Остеопонтин – неколлагеновый матриксный протеин, вырабатываемый различными клетками, включая остеобласты, остеокласты и плазмочиты. Он участвует в различных физиологических и патофизиологических процессах, таких как адгезия, ангиогенез, апоптоз и опухолевое метастазирование [26]. Предполагается, что плазмочиты активно производят остеопонтин, способствующий активации остеокластов. Так, повышенный уровень плазменного остеопонтина коррелирует с прогрессированием костной деструкции [27, 28].

В настоящее время обсуждается роль матричных металлопротеиназ в остеокластогенезе как белков, усиливающих костную резорбцию. Матричные металлопротеиназы и их тканевые ингибиторы подавляют не только регуляцию обмена экстрацеллюлярного матрикса, но и способствуют клеточной пролиферации, дифференцировке, адгезии и миграции. При ММ отмечается повышенная секреция матричных металлопротеиназ 1, 2 и 9, усиливающих активность остеокластов. В свою очередь матричная металлопротеиназа-1 инициирует процессы костной резорбции посредством деградации коллагена I типа, который в денатурированной форме становится

субстратом для матричной металлопротеиназы-2, усиливающей не только костную резорбцию, но и рост метастазов [29].

У больных ММ наряду с признаками интенсивной костной резорбции, выражающейся в увеличении количества и активности остеокластов, отмечается пролиферация функционально неполноценных остеобластов, их апоптотическая гибель и, как следствие, неполноценное образование кости [1, 28]. В частности, плазмочиты продуцируют протеин DKK1, блокирующий дифференцировку остеобластов. Более того, уровень экспрессии гена DKK1 коррелирует с тяжестью поражения костей при ММ. При разрушении костной ткани депонируемые в остеобластах активные факторы выходят в окружающую среду. Установлено, что инсулиноподобный фактор роста I стимулирует рост миеломных клеток. Кроме того, инсулиноподобный фактор роста I предотвращает вызываемый дексаметазоном апоптоз этих клеток, являясь дополнительным фактором выживания злокачественного клона [28].

В условиях возросшей активности остеокластов, отсутствия компенсаторного усиления восстановительных процессов остеобласты не в состоянии восполнить потерю костной массы. В свою очередь продукты остеолитической резорбции влияют на опухолевые клетки и элементы макрофагально-моноцитарной системы. В частности, у пациентов с ММ выявлена усиленная секреция макрофагальных воспалительных протеинов – протеина-1 α и протеина-1 β , играющих важную роль в развитии литических поражений костной ткани и являющихся активаторами остеокластической активности. Хемокин макрофагальный протеин-1 α стимулирует пролиферацию, миграцию и выживание миеломных клеток, одновременно угнетая эритропоэз при миеломной болезни [16]. Вместе с тем выявлено, что сами остеобласты в состоянии произвести значительно большее количество ИЛ-6, чем стромальные клетки костного мозга, притом что плазмочиты стимулируют выработку ИЛ-6 остеобластами. Повышение матричной РНК ИЛ-3 в среде костного мозга в сочетании с макрофагальным протеином-1 α и лигандом активатора фактора транскрипции- κ B приводит к усилению остеолитической активности и костной резорбции, что свидетельствует о кооперации остеокластактивирующих факторов при ММ [29].

Ятрогенный остеопороз у больных ММ связан с высокодозной химиотерапией в сочетании с глюкокортикоидами, что подтверждается низкими показателями минеральной плотности костной ткани в позвоночнике и бедренных костях, а также высоким уровнем маркеров костной резорбции даже на фоне активной противоопухолевой терапии [5]. Клинические противоречия между терапевтическими и ятрогенными эффектами химиотерапии заключаются прежде всего в поливалентной активности и недостаточной избирательности действия противоопухолевых

препаратов в отношении различных морфофункциональных и биохимических систем. В частности, отмечено ее негативное воздействие на костную ткань. Особенностью химиотерапии у больных ММ является ее длительность и повторяемость. Повторные курсы, как правило, проводят в течение всей жизни больного. Применяемые при ММ цитостатики (мелфалан, винкристин, циклофосфан и др.), попадая непосредственно в кровеносное русло, проявляют токсическое действие на клетки и ткани, обладающие высокой пролиферативной активностью, вызывая их гибель. Молекулярные механизмы иммуносупрессивных препаратов связаны с их негативным действием на дифференцировку зрелых стромальных клеток, с ингибированием продукции остеопротегерина, что в свою очередь приводит к депрессии дифференцировки и функциональной активности остеокластов. Кроме того, цитостатики приводят к дисбалансу в системе «остеопротегерин – лиганд рецептора-активатора ядерного фактора- κB », повышая уровень последнего и снижая концентрацию остеопротегерина в культуре стромальных клеток.

Помимо прямого действия на костную ткань, цитостатики усиливают резорбцию костного матрикса и опосредованно. Так, на фоне химиотерапии развиваются повреждения слизистой оболочки кишечника, часто с язвенно-некротическими изменениями, что препятствует всасыванию кальция. Токсическое повреждение почек также приводит к нарушению баланса кальция, фосфора, магния, ингибированию деградации паратгормона и синтеза кальцитриола, что способствует развитию остеодеструкции. Подавляющее влияние химиотерапии на половые железы снижает уровень эстрогенов в крови, что в свою очередь усиливает активность костной резорбции. Однако до сих пор данные, касающиеся эффектов иммуносупрессивного лечения на процессы костного метаболизма, остаются противоречивыми.

Глюкокортикоиды обладают мощным противовоспалительным действием за счет торможения активности медиаторов воспаления, М-холинергической стимуляции и др. [4]. Вместе с тем к неблагоприятным последствиям глюкокортикоидной терапии можно отнести остеонекроз в типичных зонах (головка плечевой кости, шейка бедренной кости) и остеопенический синдром, развивающийся у 40% пациентов с ММ уже на ранней стадии болезни [1, 6]. Патогенез глюкокортикоидиндуцированного остеопороза сложен и многокомпонентен. Эти препараты оказывают прямое подавляющее действие на остеобластическую функцию: замедляют созревание клеток-предшественников остеобластов, ингибируют стимулирующий эффект простагландинов и ростковых факторов, усиливают ингибирующее действие паратиреоидного гормона на зрелые остеобласты. Кроме того, глюкокортикоиды ограничивают абсорбцию кальция в кишечнике, воздействуя на клетки его слизистой оболочки, уменьшают реабсорбцию

кальция в почках, приводят к его отрицательному балансу в организме и транзиторной гипокальциемии, стимулируя секрецию паратгормона и усиливая резорбцию костной ткани [9]. Применение этих лекарственных средств у больных ММ на фоне инволютивного остеопороза (в 80% случаев это лица старше 60 лет) приводит к ускорению деминерализации кости и увеличению частоты патологических переломов. На клеточном уровне кортикостероиды вызывают супрессию остеобластов и их предшественников, усиливают подавляющее действие паратиреоидного гормона на зрелые остеобласты. Кроме того, обнаружено, что глюкокортикоиды усиливают активность зрелых, но ингибируют образование новых остеокластов. Они также угнетают продукцию остеопротегерина и усиливают выработку лиганда рецептора-активатора ядерного фактора- κB , что приводит к стимуляции созревания и повышению резорбтивной активности остеокластов. Таким образом, глюкокортикоиды и цитостатики увеличивают риск поражения костей у больных ММ.

В настоящее время терапия ММ представляет собой многокомпонентную программу. Однако даже при широком спектре лекарственных препаратов добиться полного выздоровления или длительной ремиссии заболевания довольно трудно. Прогрессирующее разрушение костной ткани даже у пациентов, чувствительных к химиотерапии, вызывает оссалгии, патологические переломы, неврологические осложнения. Это, несомненно, ухудшает качество жизни больных. В связи с этим последние десять лет используются препараты, целенаправленно воздействующие на механизмы роста, апоптоз миеломных клеток, а также способных подавлять костную резорбцию, индуцированную опухолью. Перспективным направлением в лечении костных поражений здесь можно считать применение талидомида, бортезомида и бисфосфонатов.

С 2006 г. талидомид получил одобрение для использования при лечении ММ в комбинации с дексаметазоном. Талидомид напрямую действует на клетки миеломы, угнетая их рост и развитие. Препарат окисляет ДНК, угнетает биологическую активность интерлейкинов, рост миеломных клеток, опосредованную ФНО- α стимуляцию апоптоза остеокластов и плазматических клеток [8]. 75% пациентов прекращают прием данного препарата в среднем через 4 года из-за побочных эффектов (тромбоз глубоких вен, периферическая нейропатия и др). Однако связанная с использованием талидомида долгосрочная ремиссия оправдывает данную терапию.

В последние годы изучается менее токсичный препарат – леналидомид, производного талидомида [23]. Продемонстрировано, что он способен оказывать противоопухолевый эффект не только при резистентности миеломы к обычно применяемым химиопрепаратам, но и к талидомиду. Также было доказано, что эффективность леналидомида повышается при

одновременном введении дексаметазона. Этот препарат ингибирует синтез цитокинов, блокирует рост миеломных клеток, проявляя прямую противоопухолевую активность, стимулирует апоптоз остеокластов и их предшественников, снижает экспрессию молекул адгезии на миеломных клетках и клетках стромы костного мозга.

Ингибиторы протеасом, в частности бортезамид, также входят в группу наиболее перспективных лекарственных препаратов, используемых для лечения ММ. Доказано, что бортезамид повышает активность остеобластов, снижает выработку и выделение цитокинов в клетках костномозгового микроокружения, а также непосредственно индуцирует апоптоз опухолевых клеток [17]. Эффективность данного препарата не зависит от проводившейся ранее химиотерапии и развившейся в ходе лечения лекарственной резистентности [2]. Токсичность бортезамида относительно невелика. Из побочных эффектов наиболее часто встречаются тошнота, рвота, запоры, диарея, хорошо контролирующиеся стандартной терапией. В настоящее время представлены данные об успешном включении борметазолина в стандартные схемы терапии ММ с последующим выделением и аутотрансплантацией периферических гемопоэтических стволовых клеток и высокодозной химиотерапией. Таким образом, использование бортезамида оправданно в лечении больных ММ с остеолитическими поражениями, получавших до этого несколько вариантов химиотерапии, а также для тех пациентов, у которых заболевание прогрессирует вне зависимости от применявшейся ранее схемы химиотерапии.

Внедрение в практику бисфосфонатов, способных целенаправленно подавлять костную резорбцию, привело к новым терапевтическим подходам к профилактике и лечению костных осложнений ММ. Бисфосфонаты представляют собой синтетические аналоги пирофосфата – естественного эндогенного ингибитора резорбции костной ткани. Хотя точные механизмы их действия еще полностью не объяснены, предполагается, что данная группа препаратов токсична для остеокластов и миеломных клеток. В ряде работ представлены данные о применении бисфосфонатов в терапии ММ [28]. Действие этих лекарственных средств при костных изменениях проявляется в ускорении апоптоза и замедлении созревания остеокластов, а также их предшественников, стимуляции апоптоза миеломных клеток [13].

Бисфосфонаты взаимодействуют с гидроксиапатитом, ингибируя разрушение костной ткани и тем самым стабилизируя ее. Они угнетают действие цитокинов, вовлеченных в резорбцию кости. Одним из механизмов сохранения костной ткани при использовании бисфосфонатов у больных ММ является увеличение синтеза коллагена остеобластами. Болеутоляющее действие данных препаратов обеспечивается за счет сокращения или полного прекращения выработки молочной кислоты, лизосомальных ферментов

и простагландинов [22]. Синтезировано несколько типов этих соединений, применяемых в терапии ММ. К бисфосфонатам, воздействующим на метаболизм через ингибирование аденозинтрифосфатзависимых ферментов, относят этидронат и клодронат. К бисфосфонатам, предотвращающим биосинтез изопренилидов, причисляют азотсодержащие препараты: памидронат, бондронат, зондронат, алендронат, ризедронат.

В литературе представлены данные крупных рандомизированных испытаний трех препаратов в терапии ММ – этидроната, клодроната и памидроната. Установлено, что из этих бисфосфонатов наиболее приемлемым является памидронат [22]. Так, результаты двойного слепого рандомизированного исследования пациентов с ММ показали, что ежемесячное внутривенное 4-часовое введение 90 мг памидроната в комплексе со стандартной химиотерапией способствует снижению частоты патологических переломов костей и гиперкальциемии. Кроме того, уменьшается интенсивность болевого синдрома и существенно удлиняется интервал до развития первого костного осложнения [15].

Данные российского многоцентрового исследования по оценке эффективности применения золедроновой кислоты (зометы) представлены в ряде работ. Зомета – мощный ингибитор остеокластактивированной резорбции кости. Ее ежемесячное введение позволяет сократить курс и дозу лучевой терапии. При применении препарата отмечается значительное уменьшение оссалгий, достоверное снижение уровней маркеров костных повреждений и повышение качества жизни больных [22]. Рандомизированное исследование по сравнительной эффективности золедроната и памидроната показало, что золедронат снижал частоту развития костных осложнений и смертность больных от костных осложнений в той же степени, что и памидронат [21].

Группой экспертов ASCO (Американское общество клинической онкологии) по клиническому использованию бисфосфонатов в терапии ММ, рекомендованы к применению только памидронат и золедроновая кислота. Терапия одним из этих препаратов должна назначаться всем больным с установленным диагнозом ММ и продолжаться до тех пор, пока польза от их применения превысит выраженность побочных эффектов [2]. Однако появившиеся в литературе сообщения о развитии остеонекроза и остеомиелита нижней челюсти на фоне применения бисфосфонатов, особенно золедроната, доказывают предпочтительное использование памидроната при лечении костных осложнений миеломы [18]. Предполагается, что указанные препараты могут инициировать повреждение васкулярных эндотелиальных клеток, способствуя микроциркуляторному дисбалансу и развитию тромбозов в сосудах челюсти. Однако эти данные требуют дальнейшей проверки в многоцентровых исследованиях.

Использование в лечении остеодеструктивных поражений талидомида, бортезамида и бисфосфонатов способствует стимуляции апоптоза плазматических клеток, угнетению резорбции костной ткани, стабилизации функции остеобластов, уменьшению болевого синдрома. У пациентов увеличиваются шансы на долгосрочную ремиссию, повышаются показатели выживаемости, а также улучшается качество жизни. Однако в настоящее время нельзя говорить не только о полном излечении ММ, но и надежном предотвращении костных осложнений болезни. Поэтому дальнейшее изучение патофизиологических механизмов развития остеодеструктивного синдрома у больных множественной миеломой является одной из важнейших задач, решение которых необходимо для поиска новых, более эффективных программ терапии.

Литература

- Бессмельцев С.С., Абдулкадыров К.М. Множественная миелома. СПб.: Диалект, 2004. 448 с.
- Вотякова О.М. Множественная миелома: достижения лекарственного лечения XX–XXI веков // VII Российской онкологической конференция. М.: РОНЦ, 2003. С. 108–110.
- Зацепин С.Т., Родионова С.С., Божиков Н.В., Лесняк А.Т. Дифференциальная диагностика системного остеопороза и миеломной болезни // Ортопедия. 1987. № 11. С. 46–49.
- Кочеткова Е.А., Гельцер Б.И. Остеопороз и хроническая обструктивная болезнь легких. Владивосток: Дальнаука. 2003. 235 с.
- Макаренко Н.П. Поддерживающая терапия в онкологии. Проблема остеопороза и возможности применения миокальцика в онкологии // Современная онкология. 2000. № 2. С. 59–60.
- Матлан В.Л. Миеломная болезнь // Лікування. 2006. № 1. С. 3–10.
- Alexandrakis M.G., Passam F.M., Stiridaki A. et al. // Elevated serum concentration of hepatocyte growth factor in patients with multiple myeloma: correlation with markers of disease activity // American Journal of Hematology. 2003. Vol. 726 No. 4. P. 229–261.
- Barlogie B., Shaughnessy J. D., Crowley J. Duration of Survival in Patients with Myeloma Treated with Thalidomide // New England Journal of Medicine. 2008. Vol. 359, No. 2. P. 210–212.
- Benvenuti S., Brandi M. Corticosteroid-induced osteoporosis: pathogenesis and prevention // Clin. Exp. Rheumatol. 2000. Vol. 18. P. 64–69.
- Brunetti G., Colucci S., Rizzi R. et al. The role of OPG/TRAIL complex in multiple myeloma: the OPG/TRAIL complex in an in vitro osteoclastogenesis model derived from human multiple myeloma-bone disease // Annals of the New York Academy of Sciences. 2006. Vol. 1068. P. 334–373.
- Chauhan D., Hideshima T., Anderson K. // Cytokines in multiple myeloma. Cytokine and carcinogenesis // Caligiri M.A., Lotze M.T. Humana Press Inc., Totowa NJ, 2007. P. 181–189.
- Cheriyath V., Hussein M. A. Osteopontin, angiogenesis and multiple myeloma // Leukemia. 2005. Vol. 19, No. 12. P. 2203–2205.
- Croucher P. // Bisphosphonates in the treatment of myeloma bone disease // European Journal of Haematology. 2003. Vol. 70, No. 4. P. 271–272.
- Dimitris A.P. The pathophysiological roles of interleukin-6 in human disease // Intern. Med. 1998. Vol. 128. P. 127–164.
- Dong M., Feng F.Y., Zhang Y. et al. Phase III clinical study of zoledronic acid in the treatment of pain induced by bone metastasis from solid tumor or multiple myeloma // Chinese Journal of Oncology. 2008. Vol. 30, No. 3. P. 215–234.
- Giuliani N., Colla S., Morandi F. et al. // Myeloma cells block RUNX2/CBFA1 activity in human bone marrow osteoblast progenitors and inhibit osteoblast formation and differentiation // Blood. 2005. Vol. 106, No. 7. P. 2472–2254.
- Heider U., Zavrski I., Jakob Ch. et al. Expression of receptor activator of NF- κ B ligand (RANKL) mRNA in human multiple myeloma cells // J. Cancer Res. Clin. Oncol. 2004. Vol. 130. P. 469–474.
- Ibrahim T., Barbanti F., Giorgio-Marrano G. et al. Osteonecrosis of the jaw in patients with bone metastases treated with bisphosphonates: a retrospective study // Oncologist. 2008. Vol. 13, No. 3. P. 330–335.
- Katalin K., Margit K., István K. // Polymorphisms of TNF- α and LT- α genes in multiple myeloma. Leukemia Research. 2008. Vol. 32. P. 1499–1504.
- Kong Y.Y., Yoshida H., Sarosi I. et al. // OPGL is a key regulator of osteoclastogenesis, lymphocyte development and lymph-node organogenesis // Nature. 1999. Vol. 397. P. 315–323.
- Kraj M., Pogłód R., Maj S. et al. Comparative evaluation of safety and efficacy of pamidronate and zoledronic acid in multiple myeloma patients (single center experience) // Acta Poloniae Pharmaceutica. 2002. Vol. 59, No. 6. P. 478–559.
- Musto P., Petrucci M.T., Bringhen S.A. et al. // Multicenter, randomized clinical trial comparing Zoledronic Acid versus observation in patients with asymptomatic myeloma // Cancer. 2008. Vol. 113, No. 7. P. 1588–1595.
- Palumbo A., Miguel J.S., Sonneveld P. et al. // Lenalidomide: a new therapy for multiple myeloma // Cancer Treatment Reviews. 2008. Vol. 34, No. 3. P. 283–373.
- Roodman G.D. New potential targets for treating myeloma bone disease // Clin. Cancer Res. 2006. Vol. 12, No. 20/2. P. 6270–6273.
- Silvestris F., Cafforio P., Calvani N., Dammacco F. Impaired osteoblastogenesis in myeloma bone disease: role of upregulated apoptosis by cytokines and malignant plasma cells // British Journal of Haematology. 2004. Vol. 126. P. 475–486.
- Standal T., Borset M., Sundan A. Role of osteopontin in adhesion, migration, cell survival and bone remodeling // Exp. Oncol. 2004. Vol. 26, No. 3. P. 179–262.
- Standal T., Hjorth-Hansen H., Rasmussen T. et al. Osteopontin is an adhesive factor for myeloma cells and is found in increased levels in plasma from patients with multiple myeloma // Haematologica. 2004. Vol. 89, No. 2. P. 174–255.
- Terpos E., Dimopoulos M.A. Myeloma bone disease: pathophysiology and management // ESMO Ann. Oncol. 2005. Vol. 16, No. 8. P. 1223–1254.
- Zdzisinska B., Walter-Croneck A., Dmoszynska A. et al. // Matrix metalloproteinase and cytokine production by bone marrow adherent cells from multiple myeloma patients // Arch. Immunol. Ther. Exp. 2006. Vol. 54. P. 289–296.

Поступила в редакцию 08.04.2009.

BONE LESIONS IN CASE OF MULTIPLE MYELOMA

B.I. Heltser, N.N. Zhilkova, N.D. Anufrieva, E.A. Kochetkova
Vladivostok State Medical University (2 Ostryakova Av. Vladivostok 690950 Russia)

Summary – The authors present an overview of literature dedicated to pathophysiological and therapeutical aspects of multiple myeloma, and analyse nature and causes of osteolysis and osteoporosis in case of multiple myeloma. The authors highlight the role of cytokines, growth factors, osteopontin, macrophage inflammatory proteins, matrix metalloproteinases and etc. in the progress of osteodestruction in case of multiple myeloma. The authors discuss iatrogenic mechanism of bone lesion and provide data of application of thalidomide, proteasome inhibitor bortezomid, and bisphosphonates (pamidronate, zoledronic acid).

Key words: multiple myeloma, bone lesion, treatment.