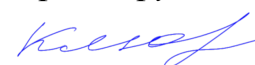


ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ АВТОНОМНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ  
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ ПЕРВЫЙ МОСКОВСКИЙ  
ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ  
И.М. СЕЧЕНОВА МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ  
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ (СЕЧЕНОВСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ)

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ  
«НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ЦЕНТР  
ОНКОЛОГИИ ИМЕНИ Н.Н. БЛОХИНА» МИНИСТЕРСТВА  
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

*На правах рукописи*



Ключагина Юлия Ивановна

**Алгоритм применения методов экстракорпоральной гемокоррекции в  
комплексной терапии первичных больных множественной миеломой**

3.1.6. Онкология, лучевая терапия

3.1.28. Гематология и переливание крови

Диссертация

на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

**Научные руководители:**

доктор медицинских наук,  
член-корреспондент РАН  
Зейналова Первин Айдын кызы

кандидат медицинских наук  
Мисюрина Елена Николаевна

Москва – 2026

## ОГЛАВЛЕНИЕ

|  |    |
|--|----|
| ВВЕДЕНИЕ .....   | 7  |
| ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ .....  | 20 |
| 1.1 Эпидемиология множественной миеломы.....   | 20 |
| 1.2 Почечная недостаточность у пациентов с множественной миеломой .....  | 21 |
| 1.2.1 Критерии диагностики острого почечного повреждения .....   | 21 |
| 1.2.2 Моноклональная гаммапатия ренального значения .....  | 24 |
| 1.2.3 Причины развития почечной недостаточности, связанные с секрецией<br>парапротеина .....   | 26 |
| 1.2.4 Патогенез миеломной каст-нефропатии .....  | 26 |
| 1.2.5 Биопсия почки .....  | 28 |
| 1.2.6 Морфологические признаки миеломной каст-нефропатии .....   | 30 |
| 1.2.7 Гемодиализ, общая характеристика, показания для применения при<br>множественной миеломе .....  | 30 |
| 1.2.8 Противоопухолевая терапия .....  | 33 |
| 1.2.9 Аутологичная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток у<br>пациентов с множественной миеломой, осложненной почечной<br>недостаточностью ..... | 41 |
| 1.2.10 Аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток у<br>пациентов с множественной миеломой, осложненной почечной<br>недостаточностью .....  | 42 |
| 1.2.11 Трансплантация почки .....  | 43 |
| 1.2.12 Поддерживающая терапия .....  | 45 |
| 1.2.13 Остеомодифицирующие препараты .....   | 46 |
| 1.3 Гиперпротеинемия при множественной миеломе. Синдром гипервязкости ....   | 47 |
| 1.4 Плазмаферез, общая характеристика, осложнения процедуры .....  | 50 |
| ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ .....   | 53 |
| 2.1 Общая характеристика клинических наблюдений и дизайн исследования .....  | 53 |
| 2.2 Методы обследования .....  | 57 |

|  |   |    |
|--|---|----|
| 2.2.1  | Общеклинические методы обследования .....   | 57 |
| 2.2.2  | Лабораторные и инструментальные методы обследования.....  | 57 |
| 2.3  | Системы стадирования множественной миеломы .....  | 59 |
| 2.4  | Методы терапии .....  | 59 |
| 2.5  | Методы оценки эффективности терапии .....   | 62 |
| 2.6  | Методы оценки безопасности терапии .....  | 62 |
| 2.7  | Статистическая обработка результатов исследования.....  | 63 |
| ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С ВПЕРВЫЕ<br>ДИАГНОСТИРОВАННОЙ МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМОЙ,<br>ОСЛОЖНЕННОЙ ГЕМОДИАЛИЗЗАВИСИМОЙ ПОЧЕЧНОЙ<br>НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ ..... |   |    |
|  |   | 65 |
| 3.1  | Общая характеристика пациентов с впервые диагностированной<br>множественной миеломой, осложненной гемодиализзависимой почечной<br>недостаточностью .....  | 65 |
| 3.2  | Общая характеристика проведенного комплексного лечения у пациентов<br>с впервые диагностированной множественной миеломой, осложненной<br>гемодиализзависимой почечной недостаточностью .....  | 71 |
| 3.3  | Анализ факторов, влияющих на достижение гематологического ответа у<br>пациентов с впервые диагностированной множественной миеломой,<br>осложненной гемодиализзависимой почечной недостаточностью .....  | 75 |
| 3.4  | Анализ факторов, влияющих на достижение почечного ответа у<br>пациентов с впервые диагностированной множественной миеломой,<br>осложненной гемодиализзависимой почечной недостаточностью.....   | 78 |
| 3.5  | Эффективность и безопасность выполнения высокодозной химиотерапии<br>с последующей аутологичной трансплантацией гемопоэтических клеток у<br>пациентов с впервые диагностированной множественной миеломой,<br>осложненной гемодиализзависимой почечной недостаточностью..... | 82 |
| 3.5.1  | Сравнительная характеристика пациентов с впервые диагностированной<br>множественной миеломой в зависимости от наличия гемодиализзависимой   |    |

|  |     |
|--|-----|
| почечной недостаточности, у которых выполнялась аутологичная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток .....   | 82  |
| 3.5.2 Эффективность выполнения аутологичной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток у пациентов с впервые диагностированной множественной миеломой, осложненной гемодиализзависимой почечной недостаточностью .....  | 85  |
| 3.5.3 Безопасность выполнения аутологичной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток у пациентов с впервые диагностированной множественной миеломой, осложненной гемодиализзависимой почечной недостаточностью .....   | 89  |
| 3.5.4 Анализ показателей выживаемости без прогрессирования и общей выживаемости пациентов с впервые диагностированной множественной миеломой в зависимости от наличия гемодиализзависимой почечной недостаточности, у которых выполнялась аутологичная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток ..... | 91  |
| 3.5.5 Анализ показателей выживаемости без прогрессирования и общей выживаемости у пациентов с впервые диагностированной множественной миеломой, осложненной гемодиализзависимой почечной недостаточностью, в зависимости от выполнения аутологичной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток .....    | 93  |
| 3.6 Анализ показателей выживаемости без прогрессирования и общей выживаемости у пациентов с впервые диагностированной множественной миеломой, осложненной гемодиализзависимой почечной недостаточностью .....  | 96  |
| 3.7 Прогностические факторы, влияющие на показатели выживаемости без прогрессирования у пациентов с впервые диагностированной множественной миеломой, осложненной гемодиализзависимой почечной недостаточностью... ..  | 98  |
| 3.8 Прогностические факторы, влияющие на показатели общей выживаемости у пациентов с впервые диагностированной множественной миеломой, осложненной гемодиализзависимой почечной недостаточностью ....  | 100 |
| 3.9 Демонстрация клинического случая .....   | 104 |

|  |     |
|--|-----|
| ГЛАВА 4. РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С ВПЕРВЫЕ ДИАГНОСТИРОВАННОЙ МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМОЙ, ОСЛОЖНЕННОЙ ГИПЕРПРОТЕИНЕМИЕЙ ИЛИ СИНДРОМОМ ГИПЕРВЯЗКОСТИ (ГРУППА ПЛАЗМАФЕРЕЗА)..... | 107 |
| 4.1 Общая характеристика пациентов с впервые диагностированной множественной миеломой группы плазмафереза .....  | 107 |
| 4.2 Общая характеристика проведенного комплексного лечения пациентов с впервые диагностированной множественной миеломой группы плазмафереза ..                                 | 110 |
| 4.3 Анализ динамики функционального статуса по шкале ECOG у пациентов с впервые диагностированной множественной миеломой группы плазмафереза .....                             | 116 |
| 4.4 Анализ факторов, влияющих на достижение гематологического ответа, у пациентов с впервые диагностированной множественной миеломой группы плазмафереза .....                 | 118 |
| 4.5 Анализ показателей выживаемости без прогрессирования и общей выживаемости у пациентов с впервые диагностированной множественной миеломой группы плазмафереза .....         | 120 |
| 4.6 Прогностические факторы, влияющие на показатели выживаемости без прогрессирования у пациентов с впервые диагностированной множественной миеломой группы плазмафереза ..... | 122 |
| 4.7 Прогностические факторы, влияющие на показатели общей выживаемости у пациентов с впервые диагностированной множественной миеломой группы плазмафереза .....                | 125 |
| 4.8 Демонстрация клинического случая .....   | 128 |
| ГЛАВА 5. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ .....  | 130 |
| ЗАКЛЮЧЕНИЕ .....   | 139 |
| ВЫВОДЫ .....   | 142 |
| ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....   | 145 |
| СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ .....   | 146 |
| СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....   | 149 |

|   |     |
|---|-----|
| ПРИЛОЖЕНИЕ А. АЛГОРИТМ ПРИМЕНЕНИЯ МЕТОДОВ<br>ЭКСТРАКОРПОРАЛЬНОЙ ГЕМОКОРРЕКЦИИ ..... | 167 |
| ПРИЛОЖЕНИЕ Б. СВИДЕТЕЛЬСТВО О ГОСУДАРСТВЕННОЙ<br>РЕГИСТРАЦИИ БАЗЫ ДАННЫХ .....      | 168 |

## ВВЕДЕНИЕ

### Актуальность темы исследования

Методы экстракорпоральной гемокоррекции (МЭГ): гемодиализ (ГД) и плазмаферез (ПФ) применяются с целью удаления из общего кровотока токсических веществ, субстанций с различной молекулярной массой и входят в комплексную программу лечения пациентов с множественной миеломой (ММ), осложненной гемодиализзависимой почечной недостаточностью (ГДЗПН), а также при клинически выраженной гиперпротеинемии или развитии синдрома гипервязкости. Своевременное и адекватное применение современных МЭГ на ранних этапах позволяет значительно повысить эффективность терапии пациентов с ММ [6, 81].

Почечная недостаточность (ПН) – одно из наиболее частых осложнений течения симптоматической ММ. На момент постановки диагноза ММ, ПН выявляют у 20–50% пациентов, при этом 2–4% пациентов уже в дебюте заболевания имеют показания для проведения сеансов ГД. Около 25% пациентов, у которых дебют ММ протекал без почечных осложнений, сталкиваются с ПН в случае рецидива [81, 102]. ПН – неблагоприятный прогностический фактор течения ММ, негативно влияющий на показатели общей выживаемости (ОВ), а также ограничивающий выбор терапевтических стратегий как индукционного, так и противорецидивного противоопухолевого лечения [127, 143]. У больных ММ с терминальной стадией ПН медиана ОВ составляет менее 1 года [121]. Наличие ПН ассоциировано с увеличением риска токсичности и осложнений при лечении, а также с повышенной ранней летальностью [144]. У пациентов с ММ, осложненной ГДЗПН, относительный риск смерти в 2,5 раза выше, что связано с более высокой опухолевой нагрузкой, более низкими переносимыми дозами противоопухолевой терапии и более высокой смертностью, связанной с лечением [77, 127]. Тяжелая ПН является критерием исключения при отборе участников для рандомизированных клинических исследований, что ограничивает доступ таких

пациентов к инновационным препаратам. ПН также приводит к более длительной госпитализации, ухудшению качества жизни пациента и увеличению финансовых затрат на его лечение [154].

Самая частая причина развития ПН при ММ – это миеломная костнонефропатия (МКН), которая развивается, когда избыточная секреция свободных легких цепей (СЛЦ) превышает способность клеток канальцев почек их реабсорбировать и катаболизировать [17, 53, 88]. ПН, вызванная МКН, потенциально обратима, поэтому основной целью терапии является восстановление почечной функции [132]. Незамедлительно должна быть инициирована противоопухолевая, симптоматическая терапия, рассмотрен вопрос об экстракорпоральной элиминации нефротоксичных СЛЦ. В качестве противоопухолевой терапии ММ, осложненной ПН, используются комбинации на основе бортезомиба. Применение бортезомибсодержащих схем противоопухолевой терапии ведет к быстрой редукции опухолевых плазматических клеток (ПК), увеличению частоты достижения почечного ответа (ПочО), независимости от сеансов ГД, позволяет достигнуть гематологического ответа (ГемО) в 65–75% случаев, повышает показатели ОВ. На терапии бортезомибсодержащими схемами обратимы до 50–60% случаев ПН у пациентов с впервые диагностированной (ВД) ММ [15].

Метаболизм бортезомиба не связан с функциональным состоянием почек, что исключает необходимость редукции дозировки препарата в зависимости от уровня скорости клубочковой фильтрации (СКФ). Это позволяет проводить противоопухолевую терапию в полном объеме, без необходимости в модификации дозировки препарата [160].

Согласно российским клиническим рекомендациям по лечению ММ, пациентам моложе 65 лет, а также в возрасте 65–70 лет при отсутствии выраженной коморбидности, достигшим ГемО, рекомендуется проведение высокодозной химиотерапии (ВДХТ) с последующей аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток (ауто-ТГСК) с дальнейшей поддерживающей терапией препаратами бортезомиб или леналидомид. Нарушение почечной

функции, в том числе ГДЗПН, не является противопоказанием для выполнения ВДХТ с последующей ауто-ТГСК [6, 81].

Достижение ПочО и независимости от сеансов ГД коррелирует с улучшением показателей ОВ, приводит к повышению качества жизни пациентов, позволяет применять эффективную противоопухолевую терапию препаратами, не требующими коррекции доз в зависимости от уровня СКФ. Необратимость ПН ассоциирована со снижением показателей ОВ у пациентов с ММ [15].

В современную эпоху таргетной терапии ММ достижение глубоких ГемО стало стандартом лечения, однако ранняя летальность и тяжелые осложнения в дебюте заболевания по-прежнему остаются серьезным вызовом для клинической онкогематологии. Особую категорию представляют первичные пациенты с критической гиперпротеинемией, у которых избыточная секреция парапротеина манифестирует развитием синдрома гипервязкости (СГВ). Данное состояние сопровождается тяжелыми системными нарушениями: микроциркуляторными расстройствами, коагулопатиями и неврологическим дефицитом, что обуславливает исходно низкий функциональный статус пациентов по шкале ECOG (3–4 балла). Выраженная соматическая отягощенность в дебюте часто диктует необходимость редукции доз индукционной противоопухолевой терапии или вынужденной отсрочки специфического лечения из-за высокого риска фатальных осложнений, что негативно сказывается на темпах достижения ремиссии и долгосрочном прогнозе. В данной клинической ситуации терапевтический ПФ выступает в роли патогенетически обоснованного метода экстренной гемокоррекции, позволяющего в кратчайшие сроки элиминировать избыточный пул парапротеина и СЛЦ [87]. Несмотря на многолетний опыт его использования, в эру ингибиторов протеасом (бортезомиба) роль и место ПФ требуют пересмотра и уточнения.

Поиск путей оптимизации сочетанного применения МЭГ и современных схем индукционной противоопухолевой терапии для снижения инвалидизации и улучшения ГемО определяет высокую актуальность данного исследования и служит основанием для его проведения.

## **Степень разработанности темы исследования**

Терапия пациентов с впервые диагностированной множественной миеломой, особенно тех, кто нуждается в проведении сеансов экстракорпоральной гемокоррекции: гемодиализа или плазмафереза, представляет собой сложную мультидисциплинарную проблему. Особое внимание уделяется молодым пациентам-кандидатам для выполнения высокодозной химиотерапии с последующей аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток, которая зарекомендовала себя как эффективный и безопасный метод лечения. Несмотря на значительный прогресс в лечении множественной миеломы, вопросы оптимального сочетания экстракорпоральных методов с современными схемами индукционной противоопухолевой терапии остаются недостаточно изученными. Интеграция методов экстракорпоральной гемокоррекции в комплексное лечение таких больных требует дальнейшего изучения с целью повышения клинической эффективности и улучшения долгосрочных результатов. Настоящая работа направлена на решение обозначенных проблем. Выбор темы исследования обусловлен ее актуальностью и необходимостью разработки новых подходов к лечению пациентов с множественной миеломой, нуждающихся в проведении сеансов экстракорпоральной гемокоррекции.

## **Цель и задачи исследования**

Целью данного исследования является повышение эффективности лечения пациентов с впервые диагностированной множественной миеломой, осложненной гемодиализзависимой почечной недостаточностью, гиперпротеинемией или синдромом гипервязкости, на основе оптимизации и внедрения алгоритма сочетанного применения методов экстракорпоральной гемокоррекции и современных схем противоопухолевой терапии.

Для реализации поставленной цели сформулированы следующие задачи исследования:

1. Обосновать выбор современной и эффективной противоопухолевой терапии на основе новых препаратов (ингибиторов протеасом) и изучить их влияние на достижение гематологического противоопухолевого (частичная ремиссия и выше) и почечного (минимальный почечный ответ и выше) ответов у пациентов с впервые диагностированной множественной миеломой, нуждающихся в применении методов экстракорпоральной гемокоррекции: гемодиализа или плазмафереза.

2. Выделить пациентов с впервые диагностированной множественной миеломой, осложненной гемодиализависимой почечной недостаточностью, являющихся кандидатами на выполнение высокодозной химиотерапии с последующей аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток, а также изучить эффективность и профиль безопасности выполнения данного метода у этой когорты пациентов.

3. Оценить эффективность применения плазмафереза в коррекции гиперпротеинемии и синдрома гипервязкости у пациентов с впервые диагностированной множественной миеломой и проанализировать влияние динамики уровня общего белка сыворотки крови на восстановление функционального статуса по шкале ECOG как фактора, расширяющего возможности проведения полнодозной противоопухолевой терапии.

4. Оценить отдаленные результаты комплексного лечения и выявить прогностические факторы, влияющие на показатели выживаемости без прогрессирования и общей выживаемости у пациентов с впервые диагностированной множественной миеломой, нуждающихся в применении методов экстракорпоральной гемокоррекции: гемодиализа или плазмафереза.

### **Научная новизна**

Впервые на репрезентативном клиническом материале, проведена комплексная оценка эффективности и безопасности выполнения высокодозной химиотерапии с последующей аутологичной трансплантацией гемопоэтических

стволовых клеток у пациентов с впервые диагностированной множественной миеломой, осложненной гемодиализзависимой почечной недостаточностью. В условиях реальной клинической практики доказана сопоставимость эффективности и безопасности аутологичной трансплантации в данной когорте больных с показателями пациентов с сохранной функцией почек.

Доказана высокая клиническая эффективность применения бортезомибсодержащих схем индукционной противоопухолевой терапии у пациентов с впервые диагностированной множественной миеломой, осложненной гемодиализзависимой почечной недостаточностью, выражающаяся в статистически значимом увеличении частоты достижения глубокого гематологического противоопухолевого ответа (частичная ремиссия и выше), повышении вероятности восстановления почечной функции и отказа от гемодиализа.

Впервые в России выявлено статистически значимое преимущество сочетанного применения плазмафереза и современных бортезомибсодержащих схем терапии, что обеспечивает более эффективное достижение глубокого гематологического противоопухолевого ответа (частичная ремиссия и выше), у пациентов с впервые диагностированной множественной миеломой, осложненной гиперпротеинемией или синдромом гипервязкости.

Разработана и внедрена в исследовательскую практику оригинальная «База данных персонафицированного учета клинических параметров и показателей выживаемости пациентов с впервые диагностированной множественной миеломой, осложненной гемодиализзависимой почечной недостаточностью» №2026621031 от 11.03.2026 г. Официальная регистрация базы данных в Федеральной службе по интеллектуальной собственности (Роспатент) подтверждает создание уникального массива данных, позволившего объективизировать оценку эффективности и безопасности современных алгоритмов комплексного лечения у данной тяжелой категории больных.

## Теоретическая и практическая значимость работы

Обоснована и доказана клиническая целесообразность применения методов экстракорпоральной гемокоррекции в дебюте заболевания у молодых пациентов (моложе 65 лет), кандидатов на проведение высокодозной химиотерапии с последующей аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток, несмотря на исходную тяжесть их функционального статуса по шкале ECOG, что создает необходимые условия для соблюдения тайминга и дозового режима применяемой противоопухолевой терапии.

Установлено, что применение бортезомибсодержащих схем индукционной противоопухолевой терапии у пациентов с впервые диагностированной множественной миеломой, осложненной гемодиализзависимой почечной недостаточностью, статистически значимо увеличивает частоту достижения гематологического противоопухолевого и почечного ответов.

Продемонстрировано, что выполнение высокодозной химиотерапии с последующей аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток – безопасный и эффективный метод терапии у пациентов с впервые диагностированной множественной миеломой, осложненной гемодиализзависимой почечной недостаточностью, улучшающий показатели как гематологического противоопухолевого, так и почечного ответов.

Доказана эффективность применения бортезомибсодержащих схем в комбинации с плазмаферезом как предпочтительной стратегии для достижения глубокого гематологического противоопухолевого ответа у пациентов с впервые диагностированной множественной миеломой, осложненной гиперпротеинемией или синдромом гипервязкости.

Выявлены прогностические факторы, влияющие на показатели выживаемости без прогрессирования и общей выживаемости у пациентов с впервые диагностированной множественной миеломой, нуждающихся в применении методов экстракорпоральной гемокоррекции: гемодиализа или плазмафереза.

## Методология и методы исследования

Диссертационная работа представляет собой открытое, ретроспективное, нерандомизированное, когортное, одноцентровое исследование, проведенное на базе ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России. Объектом анализа послужили клинические данные пациентов с впервые диагностированной множественной миеломой, проходивших лечение в период с 2000 по 2020 гг.

В рамках данного исследования были выделены две группы пациентов в зависимости от применяемого метода экстракорпоральной гемокоррекции: I группа – пациенты с впервые диагностированной множественной миеломой, осложненной гемодиализзависимой почечной недостаточностью (n=39), II группа – пациенты с впервые диагностированной множественной миеломой, осложненной гиперпротеинемией или синдромом гипервязкости (n=32), а также для проведения сравнительного анализа и объективной оценки эффективности и безопасности этапа высокодозной химиотерапии с последующей аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток у пациентов с гемодиализзависимой почечной недостаточностью и без почечной дисфункции в дебюте в исследование была включена контрольная группа пациентов с впервые диагностированной множественной миеломой с сохранной почечной функцией, у которых выполнен высокодозный этап (n=14).

Согласно дизайну исследования, пациентам проведено комплексное мультидисциплинарное клиничко-инструментально-лабораторное обследование, длительный сбор катamnестических данных. На основе полученных материалов сформирована база данных. Статистический анализ выполнялся с использованием современных методов описательной и аналитической статистики. Научные положения и выводы строго аргументированы и логически вытекают из результатов исследования.

## **Личный вклад автора**

Диссертантом был осуществлен полный цикл научно-исследовательской работы, включающий концептуальную разработку методологии исследования, всесторонний обзор и критический анализ современной научной литературы по изучаемой проблематике. В рамках клинической составляющей работы соискателем лично проводились диагностические мероприятия, забор и подготовка биологического материала для лабораторных исследований, реализация протоколов противоопухолевого лечения. Автором самостоятельно создана электронная база данных, выполнена их статистическая обработка с применением современных методов анализа. На основании полученных результатов диссертантом сформулированы выводы и предложены практические рекомендации. Основные положения работы представлены научному сообществу посредством публикаций в профильных изданиях и выступлений на научно-практических конференциях, внедрены в лечебный и учебный процессы.

## **Положения, выносимые на защиту**

1. Применение бортезомибсодержащих схем индукционной противоопухолевой терапии у пациентов с впервые диагностированной множественной миеломой, осложненной гемодиализзависимой почечной недостаточностью, статистически значимо увеличивает вероятность достижения гематологического противоопухолевого (частичная ремиссия и выше) и почечного (минимальный почечный ответ и выше) ответов.

Сочетанное применение плазмафереза и индукционных схем на основе бортезомиба обладает синергичным эффектом, обеспечивая более высокую частоту достижения гематологического противоопухолевого ответа (частичная ремиссия и выше) за счет одновременного удаления циркулирующего пула белков и элиминации клона опухолевых плазматических клеток.

2. Выполнение высокодозной химиотерапии с последующей аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток эффективно и безопасно у пациентов моложе 65 лет с впервые диагностированной множественной миеломой, осложненной гемодиализзависимой почечной недостаточностью, в том числе у пациентов с сохранением потребности в проведении сеансов гемодиализа на момент выполнения аутологичной трансплантации, способствует углублению гематологического противоопухолевого и почечного ответов, а также улучшает показатели выживаемости без прогрессирования и общей выживаемости.

3. Проведение короткого курса плазмафереза (медиана — 3 сеанса) у пациентов с впервые диагностированной множественной миеломой, осложненной гиперпротеинемией или синдромом гипервязкости, обеспечивает оперативное снижение уровня общего белка в сыворотке крови на  $25\% \pm 10\%$  и сокращение доли соматически тяжелых больных (ECOG 3–4) в 2,6 раза. Выявленная сильная корреляционная связь между темпом снижения общего белка и статусом по ECOG обосновывает применение метода как необходимого этапа подготовки к полнодозной противоопухолевой терапии.

4. У пациентов с впервые диагностированной множественной миеломой, осложненной гиперпротеинемией или синдромом гипервязкости, медиана выживаемости без прогрессирования составила 36 месяцев (95% ДИ, 15-56 месяцев), медиана общей выживаемости – 73 месяца (95% ДИ, 15-109 месяцев). Наличие костных плазмоцитом является независимым предиктором неблагоприятного прогноза, статистически значимо ухудшающим показатели выживаемости без прогрессирования и общей выживаемости у данной категории пациентов.

У пациентов с впервые диагностированной множественной миеломой, осложненной гемодиализзависимой почечной недостаточностью, медиана выживаемости без прогрессирования составила 15 месяцев (95% ДИ: 8–26 месяцев), медиана общей выживаемости – 29 месяцев (95% ДИ: 9–47 месяцев). Достижение гематологического противоопухолевого ответа (частичная ремиссия и

выше) – фактор благоприятного прогноза в отношении показателей выживаемости без прогрессирования и общей выживаемости у данной категории пациентов.

### **Соответствие диссертации паспорту научной специальности**

Научные положения диссертационной работы соответствуют направлению исследования пункта 10 «Оценка эффективности противоопухолевого лечения на основе анализа отдаленных результатов» Паспорта научной специальности 3.1.6. Онкология, лучевая терапия.

Работа соответствует направлению исследования пункта 8 «Трансплантация (пересадка) костного мозга и гемопоэтических стволовых клеток при наследственных и приобретенных заболеваниях системы крови и иммунной системы, а также в комплексном лечении онкологических заболеваний. Изучение показаний, методов предтрансплантационного лечения, этапов проведения трансплантации и ведения посттрансплантационного периода, эффективности и особенностей посттрансплантационного восстановления кроветворения, иммунодепрессии и иммуногенеза. Типирование и подбор гистосовместимых доноров, создание регистров (баз данных) потенциальных доноров костного мозга и гемопоэтических стволовых клеток. Исследования по разработке способов преодоления тканевой несовместимости, в том числе иммунологических осложнений, путем углубленного изучения вопросов трансплантационной иммунологии и патофизиологии, основной системы гистосовместимости человека и внедрение полученных данных в клиническую практику» Паспорта научной специальности 3.1.28. Гематология и переливание крови.

### **Степень достоверности и апробация результатов**

Достоверность полученных результатов, выводов и положений, выносимых на защиту, базируется на изучении репрезентативного объема статистических данных и строгом соблюдении запланированного дизайна исследования. Работа

была выполнена в соответствии с принципами доказательной медицины и научной этики. Статистическая обработка данных, полученных в ходе исследования, проводилась с использованием современных подходов и программного обеспечения. Обоснованность и достоверность выводов подтверждается всем массивом полученных в ходе работы данных, а их содержание соответствует целям и задачам исследования.

Основное содержание диссертационной работы и полученные в ходе исследования результаты были доложены и обсуждены на следующих научно-практических конференциях и форумах:

1. Научно-образовательная конференция «Онкогематология» (Москва, 3-4 ноября 2020 г.).

2. Научно-практическая конференция «Алгоритмы urgentных ситуаций в онкогематологии. Подходы и лечение» (Московская область, 10 сентября 2021 г.).

3. Научно-образовательная конференция «Множественная миелома» (Москва, 10 июня 2022 г.).

4. Круглый стол «Множественная миелома, вчера, сегодня, завтра» (Москва, 22 сентября 2023 г.).

5. Научно-практический семинар «STATUS QUO: Инновационная онкология – двери в будущее» (Москва, 23-24 апреля 2024 г.).

Апробация диссертации состоялась на совместном научном заседании кафедры онкологии и кафедры гематологии Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), а также отделения противоопухолевой лекарственной терапии и гематологии отдела гематологии и трансплантации костного мозга НИИ КО имени академика РАН и РАМН Н.Н. Трапезникова ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (протокол № 6 от 16 марта 2026 г.).

### **Публикации по теме диссертации**

По теме диссертации автором опубликовано 5 печатных научных работ, в том числе 2 научные статьи в журналах, включенных в Перечень рецензируемых научных изданий Сеченовского Университета / Перечень ВАК при Минобрнауки России, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, 2 статьи в изданиях, индексируемых в международных базах (Scopus), 1 свидетельство о государственной регистрации базы данных.

### **Структура и объем диссертации**

Диссертация изложена на 168 страницах машинописного текста и состоит из введения, 5 глав, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и условных обозначений, списка литературы, который включает 160 источник, в том числе 20 отечественных и 140 зарубежный, 2 приложений. Визуализация научных данных представлена 38 рисунками (из них 2 в приложениях) и 22 таблицами.

## ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

### 1.1 Эпидемиология множественной миеломы

Множественная миелома (ММ) – это злокачественная опухоль, характеризующаяся инфильтрацией костного мозга (КМ) зрелыми клональными плазматическими клетками (ПК) и приводящая к остеолитическому поражению костей, нарушению гемопоэза, появлению моноклонального иммуноглобулина в сыворотке/моче, почечной недостаточности (ПН) [6, 8]. Заболевание имеет значительные вариации в эпидемиологических характеристиках в зависимости от региона, расы, возраста и пола. ММ занимает второе место по распространенности среди всех гематологических злокачественных новообразований, составляя 1% от всех онкологических новообразований и 10–15% от всех гемобластозов [147]. На основании статистики, предоставленной Глобальной онкологической обсерваторией (GLOBOCAN) за 2020 год, во всем мире зарегистрировано приблизительно 176 тыс. новых случаев ММ. Это заболевание явилось непосредственной причиной летального исхода в 117 тыс. случаев [64].

Наиболее высокая заболеваемость ММ наблюдается в индустриальных районах Европы, Австралии, Северной Америки, реже встречается в странах Восточной Азии [158]. Согласно эпидемиологическим данным, ММ остается болезнью преимущественно пожилых людей с медианой верификации диагноза в диапазоне 65–70 лет. Группа пациентов моложе 65 лет охватывает около 37% всех случаев, в то время как доля лиц, не достигших 40 лет, составляет менее 2% от всей популяции больных [19, 96, 116, 125].

У мужчин ММ диагностируют несколько чаще, чем у женщин. Соотношение заболеваемости между мужчинами и женщинами составляет примерно 1,4:1, в Российской Федерации – 1:1,4 [8, 63]. Афроамериканцы имеют примерно в два раза более высокий риск развития данного заболевания по сравнению с европеоидами. Эти различия могут быть обусловлены как генетическими факторами, так и различиями в доступе к медицинской помощи [97].

Согласно данным, опубликованным в 2024 году, в Российской Федерации показатель заболеваемости ММ составил 3,67 случая на 100 тыс. населения. Наибольший уровень заболеваемости был зарегистрирован среди лиц в возрасте 75–79 лет, где она достигла уровня 15,59 случая на 100 тыс. человек [2].

В последние десятилетия, благодаря углубленному изучению биологии ММ и разработке инновационных противоопухолевых препаратов, значительно повысилась эффективность терапии пациентов с ММ. Это способствовало увеличению 5-летней общей выживаемости (ОВ) во всех возрастных категориях. Данный прогресс обусловлен не только внедрением новых фармакологических препаратов, но и совершенствованием диагностических методов, своевременным началом лечения и расширением доступности трансплантационных технологий [5, 20, 46].

## **1.2 Почечная недостаточность у пациентов с множественной миеломой**

### **1.2.1 Критерии диагностики острого почечного повреждения**

ПН представляет собой одно из наиболее часто встречающихся осложнений симптоматической ММ, которое диагностируют у 20–50% пациентов на этапе первичной диагностики, при этом у 2–4% пациентов уже в дебюте заболевания диагностируется гемодиализзависимая почечная недостаточность (ГДЗПН). В случае рецидива ММ, ПН выявляют примерно у четверти больных, не имевших ее в дебюте [1, 81, 102].

Поражение почек является одним из диагностических критериев симптомокомплекса CRAB, в который также входят гиперкальциемия, анемия и остеодеструкция. Наличие любого из этих признаков служит показанием для начала противоопухолевого лечения ММ. В 2003 году Международная рабочая группа по изучению ММ (International Myeloma Working Group, IMWG) впервые установила критерии почечного поражения для данного заболевания, определив их как уровень креатинина, превышающий 173 мкмоль/л (>2 мг/дл), что соответствует

увеличению на 40% от верхней границы нормы. Однако фиксированное значение креатинина оказалось неудобным для оценки степени ПН, так как у пациентов с одинаковым уровнем креатинина и весом, но разного пола и возраста, расчетная скорость клубочковой фильтрации (рСКФ) будет различной. Поэтому были разработаны новые критерии, которые применяются в настоящее время. Согласно рекомендациям IMWG 2014 года, почечное повреждение при ММ диагностируется при увеличении уровня креатинина выше 177 мкмоль/л или снижении СКФ до значений менее 40 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>. Для расчета СКФ рекомендуется использовать формулы СКД-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration; Рабочая группа по исследованию эпидемиологии хронической болезни почек) или MDRD (Modification of Diet in Renal Disease; Группа по изучению модификации диеты при заболеваниях почек) [29, 102].

В 2016 году опубликованы клинические рекомендации по диагностике и лечению почечного повреждения, вызванного ММ. В соответствии с этими рекомендациями, для определения стадии острого почечного повреждения (ОПП) при ММ используются классификация RIFLE (Risk, Injury, Failure, Loss, and End-stage kidney disease; Система стратификации тяжести острого повреждения почек) (Таблица 1) или AKIN (Acute Kidney Injury Network; Группа по изучению острого почечного повреждения) [81] (Таблица 2).

Таблица 1 – Классификация RIFLE [136]

| Стадия                    | Критерии СКФ   | Критерии мочеотделения   |
|---------------------------|--|--|
| Risk (Риск)               | увеличение сывороточного креатинина на 150% от исходного или снижение СКФ >25% | <0,5 мл/кг/ч в течение >6 часов  |
| Injury (Повреждение)      | увеличение сывороточного креатинина на 220% от исходного или снижение СКФ >50% | <0,5 мл/кг/ч в течение >12 часов   |
| Failure (Недостаточность) | увеличение сывороточного креатинина на 300% от исходного или снижение СКФ >75% | <0,3 мл/кг/ч за 24-часовой интервал или развитие анурии в течение 12 часов |

## Продолжение Таблицы 1

|  |  |
|--|--|
| Loss (Утрата функции)  | потеря почечной функции более 4 недель |
| ESRD (Терминальная ПН)   | терминальная стадия ПН более 3 месяцев |
| Примечание: RIFLE (Risk, Injury, Failure, Loss and End-Stage Kidney Disease (ESRD)) – риск, повреждение, недостаточность, потеря функции, терминальная стадия почечной недостаточности; ПН – почечная недостаточность; СКФ – скорость клубочковой фильтрации |  |

В соответствии с классификацией RIFLE, стадия утраты функции почек (Loss), характеризующаяся нарушением почечной функции, которое сохраняется более 4 недель, а также терминальная стадия ПН (ESRD – End Stage Renal Disease), при которой восстановление функции почек отсутствует в течение более 3 месяцев, являются показаниями для проведения заместительной почечной терапии (ЗПТ). Аналогично, проведение ЗПТ необходимо при установлении III стадии согласно классификации AKIN. Таким образом, ОПП правомочно диагностировать в течение первых 3 месяцев после появления начальных признаков острой дисфункции почек [21, 24, 90].

Таблица 2 – Классификация AKIN [136]

| Стадии   | Критерии СКФ  | Критерии мочеотделения   |
|--|---|--|
| I  | увеличение сывороточного креатинина на $\geq 26,5$ мкмоль/л ( $\geq 0,3$ мг/дл) или увеличение сывороточного креатина $\geq 150\%$ до $200\%$ (в 1,5–2 раза) от базового  | $<0,5$ мл/кг/ч в течение $>6$ часов  |
| II   | увеличение уровня креатинина сыворотки крови более $200\%$ , но менее $300\%$ (более чем в 2, но не более чем в 3 раза) от базового   | $<0,5$ мл/кг/ч в течение $>12$ часов   |
| III  | увеличение показателя уровня креатинина в сыворотке крови более чем на $300\%$ (более чем в 3 раза) от базового или $\geq 353$ , 6 мкмоль/л ( $\geq 4$ мг/дл) с резким увеличением $\geq 44$ мкмоль/л ( $\geq 0,5$ мг/дл) | $<0,3$ мл/кг/ч за 24-часовой интервал или развитие анурии в течение 12 часов |
| Примечание: СКФ – скорость клубочковой фильтрации, рассчитанная по формуле СКД-ЕPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration) |   |  |

### 1.2.2 Моноклональная гаммапатия ренального значения

В 2012 году Международная группа по изучению поражения почек и моноклональной гаммапатии (International Kidney and Monoclonal Gammopathy Research Group, IKMGR) представила модель моноклональной гаммапатии ренального значения (МГРЗ). Данное состояние характеризуется патологической пролиферацией клона В-клеток или ПК, продуцирующих нефротоксичный моноклональный иммуноглобулин, вызывающий специфическое повреждение почек, которое не соответствует гематологическим критериям для начала противоопухолевой терапии. В 2019 году понятие МГРЗ было расширено. В группу МГРЗ были включены следующие нозологии, при которых клон продуцирует нефротоксичный иммуноглобулин, но отсутствуют онкогематологические показания для начала специфической терапии: тлеющая ММ, тлеющая макроглобулинемия Вальденстрема, хронический лимфоцитарный лейкоз (ХЛЛ) и индолентные лимфомы (лимфома из клеток маргинальной зоны, мантийноклеточная лимфома, MALT-лимфома) [7, 107, 148].

С учетом значимости междисциплинарного подхода и существующих ограничений в терапии таких пациентов, в 2019 году ведущие российские гематологи и нефрологи выпустили консенсусный документ «Моноклональная гаммапатия ренального значения: консенсус гематологов и нефрологов России по введению нозологии, диагностике и обоснованности клон-ориентированной терапии» [7].

Важно различать моноклональную гаммапатию неопределенного значения (МГНЗ) и МГРЗ. Чаще всего МГНЗ имеет благоприятное течение с частотой трансформации в симптоматическую ММ в пределах 1% ежегодно, при этом секретируемый парапротеин не обладает нефротоксичностью [72]. МГРЗ также характеризуется формированием патологического клона, который ниже уровня, соответствующего критериям постановки диагноза ММ или лимфопролиферативного заболевания, требующего проведения противоопухолевой терапии. Однако, М-протеин, секретируемый при МГРЗ,

является нефротоксичным и приводит к клинически значимому повреждению почек. Прогрессирование ПН, вплоть до развития терминальной стадии, служит определяющим критерием для старта специфической противоопухолевой терапии, направленной на устранение патологического клона, несмотря на отсутствие онкогематологических показаний для инициации лечения [101].

Выраженность клинических проявлений, обусловленных секрецией парапротеина, не всегда коррелирует с объемом опухолевой массы и может наблюдаться даже при низкой опухолевой нагрузке и незначительной концентрации парапротеина в периферической крови. В 2006 году G. Merlini и M.J. Stone предложили концепцию «небольшого, но опасного клона», которая предполагает, что клиническая картина определяется поражением органов-мишеней вследствие патологических эффектов парапротеина, а не прогрессией самой опухоли [105].

При МГРЗ патологический М-протеин может депонироваться в различных структурах нефрона, включая клубочки, канальцы, интерстиций и сосуды, что обуславливает клинические проявления заболевания. Ключевым этапом диагностики данного состояния является морфологическое исследование биоптата почки. Эффективная терапия МГРЗ требует междисциплинарного подхода с участием как гематологов, так и нефрологов.

Терапевтические стратегии должны быть ориентированы на максимальную эрадикацию патологического клона ПК с применением схем противоопухолевой терапии, стандартно используемых в лечении ММ, ХЛЛ и макроглобулинемии Вальденстрема. При наличии клинических показаний в программу лечения следует включать методы ЗПТ, а также рассматривать возможность проведения высокодозной химиотерапии (ВДХТ) с последующей аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток (ауто-ТГСК) для консолидации достигнутого эффекта, а также трансплантации почки. Основной целью лечения является снижение продукции парапротеина, уменьшение отложения патологического белка в органах и тканях, предотвращение

дальнейшего прогрессирования их дисфункции и предупреждение трансформации клона в злокачественную форму [7].

### **1.2.3 Причины развития почечной недостаточности, связанные с секрецией парапротеина**

При анализе этиологических факторов ренальной дисфункции, ассоциированной с парапротеинемией, установлено следующее распределение патоморфологических вариантов. Доминирующее положение занимает миеломная каст-нефропатия (МКН; также известная как цилиндр-нефропатия или миеломная почка), на долю которой приходится от 40 до 63% случаев. Существенно реже (в 15–35% наблюдений) выявляется AL-амилоидоз. Распространенность болезни отложения легких цепей (Light Chain Deposition Disease, LCDD) варьирует в пределах 20–25%. Сочетанное поражение почек наблюдается в 15% случаев [15].

Ключевой патогенетический механизм повреждения почек при ММ связан с воздействием моноклональных СЛЦ на структуры нефрона. Секреция любого типа СЛЦ наблюдается у 16% пациентов с ММ [134]. Однако примечательно, что не у всех пациентов с высоким уровнем СЛЦ в сыворотке крови развивается ПН [120]. Некоторые исследователи объясняют это различиями в физико-химических свойствах секретируемых СЛЦ и различиями в аминокислотной последовательности их вариабельных доменов [142].

Согласно критериям IMWG, только ПН, вызванная МКН, расценивается как событие, определяющее миелому (myeloma-defining events, MDE), и является одним из показаний для инициации противоопухолевой терапии [82].

### **1.2.4 Патогенез миеломной каст-нефропатии**

В физиологических условиях ПК синтезируют легкие цепи иммуноглобулинов в количестве, превышающем синтез тяжелых цепей примерно на 40%. Принято считать, что избыток СЛЦ способствует точной сборке

иммуноглобулинов. В результате ежедневно в кровоток выделяется около 500 мг поликлональных СЛЦ, из которых только 15% остаются во внутрисосудистом пространстве. У человека различают два типа легких цепей –  $\kappa$  и  $\lambda$ . Гены легкой цепи  $\kappa$  расположены на 2-й хромосоме, гены легкой цепи  $\lambda$  – на 22-й. СЛЦ циркулируют преимущественно в виде мономеров с молекулярной массой 22 кДа, но могут образовывать димеры массой 45 кДа, что более характерно для СЛЦ типа  $\lambda$  [155]. СЛЦ проходят фильтрацию через гломерулярный аппарат и базальную мембрану, после чего поступают в просвет проксимальных канальцев. В этом сегменте нефрона происходит их интенсивный захват апикальной мембраной канальцевых эпителиоцитов посредством рецептор-опосредованного эндоцитоза, ключевую роль в котором играет комплекс, состоящий из рецепторов кубилина и мегалина. После интернализации в клетку СЛЦ подвергаются лизосомальной деградации до аминокислот.

При ММ превышение концентрации СЛЦ в просвете канальцев нефрона приводит к тому, что реабсорбционная и катаболическая способность клеток проксимальных канальцев оказывается недостаточной. В результате СЛЦ достигают дистальных отделов нефрона, где через гипервариабельную область CDR3 взаимодействуют со специфическим сайтом связывания белка Тамма-Хорсфолла (Tamm-Horsfall protein, ТНР; также известного как уромодулин) – гликопротеина, синтезируемого клетками толстой восходящей части петли Генле, который обладает высоким сродством к СЛЦ. В результате данного взаимодействия формируются цилиндры, которые препятствуют клубочковому кровотоку, способствуя атрофии проксимальных канальцев и развитию тубулоинтерстициального фиброза [117, 159].

Одновременно массивная реабсорбция СЛЦ в проксимальных канальцах индуцирует их апоптоз и деградацию ДНК, что приводит к критическим морфологическим изменениям, таким как эпителиально-мезенхимальный переход или некроз [110].

СЛЦ оказывают прямое токсическое воздействие на клетки проксимальных канальцев путем инициации синтеза перекиси водорода и стимуляции выработки

провоспалительных цитокинов, таких как IL-6, IL-8, TNF $\alpha$ , и активации путей NF- $\kappa$ B, MAPK, STAT, что, в свою очередь, вызывает окислительный стресс, апоптоз и фиброз, усугубляющие повреждение клеток канальцев почки [126].

В результате специфическое поражение при МКН характеризуется хронической тубулоинтерстициальной нефропатией с выраженной атрофией канальцев, формированием внутриканальцевых цилиндров и обширным интерстициальным фиброзом. В конечном счете фиброз почек является основным механизмом нарушения почечной функции при ММ [129].

### **1.2.5 Биопсия почки**

Учитывая важность определения этиологии ПН, выполнение биопсии почки играет ключевую роль в диагностике и выборе терапевтической стратегии у пациентов с ММ, осложненной ПН. Наиболее частой причиной ПН при ММ является МКН [74]. Однако необходимо учитывать, что МКН не является единственным фактором, приводящим к почечному повреждению при ММ. Группа исследователей под руководством S. Nasr провели ретроспективный анализ 190 биопсий почек у пациентов с ММ, проходивших лечение в клинике Мейо (США) в период с 1997 по 2011 годы. У 73% пациентов было выявлено поражение почек, связанное с секрецией патологического парапротеина. Среди них у 33% диагностирована МКН, у 22% – болезнь отложения моноклонального иммуноглобулина (Monoclonal immunoglobulin deposition disease, MIDD) и у 22% – AL-амилоидоз. В 25% случаев у пациентов с ММ и ПН причина почечного поражения не была связана с секрецией патологического парапротеина и включала такие состояния, как артерионефросклероз при артериальной гипертензии, диабетический гломерулосклероз вследствие сахарного диабета, острый тубулярный некроз в результате приема НПВС, бисфосфонатов, гиперкальциемии, дегидратации или введения контрастных веществ, а также постинфекционный гломерулонефрит [40].

В соответствии с рекомендациями IMWG 2016 года, всем больным ММ на этапе обследования должны быть проведены исследования сывороточного креатинина, уровня  $\text{Ca}^{2+}$ ,  $\text{K}^+$ ,  $\text{Na}^+$ , СЛЦ в сыворотке крови и электрофорез образца суточной мочи, рассчитана СКФ. При детекции селективной протеинурии, обусловленной СЛЦ (на фоне ограниченной альбуминурии), и уровне СЛЦ в сыворотке крови  $>500$  мг/л необходимость в проведении нефробиопсии обычно отсутствует, поскольку в данной клинической ситуации МКН рассматривается как наиболее вероятный этиологический фактор ПН. При уровне СЛЦ  $<500$  мг/л и наличии альбуминурии или неселективной протеинурии необходимо проведение дифференциальной диагностики для исключения AL-амилоидоза, MIDD и других состояний, вызывающих ПН, а также рассмотрение вопроса о возможности биопсии почки. При подозрении на AL-амилоидоз примерно в 70% случаев выполнение биопсии подкожно-жировой клетчатки (ПЖК) позволяет верифицировать диагноз. Если биопсия ПЖК негативна, показано выполнение биопсии почки [59, 80, 100].

К противопоказаниям для выполнения биопсии почки относят повышенный риск развития кровотечения, нарушения системы гемостаза, тромбоцитопению, инфекционный процесс, наличие единственной почки. Наиболее частым осложнением этой процедуры является кровотечение. В 2010 году были опубликованы результаты исследования, посвященного развитию серьезных геморрагических осложнений у пациентов с моноклональными гаммапатиями после биопсии почки. В исследование включены данные по 1993 биопсиям почки (как нативных, так и трансплантированных) из 4 крупных госпиталей Англии с 1993 по 2008 годы. Серьезные геморрагические осложнения были зарегистрированы у 74 (3,7%) пациентов. В исследуемой популяции не было статистически достоверной разницы в частоте развития серьезных геморрагических осложнений после биопсии почки в общей популяции (3,9%) по сравнению с группой пациентов с моноклональными гаммапатиями (4,1%) ( $p=0,88$ ) [150].

### **1.2.6 Морфологические признаки миеломной каст-нефропатии**

Диагноз МКН устанавливается на основе обнаружения канальцевых цилиндров в дистальной части нефрона, состоящих из СЛЦ. СЛЦ, образующие цилиндры, должны быть того же типа, что и СЛЦ, детектируемые при исследовании сыворотки крови и мочи. При иммунофлуоресцентном исследовании наблюдается рестрикция по одной из легких цепей. На срезах, окрашенных гематоксилином и эозином, цилиндры имеют эозинофильную окраску, слабо PAS-позитивны и выглядят «хрупкими» из-за своей слоистой структуры, что часто приводит к их фрагментации. Цилиндры нередко приводят к разрыву канальцев, способствуя формированию интерстициального нефрита. Часто встречается некроз канальцев, особенно вокруг канальцев, которые заполнены разрушенными цилиндрами. Если фрагменты цилиндров оказываются вне канальцев, вокруг них может развиваться реактивное «гранулематозное» воспаление с участием мононуклеарных клеток, макрофагов и иногда эозинофилов. Степень поражения цилиндрами не всегда соответствует уровню интерстициального фиброза и атрофии канальцев. Несмотря на роль цилиндров в патогенезе тубулоинтерстициального поражения, функция почек больше коррелирует с интерстициальным фиброзом и канальцевой атрофией, чем с формированием цилиндров [14, 95].

### **1.2.7 Гемодиализ, общая характеристика, показания для применения при множественной миеломе**

ГД – это метод экстракорпоральной гемокоррекции (МЭГ), применяемый для пациентов с острой или хронической ПН, основанный на переносе веществ из крови в диализирующую жидкость через полупроницаемую мембрану [16, 89]. Несмотря на широкое использование перитонеального диализа и трансплантации почек, ГД остается наиболее распространенным методом лечения пациентов с терминальной стадией ПН. Хотя этот метод сопряжен с серьезными

ограничениями, такими как ухудшение качества жизни пациентов, недостаточная эффективность в удалении среднемолекулярных и крупномолекулярных токсинов, высокая частота инфекционных и сердечно-сосудистых осложнений, а также высокая смертность и значительные финансовые затраты, стандартный ГД по-прежнему является незаменимым способом поддержания жизни для пациентов с терминальной ПН, ожидающих трансплантацию почки или при невозможности проведения этой процедуры [79]. Согласно данным 2017 года, в Европе и по всему миру насчитывалось около 350 000 и 3 миллионов пациентов на ГД соответственно. По прогнозам к 2030 году это число может возрасти до 5,4 миллиона по всему миру, не учитывая значительное количество пациентов, которые не имеют доступа к ГД из-за финансовых ограничений [61].

ГД, как правило, инициируют у пациентов с хронической болезнью почек (ХБП) 5 стадии с рСКФ менее 15 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> и симптомами уремии (тошнота, рвота, потеря веса, болевой синдром, ацидоз, гиперкалиемия). Основные функции ГД включают удаление уремических токсинов из крови, в частности малых и средних молекул, посредством диффузии, поддержание электролитного баланса и восстановление водного баланса путем ультрафильтрации [146]. Ключевые компоненты системы ГД включают экстракорпоральный контур для крови, диализатор, аппарат для диализа и систему очистки воды. Цель системы ГД заключается в безопасной транспортировке крови от пациента к диализатору для эффективного удаления уремических токсинов и избыточной жидкости с последующим возвратом очищенной крови обратно пациенту [68].

ГД представляет собой критически важную терапевтическую процедуру для пациентов с почечной дисфункцией, однако проведение сеансов ГД ассоциируется с рядом потенциальных осложнений, которые могут значительно повлиять на качество жизни и прогноз пациента. У пациентов, получающих ГД, могут развиваться острые осложнения, такие как аритмии, интрадиализная гипотензия или гипертензия, синдром диализного дисбаланса, воздушная эмболия, кровотечения, аллергические реакции, гемолиз. В отличие от этих более редких осложнений, такие симптомы, как мышечные судороги, тошнота, рвота, головная

боль, довольно часто сопровождают данную процедуру. К отдаленным осложнениям ГД относят анемию, нарушение минерального обмена, развитие амилоидоза, связанного с диализом, инфекции, проблемы со стороны психоэмоциональной сферы, нарушение питания [69, 111]. Эффективное управление этими осложнениями требует междисциплинарного подхода, включающего регулярный мониторинг состояния пациента, индивидуальную настройку параметров ГД, корректировку терапевтических стратегий и поддержку со стороны специалистов в области нефрологии, кардиологии, диетологии и психологии.

Одновременное проведение противоопухолевой терапии и ЗПТ имеет решающее значение в снижении продукции моноклональных СЛЦ злокачественными ПК. ГД с высокопроницаемыми мембранами (high cut-off) более эффективен в удалении СЛЦ, так как позволяет удалять молекулы до 65000 дальтон. Комбинация ГД с высокопроницаемыми мембранами (high cut-off) с современными антимиеломными противоопухолевыми препаратами привела к более чем двукратному увеличению частоты независимости от ГД по сравнению с применением плазмафереза [37, 74, 152]. Два рандомизированных контролируемых исследования сравнивали эффективность применения ГД с высокопроницаемыми мембранами (high cut-off) со стандартным высокопоточным ГД у пациентов с ММ, получавших схемы на основе бортезомиба. Оба исследования, MYRE и EuLITE, не выявили значительного улучшения в частоте независимости от ГД через 3 месяца после начала лечения с использованием ГД с высокопроницаемыми мембранами. Однако в исследовании MYRE наблюдались положительные результаты через 6 и 12 месяцев от старта исследования у пациентов с анурической ПН [49, 70]. Формирование необратимой терминальной ПН сопряжено с переходом на длительный программный ГД, что выступает предиктором неблагоприятного течения основного заболевания. Вопрос установления оптимального временного интервала для инициации ЗПТ у пациентов с ММ и ПН остается открытым. В исследовании MYRE пациентам начинали сеансы ГД после периода до 15 дней, включавшего симптоматическое лечение и высокие дозы глюкокортикостероидов.

В исследовании EuLITE ГД начинали сразу после включения в исследование [49, 70]. ГД следует инициировать у всех пациентов с показаниями к лечению ОПП из-за тяжелой перегрузки объемом и электролитных расстройств, независимо от диагноза ММ. Своевременная диагностика и начало лечения крайне важны, так как задержка может привести к необратимому почечному повреждению [102].

### 1.2.8 Противоопухолевая терапия

В настоящее время ММ считается неизлечимым заболеванием с неизбежным рецидивированием [113]. Длительное время базовыми препаратами для терапии оставались мелфалан и преднизолон. Современные достижения в лечении пациентов с ММ связаны с внедрением ВДХТ на основе мелфалана с последующей ауто-ТГСК, а также с использованием инновационных лекарственных средств, обладающих биологически направленным противоопухолевым действием. Применение этих подходов как на этапе первичной терапии, так и при лечении рецидивов заболевания существенно улучшило показатели ВБП и ОВ у данной категории пациентов [106].

Анализ результатов, представленных специалистами клиники Мейо (США), демонстрирует положительную динамику выживаемости пациентов. Так, если в группе больных с верифицированным в 2001–2005 гг. диагнозом ВД ММ медиана ОВ составляла 4,6 года, то в последующий пятилетний период (2006–2010 гг.) данный показатель достиг 6,1 года. Именно в этот временной интервал в программу терапии ММ вошли схемы на основе талидомида, бортезомиба и леналидомида, что, по мнению авторов, привело к увеличению ОВ [41]. На сегодняшний день у пациентов с ВД ММ моложе 65–70 лет без тяжелой сопутствующей патологии стандартом терапии является проведение индукционной противоопухолевой терапии, выполнение ВДХТ на основе мелфалана с последующей ауто-ТГСК и поддерживающая терапия леналидомидом или бортезомибом [6, 108].

Наличие фактора ПН неблагоприятно влияет на прогноз ММ и ассоциировано с ранней летальностью [144, 149]. У пациентов с ММ, осложненной ГДЗПН,

относительный риск смерти в 2,5 раза выше, что связано с более высокой опухолевой нагрузкой, более низкими переносимыми дозами противоопухолевой терапии и более высокой смертностью, связанной с лечением [77, 127]. ПН, вызванная гиперпродукцией СЛЦ, у пациентов с ММ потенциально обратима, поэтому своевременная диагностика и ранняя инициация комплексной терапии ПН являются ключевыми факторами успешного лечения пациентов с ММ, осложненной ПН. Необходимо незамедлительно начать симптоматическое лечение, противоопухолевую терапию, а также рассмотреть возможность экстракорпоральной элиминации нефротоксичных СЛЦ [81]. Эффективное снижение опухолевой нагрузки и предотвращение секреции новых СЛЦ являются основополагающими принципами для достижения гематологического (ГемО) и почечного (ПочО) ответов и длительного контроля над заболеванием. Основная цель терапии при ГДЗПН – это достижение независимости от ГД, восстановление почечной функции, профилактика дальнейшего поражения почек при максимально возможном сохранении функционального статуса и качества жизни пациента. Достижение ПочО и прекращение программного ГД коррелирует с улучшением показателей ОВ, а также оказывает влияние на выбор схем противоопухолевой терапии с возможностью применения эффективных препаратов без коррекции дозового режима с учетом текущих показателей СКФ [76].

В качестве независимого фактора, определяющего потенциал восстановления почечной функции, рассматривается снижение уровня вовлеченных СЛЦ до значений менее 500 мг/л уже после первого курса противоопухолевой терапии [49].

Необратимость ПН у пациентов с ММ ассоциирована с ухудшением показателей выживаемости. Согласно данным анализа 13 национальных регистров, медиана ОВ пациентов с ММ, осложненной ГДЗПН, составляет менее одного года [15, 77].

Подходы к терапии пациентов с ММ и ПН претерпевают значительные изменения. Улучшение диагностических методов, внедрение инновационных противоопухолевых агентов и совершенствование технологий ГД открывают перед клиницистами новые возможности терапии этой сложной когорты пациентов. На

современном этапе в клиническую практику были внедрены несколько инновационных препаратов для лечения ММ, которые назначаются без необходимости редукции дозового режима у пациентов с ПН. К таким препаратам относятся бортезомиб, талидомид, а также моноклональные анти-CD38 антитела, такие как даратумумаб и изатуксимаб [49].

В соответствии с выводами, полученными в ходе эпидемиологических исследований, частота встречаемости ММ, осложненной ПН, не изменилась с годами, но и частота достижения ГемО, и показатели ОВ для пациентов с тяжелой ПН значительно улучшились благодаря внедрению новых препаратов. Однако, несмотря на появление новых противоопухолевых агентов, показатели ОВ у пациентов с ММ и ПН остаются ниже по сравнению с пациентами без ПН на момент установления диагноза [29, 144]. Для лечения пациентов с ГДЗПН важно выбирать препараты, которые не требуют модификации дозировки в зависимости от СКФ. В этих случаях препаратами выбора являются высокие дозы дексаметазона и ингибитор протеасом бортезомиб [13, 94]. Высокие дозы дексаметазона играют ключевую роль в лечении МКН благодаря своим выраженным цитотоксическим, противовоспалительным и катаболическим эффектам [81, 131].

### ***Ингибиторы протеасом***

Бортезомиб – первый представитель класса селективных и обратимых ингибиторов 26S протеасомы – многофункционального белкового комплекса, ответственного за убиквитин-протеасомный путь деградации внутриклеточных белков. Путем ингибирования этого белкового комплекса препарат модулирует жизненно важные клеточные функции: сдерживает пролиферацию, влияет на транскрипционные факторы и активирует механизмы запрограммированной гибели клеток (апоптоз). Данное соединение демонстрирует мощную противоопухолевую и антипролиферативную активность. Основой его терапевтического действия является подавление активности NF- $\kappa$ B – ключевого регулятора механизмов клеточного роста, апоптоза и ангиогенеза [138]. Бортезомиб признан золотым стандартом терапии больных ММ, осложненной ПН, из-за его благоприятного воздействия на почечную функцию и метаболизма

преимущественно печеночными ферментами. Применение схем на основе бортезомиба обеспечивает быстрое достижение как ГемО, так и ПочО с возможным восстановлением почечной функции и достижением независимости от ГД [102, 133, 151]. Результаты рандомизированных контролируемых исследований подтвердили, что при лечении пациентов с ММ, осложненной ПН, подкожный путь введения бортезомиба не уступает по эффективности внутривенным инъекциям. Тем не менее в случае тяжелой ПН внутривенное введение препарата в сочетании с гидратацией может рассматриваться как более предпочтительный метод, учитывая возможность достижения ускоренного терапевтического эффекта [102].

В ходе КИ III фазы APeX была подтверждена возможность безопасного и эффективного назначения бортезомиба у пациентов с ПН. Дизайн исследования предполагал анализ подгруппы пациентов (n=330) с РР ММ, где участники, получавшие монотерапию бортезомибом, были разделены на четыре группы. Критерием стратификации выступал исходный показатель клиренса креатинина (КК). Разделение проводилось согласно следующим интервалам: <30, 30–50, 51–80 и >80 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>. Анализ показал, что частота и время достижения ГемО, а также профиль безопасности оставались сопоставимыми между всеми группами, независимо от степени ПН, включая пациентов с КК <30 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> [50].

Высокий терапевтический потенциал схем противоопухолевой терапии, включающих бортезомиб, был подтвержден в ходе метаанализа 11 ретроспективных когортных исследований, посвященных терапии ММ, осложненной ПН. Улучшение почечной функции и достижение ПочО регистрировались в 60,5% наблюдений, при этом частота достижения полного ПочО составила 54,5%. Авторы подчеркивают, что индукционная противоопухолевая терапия на основе бортезомиба статистически значимо коррелировала с повышением показателей как ГемО, так и ПочО в данной группе больных [160].

Карфилзомиб – необратимый ингибитор протеасом второго поколения. Хотя карфилзомиб не метаболизируется почками, неактивные метаболиты могут быть обнаружены в моче. В рамках исследования РХ-171-005 была проведена оценка

безопасности применения карфилзомиба у пациентов с РР ММ, имеющих различные степени нарушения функции почек – от ГДЗПН до сохранной почечной функции. Установлено, что карфилзомиб преимущественно элиминируется внепочечными механизмами, а его фармакокинетические параметры у пациентов с почечной дисфункцией, включая ГДЗПН, сопоставимы с таковыми у пациентов с нормальной функцией почек [38]. Однако потенциальная кардиальная и почечная токсичность, включая развитие тромботической микроангиопатии карфилзомиба, исключает его использование в качестве стандарта терапии при МКН [39].

Иксазомиб является первым пероральным ингибитором протеасом, одобренным Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (Food and Drug Administration, FDA) на основании результатов исследования III фазы TOURMALINE-MM1, для применения в комбинации с леналидомидом и дексаметазоном у пациентов, получивших ранее как минимум одну линию терапии [114]. Данные исследования по безопасности иксазомиба свидетельствуют об отсутствии изменений фармакокинетики у пациентов с легкой или умеренной ПН. Для пациентов с СКФ  $<30$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> или терминальной стадией ПН рекомендуемая начальная доза составляет 3 мг. Иксазомиб может назначаться независимо от времени проведения ГД. Однако опыт применения иксазомиба у пациентов с ГДЗПН остается ограниченным, поэтому препарат следует назначать с осторожностью до публикации дополнительных данных [23].

### ***Иммуномодуляторы***

Талидомида не выводится через почки, что исключает необходимость коррекции его дозировки при ПН. У 55–70% пациентов с ММ, осложненной ПН, отмечается значительное улучшение почечной функции при назначении талидомида и высоких доз дексаметазона. При применении талидомида возрастает риск развития необратимой периферической нейропатии при применении более 3 месяцев, также у пациентов с ГДЗПН описаны случаи развития гиперкалиемии [102]. Следует отметить, что талидомида в настоящий момент не имеет официальной регистрации на территории Российской Федерации.

У пациентов с ОПН, выявленной на момент диагностики ММ, обычно воздерживаются от включения леналидомида в индукционные схемы лечения. Терапевтическим стандартом в данной клинической ситуации выступают триплеты VCD (бортезомиб, циклофосфамид, дексаметазон) или VTD (бортезомиб, талидомид, дексаметазон). При разрешении ПН рекомендован переход на схему VRD (бортезомиб, леналидомид, дексаметазон), что обусловлено более высокой эффективностью триплетов с леналидомидом в достижении глубоких ГемО [29]. Клиренс леналидомида зависит от почечной функции, рекомендуется снижение дозы в зависимости от СКФ и потребности в проведении сеансов ГД [6, 128].

В проспективном исследовании II фазы, включавшем 35 пациентов с ОПН, вызванной МКН, оценивалась терапевтическая эффективность дуплета леналидомида и дексаметазона. Общий ПочО был зарегистрирован у 45,7% участников. Особого внимания заслуживает тот факт, что среди 13 пациентов, исходно нуждавшихся в экстракорпоральной гемокоррекции, у 38% (n=5) достигнуто восстановление фильтрационной функции почек, что позволило успешно прекратить программный ГД [98]. С целью предотвращения тромбообразования при применении леналидомида в сочетании с высокими дозами дексаметазона рекомендуется проведение профилактических мероприятий против развития венозных тромбоэмболических осложнений (ВТЭО). Назначение леналидомида пациентам с ММ, осложненной ПН, требует регулярного контроля гематологических параметров, так как терапия часто сопровождается возникновением нейтропении и тромбоцитопении [42].

Помалидомид перед экскрецией метаболизируется в печени, только 2% исходного препарата выводится с мочой, что приводит лишь к незначительному увеличению его периода полувыведения даже при тяжелой ПН. Препарат не требует коррекции дозы в зависимости от СКФ и применяется после сеанса ГД. У пациентов с ГДЗПН чаще развивается лейкопения и тромбоцитопения на фоне приема помалидомида. В исследовании II фазы ММ-013 проспективно оценивалась комбинация помалидомида и низких доз дексаметазона у 81 пациента с РР ММ с СКФ от 45 до 30 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>, СКФ <30 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> или с потребностью в

проведении сеансов ГД. У всех пациентов наблюдались значительные показатели контроля над заболеванием и приемлемый профиль безопасности. Однако у пациентов с тяжелой ПН показатели ОВ оказались ниже [119].

### *Моноклональные антитела*

Внедрение терапевтических схем с использованием моноклональных антител существенно повысило эффективность терапии ММ. В рамках клинического исследования II фазы DARE проводилась оценка терапевтического потенциала сочетанного применения анти-CD38 моноклонального антитела даратумумаба и дексаметазона у пациентов с РР ММ, сопровождающейся снижением СКФ  $<30$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> или проходивших сеансы ГД. Частота общего ГемО в группе пациентов, не нуждающихся в ГД, составила 47,4%, при этом у 13 (34,2%) и 5 (13,2%) пациентов были достигнуты ОХЧР и ЧР соответственно. Частота достижения общего ГемО у пациентов группы ГД составила 47,1%, у 5 (29,4%) пациентов зафиксирована ОХЧР, у 3 (17,6%) – ЧР. Общего ПочО достигли 5,9% пациентов из группы ГД и 28,6% пациентов с СКФ  $<30$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>. Медиана ОВ у пациентов на ГД и без него составила 12,5 месяца и 24,5 месяца соответственно [124].

На сегодняшний день научному сообществу представлены клинические данные многоцентровых рандомизированных исследований III фазы (MAIA, CASSIOPEIA и ALCYONE), направленных на изучение эффективности применения даратумумаба в трех- и четырехкомпонентных терапевтических комбинациях у пациентов с ВД ММ [36, 44, 73]. Однако стоит отметить, что в данных исследованиях не участвовали пациенты с СКФ  $<30$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>. Таким образом, информация об использовании комбинаций с включением даратумумаба у пациентов, нуждающихся в ГД, ограничена и в основном представлена отдельными клиническими случаями, демонстрирующими успешное применение данного препарата [12, 43, 140]. Согласно мнению специалистов IMWG, наилучшие результаты у пациентов с ВД ММ и ПН могут быть достигнуты при применении комбинации с включением даратумумаба, бортезомиба и дексаметазона, еженедельной оценке уровня СЛЦ и усилении второго курса

иммуномодулирующим препаратом. Но этот подход должен быть доказан в ходе проспективных исследований [102].

Изатуксимаб – это еще одно моноклональное антитело, нацеленное на антиген CD38. В ходе рандомизированного клинического исследования III фазы ICARIA-MM было установлено, что триплет с изатуксимабом значительно превосходит схему дуплета помалидомида и дексаметазона по показателям ВБП, частоте достижения ГемО и МОБ-негативного статуса у пациентов с почечной недостаточностью (СКФ 30–60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>). Частота достижения полного ПочО в группе Isa-Pd составила 72%, тогда как в контрольной группе этот показатель был равен 38%. Также в группе триплета наблюдалось более короткое медианное время до достижения ответа на лечение [86]. Согласно результатам подгруппового анализа исследования ИКЕМА, где сравнивалась комбинация изатуксимаба, карфилзомиба и дексаметазона (Isa-Kd) и карфилзомиба и дексаметазона (Kd) у пациентов с РР ММ, осложненной ПН, в группе пациентов, получивших триплет, включающий анти-CD38 моноклональное антитело изатуксимаб, статистически значимо были выше показатели ВБП и частота достижения ПР при управляемом профиле токсичности. Однако в данное исследование было включено лишь 2,4% больных с тяжелой ПН (СКФ  $\geq 15$ , но  $< 30$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>) в группе пациентов, получавших Isa-Kd, и 2,7% – в группе Kd. На текущем этапе приоритетным направлением является изучение безопасности и терапевтической эффективности применения анти-CD38 моноклональных антител у пациентов с ММ, осложненной ПН, в том числе с потребностью в проведении программного ГД [85].

Элотузумаб – это моноклональное антитело, направленное против SLAMF7 (Signaling Lymphocytic Activation Molecule Family Member 7). Триплет с включением элотузумаба, леналидомида и дексаметазона применяется у пациентов с СКФ 30 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> или выше. Результаты исследований продемонстрировали, что данная терапевтическая схема демонстрирует высокую эффективность и хорошую переносимость даже у пациентов с тяжелой ПН, включая пациентов, нуждающихся в проведении ГД. Рекомендуется применение

комбинации элутузумаба, помалидомида и дексаметазона у пациентов с показателем СКФ  $45 \text{ мл/мин}/1,73 \text{ м}^2$  и выше [52].

### **1.2.9 Аутологичная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток у пациентов с множественной миеломой, осложненной почечной недостаточностью**

Несмотря на расширение арсенала противоопухолевых средств в лечении ММ за последние десятилетия, ВДХТ с мелфаланом  $200 \text{ мг/м}^2$  с последующей ауто-ТГСК по-прежнему остается неотъемлемым компонентом терапии пациентов как с ВД, так и с РР ММ. Реализация ауто-ТГСК обеспечивает аддитивное терапевтическое действие, приводящее к дополнительному углублению ГемО, повышению показателей ВБП и ОВ [8, 28]. Большинство экспертных организаций сходятся во мнении, что на сегодняшний день ауто-ТГСК считается стандартом лечения и выступает в качестве приоритетной терапевтической стратегии, показанной к реализации у всех пациентов, соответствующих критериям пригодности к трансплантации, на этапе инициального лечения [108]. Согласно рекомендациям Европейского общества по трансплантации костного мозга (European Society for Blood and Marrow Transplantation, EBMT) 2022 года, выполнение ВДХТ с последующей ауто-ТГСК также стандарт терапии в первой линии у молодых пациентов с ММ без тяжелой сопутствующей патологии [78]. Согласно российским клиническим рекомендациям по лечению ММ «пациентам с впервые выявленной ММ в возрасте до 65 лет, а также пациентам 65–70 лет с хорошим соматическим статусом без тяжелых сопутствующих заболеваний рекомендуется проведение высокодозной консолидации, включающей одну или две ауто-ТГСК» [6].

Нарушение почечной функции, в том числе ГДЗПН, не является абсолютным противопоказанием для выполнения ВДХТ с последующей ауто-ТГСК [1, 6, 81]. Проведение индукционной противоопухолевой терапии с включением бортезомиба или моноклональных анти-CD38 антител с последующей ауто-ТГСК

может преодолеть неблагоприятное прогностическое влияние ПН на ОВ. Выполнение ауто-ТГСК больным ММ, осложненной ПН, коррелирует с углублением противоопухолевого ответа и улучшением почечной функции примерно у трети пациентов, в том числе у четверти с достижением независимости от программного ГД [27, 28]. Наличие ПН не влияет на результаты мобилизации гемопоэтических стволовых клеток (ГСК) и их приживление [130]. Стандартный режим кондиционирования при ММ включает мелфалан 200 мг/м<sup>2</sup> [108]. Пациенты с нарушением почечной функции на этапе выполнения ауто-ТГСК находятся в группе высокого риска развития осложнений и трансплантационной летальности по сравнению с пациентами с сохранной почечной функцией. При СКФ менее 30 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> на момент выполнения ауто-ТГСК рекомендована деэскалация дозового режима мелфалана до 100–140 мг/м<sup>2</sup> [1, 102].

#### **1.2.10 Аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток у пациентов с множественной миеломой, осложненной почечной недостаточностью**

При всей доказанности иммунологического эффекта «трансплантат против миеломы», практическое применение аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК) при ММ коррелирует с высоким риском трансплантационной летальности и, как правило, позиционируется как клиническая опция для молодых пациентов из группы высокого риска [60]. Алгоритмы использования немиелоаблативных режимов или режимов с пониженной интенсивностью предтрансплантационного кондиционирования для пациентов с ММ, осложненной ГДЗПН, до настоящего времени не оптимизированы. Ретроспективный анализ базы данных EBMT за период с 2003 по 2016 выявил лишь 6 клинических случаев проведения алло-ТГСК у больных ММ, нуждающихся в проведении ЗПТ на момент выполнения алло-ТГСК. Медиана возраста в этой группе составила 52 года. У 3 (50%) пациентов выявлены мутации высокого цитогенетического риска (у 2 – делеция 17p, у 1 – t(14;16)). У всех 6

пациентов предварительно была выполнена ауто-ТГСК, после которой у 3 пациентов тандемно выполнена алло-ТГСК. У двоих больных проведен миелоаблативный режим кондиционирования, у четверых – пониженной интенсивности. У 3 пациентов отмечено улучшение ГемО  $\geq$  ЧР. Четыре пациента погибли в течение 6 месяцев, а один пациент – через 126 месяцев. Наиболее распространенной причиной летального исхода были инфекционные осложнения. Результаты свидетельствуют об антимиеломной активности алло-ТГСК у пациентов, нуждающихся в ЗПТ, однако частота развития инфекционных осложнений в этой когорте пациентов выше [25].

### **1.2.11 Трансплантация почки**

Проблема обоснованности проведения трансплантации почки у пациентов с ММ, осложненной ГДЗПН, остается нерешенной и требует дальнейшего изучения. Существующие данные о трансплантации почки у данной категории пациентов являются ограниченными и основаны преимущественно на описаниях отдельных клинических случаев или небольших серий клинических наблюдений [92, 137]. Как правило, пациенты с активной ММ не рассматриваются как кандидаты для трансплантации почки. Целесообразно рассматривать выполнение трансплантации почки у селективной группы пациентов с ММ и терминальной стадией ПН с ПР после ауто-ТГСК, длящуюся  $\geq 12$  месяцев, но не достигших независимости от ГД [137]. В соответствии с обновленными в 2023 году рекомендациями IMWG по лечению пациентов с ММ, осложненной ПН, наличие устойчивого МОБ-негативного статуса в течение двух лет может свидетельствовать о подходящем времени для трансплантации почки [102].

К факторам, влияющим на принятие решения о проведении трансплантации почки, также относят возраст пациента, его соматический статус, наличие сопутствующих заболеваний, таких как артериальная гипертензия и сахарный диабет, токсичность проведенной противоопухолевой терапии, инфекции, наличие злокачественных новообразований, длительность и глубина ГемО. При оценке

риска рецидива ММ ориентируются на МОБ-статус и наличие цитогенетических аномалий высокого риска [91, 92].

При проведении трансплантации почки существуют определенные риски, включая быстрый рецидив ММ, раннюю смертность, инфекционные осложнения из-за посттрансплантационной иммуносупрессивной терапии, а также возможность неприживания или отторжения трансплантата. Стандартная иммуносупрессивная терапия включает ингибиторы кальциневрина (такролимус и циклоспорин А) и антиметаболиты, наиболее часто используемым из которых является микофенолата мофетил. Ингибиторы кальциневрина обладают сильным иммуносупрессивным эффектом, что увеличивает риск инфекций и развития вторичных злокачественных опухолей. Вследствие этого вероятность рецидива ММ после трансплантации почки возрастает [71].

Группа исследователей под руководством С. Heubeli провела анализ результатов лечения пациентов с ММ, которым была выполнена трансплантация почки в клинике Мейо (США) в период с 1994 по 2019 гг. Выполнено 12 трансплантаций у 11 пациентов. На момент трансплантации почки у 6 пациентов была достигнута сПР, у 2 – ПР, у 2 – ОХЧР, у 2 – ЧР. При медиане наблюдения 40 месяцев (диапазон 5–92) после выполнения трансплантации, у 9 (75%) пациентов выявлено прогрессирование ММ. У 3 (25%) пациентов диагностировано неприживание трансплантата, 5 (45,5%) пациентов погибли от других причин с нормально функционирующей трансплантированной почкой. Авторы исследования отмечают, что применение бортезомиба до или после трансплантации почки способствовало увеличению медианы ОВ до 92 месяцев, тогда как в группе больных, не получавших данный препарат, этот показатель не превысил 35 месяцев ( $p=0,136$ ) [91].

Изучается стратегия проведения комбинированной аллогенной трансплантации ГСК и почки от одного HLA-совместимого донора. Данный подход обеспечивает развитие реакции «трансплантат против миеломы», которая может повысить показатели ВБП. Преимущество данного метода заключается в том, что использование трансплантата ГСК и почки от одного донора позволяет

избежать необходимости в дополнительной иммуносупрессивной терапии после трансплантации почки [26].

### **1.2.12 Поддерживающая терапия**

Эволюция подходов к поддерживающей терапии у пациентов с ММ привела к улучшению результатов лечения по сравнению с традиционными методами с фиксированной продолжительностью терапии. Продолжительная непрерывная терапия нацелена на подавление клональной эволюции, модуляцию иммунного ответа, оптимально полную эрадикацию опухолевых ПК. Достижение и поддержание МОБ-негативного статуса является ключевой стратегией в терапии, поскольку глубина и продолжительность ответа коррелируют с улучшением показателей ВБП и ОВ.

Стандартом поддерживающей терапии является применение леналидомида 10–15 мг перорально. В специфических клинических ситуациях – при высоком цитогенетическом риске или сохранении ПН – предпочтение отдается бортезомибу подкожно с режимом введения один раз в две недели [59].

Проведение поддерживающей терапии леналидомидом после ауто-ТГСК рекомендовано американскими (ASTCT), европейскими (ESMO) и российскими национальными руководствами [6, 67, 108]. Эффективность поддерживающей терапии леналидомидом подтверждена результатами метаанализа трех рандомизированных исследований. Применение препарата позволило увеличить медиану ВБП более чем вдвое по сравнению с плацебо (52,8 против 23,5 месяцев). При медиане наблюдения 79,5 месяцев показатели ОВ в основной группе не достигли медианных значений, тогда как в контрольной группе этот параметр составил 86 месяцев [99].

### 1.2.13 Остеомодифицирующие препараты

Остеомодифицирующие препараты применяются в комплексной терапии пациентов с ММ для лечения и предотвращения осложнений со стороны костной ткани, а также коррекции гиперкальциемии.

Бисфосфонаты – это аналоги пирофосфатов, которые связывают открытые участки кристаллов гидроксиапатита в процессе ремоделирования костной структуры. Остеокласты захватывают бисфосфонаты посредством эндоцитоза. Эти вещества являются мощными ингибиторами внутриклеточной фарнезилпирофосфатсинтазы, что приводит к апоптозу остеокластов и предотвращает потерю костной массы [57].

Существуют ограничения применения бисфосфонатов при наличии ПН. Корректировка дозировки препаратов осуществляется с учетом уровня СКФ. У пациентов с умеренно сниженной функцией почек (СКФ в интервале 30–60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>) требуется модификация протокола введения бисфосфонатов: для золедроновой и клодроновой кислот предусматривается редукция дозового режима, время инфузионного введения памидроната пролонгируется до 4 часов. Снижение СКФ до уровня менее 30 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> выступает в качестве абсолютного противопоказания к назначению памидроната и золедроновой кислоты. Возобновление приема бисфосфонатов следует рассматривать при восстановлении уровня креатинина в сыворотке крови в пределах 10% от исходных значений [31].

Более глубокое понимание патофизиологических механизмов повреждения костной ткани при ММ привело к созданию деносумаба – гуманизованного моноклонального антитела IgG2 против RANKL (Receptor Activator of Nuclear Factor Кappa В Ligand). Деносумаб воспроизводит физиологическое действие остеопротегерина, блокируя взаимодействие RANK с RANKL, что в итоге снижает резорбцию костной ткани [145]. Препарат вводится в стандартной дозировке 120 мг подкожно 1 раз в 4 недели и не требует модификации дозы в зависимости от

СКФ. Таким образом, деносумаб является препаратом выбора для пациентов с ПН и СКФ  $<30$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> [102].

Применение остеомодифицирующих препаратов, наряду с гипокальциемией, остеонекрозом нижней челюсти, может привести к развитию ПН. В 2018 году были представлены результаты клинического исследования III фазы, направленного на сравнительный анализ эффективности и безопасности применения золедроновой кислоты и деносумаба. В исследование не включались пациенты с СКФ  $<30$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>. Частота развития ПН оказалась выше среди пациентов, получавших золедроновую кислоту (146 (17%) случаев из 852 участников), по сравнению с группой, в которой применялся деносумаб (85 (10%) случаев из 850 участников). При лечении деносумабом у пациентов с ПН наблюдалось более частое развитие гипокальциемии [31].

### **1.3 Гиперпротеинемия при множественной миеломе. Синдром гипервязкости**

Течение ММ нередко характеризуется выраженной гиперпротеинемией – повышением уровня общего белка в сыворотке крови. Данное состояние обусловлено избыточной продукцией моноклонального иммуноглобулина и/или СЛЦ клональными ПК. Гиперпротеинемия сопряжена с высокой вероятностью развития потенциально жизнеугрожающих состояний, таких как синдром гипервязкости крови (СГВ), манифестирующий геморрагическим синдромом, повышением артериального давления, зрительными нарушениями, неврологической симптоматикой, а также увеличением риска тромбозов. Кроме того, повышение белковых фракций может приводить к развитию криоглобулинемии, коагулологическим нарушениям, почечной дисфункции. Управление гиперпротеинемией является важной частью комплексной терапии ММ, и ПФ может быть одним из методов, используемых для снижения уровня патологических белков в сыворотке крови [87].

СГВ относится к числу редких и жизнеугрожающих состояний при ММ, при этом частота его выявления на момент первичной диагностики ММ составляет, по данным литературы, от 3% до 6% [30].

Вязкость – это свойство жидкости оказывать сопротивление относительному движению ее частиц. В биологических средах, таких как сыворотка и плазма крови, величина данного показателя детерминирована преимущественно белковой фракцией. Симптомокомплекс СГВ описывается триадой признаков: слизистые кровотечения (носовые, десневые), зрительные расстройства (затуманивание зрения, отек диска зрительного нерва, кровоизлияния в сетчатку, тромбоз венул) и неврологические нарушения (сонливость, атаксия, кровоизлияние в мозг). При этом в структуре жалоб превалируют зрительные нарушения и кровотечения из слизистых оболочек полости рта и носа. При наличии носового или десневого кровотечения требуется обследование сетчатки, так как кровоизлияния могут не сопровождаться нарушением зрения. При подозрении на СГВ или у пациентов с высокой концентрацией белка без симптомов диагноз может быть подтвержден офтальмологическим обследованием [11, 65]. Наиболее распространенными моноклональными белками, приводящими к развитию СГВ, являются IgG, IgA и IgM, при этом уровень IgM должен быть не менее 3 г/дл, уровень IgG – 4 г/дл и уровень IgA – 6 г/дл. СГВ наиболее часто ассоциирован с макроглобулинемией Вальденстрема (10–30%), что обусловлено структурными особенностями секретируемого патологического парапротеина IgM, тогда как на долю ММ приходится от 2% до 6% случаев СГВ [103]. Особенности биораспределения IgM, при которых до 75% его объема находится во внутрисосудистом русле, позволяют достичь снижения уровня патологического белка на 30–60% от исходных значений уже после 2–3 сеансов ПФ. В отличие от IgM, во внутрисосудистом пространстве локализовано лишь 45% пула IgG, что обуславливает быструю динамику его сывороточной концентрации: в течение 48 часов после проведения сеанса ПФ уровень IgG восстанавливается до 60% от первоначальных значений. Секреция IgG также характеризуется эффектом «рикошета» (rebound-phenomenon), при котором преждевременное прекращение сеансов ПФ может спровоцировать возврат

показателя к исходному уровню или его компенсаторное превышение. В связи с этим для достижения стойкой редукции IgG необходима интенсификация режима лечения, сочетающая пролонгированный курс ПФ и назначение адекватной противоопухолевой терапии [11, 62].

С целью предотвращения фатальных осложнений СГВ терапевтическая стратегия направлена на предотвращение жизнеугрожающих осложнений, таких как системные тромбозы, профузные желудочно-кишечные кровотечения и тяжелый неврологический дефицит. Комплекс неотложных мер включает адекватную инфузионную поддержку, немедленное начало процедур терапевтического ПФ и инициацию специфической противоопухолевой терапии, целью которой является эрадикация клона опухолевых ПК, секретирующих парапротеин. Пациенты с тяжелым течением СГВ подлежат госпитализации в отделение реанимации и интенсивной терапии. Следует отметить, что на сегодняшний день общепринятый пороговый уровень концентрации иммуноглобулинов, служащий абсолютным показанием для начала ПФ, не определен, что диктует необходимость ориентации на клиническую картину [11, 65].

Р.-Е. Debuigneaux с соавторами в 2022 году опубликовали результаты ретроспективного когортного исследования, охватившего период с 2011 по 2021 гг., где были проанализированы данные 39 пациентов с ВД ММ, осложненной СГВ. Проявления СГВ варьировались: у 23% пациентов симптомы отсутствовали, у 59% наблюдались легкие проявления, а у 18% – неврологические симптомы. Тромбозы и серьезные кровотечения не были зафиксированы. ПФ, применяемый у 92% пациентов, показал высокую эффективность и хорошую переносимость. Эффекта рикошета не наблюдалось. Основу специфической противоопухолевой терапии у 95% больных составляли ингибиторы протеасом (бортезомиб) и глюкокортикостероиды в комбинации с иммуномодуляторами (43%) или алкилирующими препаратами (42%). Согласно результатам многофакторного анализа, наличие СГВ при ВД ММ ассоциировалось с достоверно худшими показателями ОВ (медиана 3,6 против 7,7 лет;  $p=0,01$ ). Высокая частота ранней

летальности (21% в первые два месяца) наблюдалась в группе пациентов старше 65 лет. Исследователи делают вывод о том, что СГВ остается редким жизнеугрожающим осложнением, связанным с высокой летальностью у пожилых пациентов, и может быть потенциальным неблагоприятным прогностическим фактором в эпоху современной терапии [11, 122].

#### **1.4 Плазмаферез, общая характеристика, осложнения процедуры**

Плазмаферез (ПФ) представляет собой МЭГ, направленный на элиминацию макромолекулярных соединений или клеточных элементов из системного кровотока. В ходе технологического цикла процедуры осуществляется аппаратное разделение крови на фракции и удаление заданного объема плазмы, содержащей этиопатогенетические факторы. Очищенная клеточная взвесь подвергается реинфузии в сочетании с адекватным объемом плазмозамещающих растворов для поддержания гомеостаза и изоволемии [58]. Для рационального терапевтического выбора инициации ПФ необходимо учитывать ряд параметров: удаляемое вещество должно характеризоваться большой молекулярной массой, низкой скоростью элиминации или оказывать выраженную системную токсичность, а также иметь резистентность к традиционным методам терапии. Типичными субстратами для экстракорпорального удаления являются патогенные аутоантитела, иммунные комплексы, криоглобулины, СЛЦ при ММ, эндотоксины, липопротеины низкой плотности [153]. Согласно экспертным рекомендациям ASFA (American Society for Apheresis, Американское общество афереза), перечень нозологических форм, при которых оправдано применение терапевтического ПФ, включает более 30 заболеваний. В современной клинической практике данный МЭГ интегрирован в комплексные программы лечения в качестве как патогенетически обоснованной монотерапии, так и адьювантного компонента. Спектр применения ПФ охватывает широкий ряд аутоиммунных, гематологических и неврологических заболеваний, а также включает коррекцию

осложнений, возникающих после трансплантации солидных органов и алло-ТГСК [11, 66].

Несмотря на достаточно низкий риск развития осложнений при проведении ПФ, они могут возникнуть на каждом этапе проведения процедуры. Некоторые из возможных осложнений включают [153]:

- осложнения со стороны сердечно-сосудистой системы (ССС): гипотония, нарушения ритма, обезвоживание, застойная сердечно-сосудистая недостаточность, отек легких и ТЭЛА;
- аллергические реакции на антикоагулянты, используемые во время процедуры, или на компоненты аппарата для ПФ, развитие анафилаксии на введение свежемороженой плазмы (СЗП), растворов альбумина;
- в редких случаях ПФ может увеличить риск тромбозов из-за изменений в составе крови и гемостаза;
- электролитные нарушения: гипокальциемия, гипокалиемия, гипонатриемия;
- возможно инфицирование патогенной флорой при использовании общих инструментов для ПФ или при переливании донорской СЗП;
- у пациентов может возникать дискомфорт, болезненность, кровотечение, гематома, тромбоз в месте установки центрального венозного доступа.

Таким образом, важность своевременного и эффективного лечения осложнений ММ, таких как ПН, в том числе ГДЗПН, или гиперпротеинемия и СГВ, играет ключевую роль в улучшении прогноза и повышении качества жизни пациентов. ГД и ПФ представляют собой важные МЭГ, которые могут быть интегрированы в комплексную терапию больных ММ. Актуальность применения данных методов в терапии ММ обусловлена их способностью улучшать клинические исходы у пациентов с тяжелыми осложнениями. Литературные данные свидетельствуют о том, что своевременное использование МЭГ может способствовать восстановлению функции почек, улучшению общего состояния пациента, качества жизни, увеличению показателей ОВ, что особенно важно в условиях ограниченных терапевтических опций. Интеграция ГД и ПФ в комплексную терапию ММ представляет собой перспективное направление,

требующее дальнейших исследований для оптимизации протоколов лечения и повышения эффективности терапии.

## ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

### 2.1 Общая характеристика клинических наблюдений и дизайн исследования

Исследование выполнено на базе отделения противоопухолевой лекарственной терапии и гематологии отдела гематологии и трансплантации костного мозга и отделения реанимации и интенсивной терапии НИИ КО имени академика РАН и РАМН Н.Н. Трапезникова ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России. Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет) (протокол №17-25 от 17 июля 2025 года). В анализ включены данные пациентов с ВД ММ, проходивших лечение в период с 2000 по 2020 гг. Диагноз ММ устанавливался согласно критериям IMWG 2014 года [83]. При установлении диагноза ММ до 2014 года осуществлялась ретроспективная оценка диагноза в соответствии с обновленными диагностическими критериями.

*Критерии включения пациентов в исследование:*

- 1) Наличие письменного информированного согласия пациента на проведение лечения.
- 2) Возраст старше 18 лет.
- 3) Диагноз ММ в соответствии с актуальными критериями IMWG.
- 4) Наличие показаний для инициации противоопухолевого лечения (симптомокомплекс CRAB).
- 5) Наличие показаний для проведения сеансов программного ГД (СКФ (СКД-ЕPI)  $\leq 15$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>).
- 6) Наличие показаний для проведения сеансов ПФ (симптоматическая гиперпротеинемия (повышение уровня общего белка выше 120 г/л; парапротеинемическая кома, СГВ)).
- 7) Применение МЭГ (ГД или ПФ) по показаниям при проведении индукционной противоопухолевой терапии у пациентов с ВД ММ.

*Критерии не включения пациентов в исследование:*

- 1) Возраст до 18 лет.
- 2) Беременность, кормление грудью.
- 3) AL-амилоидоз любой анатомической локализации.
- 4) Плазмоклеточный лейкоз.
- 5) Тлеющая ММ.
- 6) Вовлечение ЦНС.
- 7) Наличие РОЕМС-синдрома.
- 8) Предшествующее лечение по поводу ММ (терапия дексаметазоном в течение 1 недели не являлась критерием не включения).
- 9) Отсутствие применения МЭГ (ГД или ПФ) в дебюте заболевания или при проведении индукционной противоопухолевой терапии ВД ММ.
- 10) Проведение сеансов ГД с целью коррекции сопутствующей патологии, не относящейся к проявлениям нарушения почечной функции, обусловленной ММ.
- 11) Одновременное проведение сеансов ГД и ПФ у одного и того же пациента в дебюте ММ или при проведении индукционной противоопухолевой терапии ВД ММ.
- 12) Алкоголизм, токсикомания, наркомания.
- 13) Наличие психических заболеваний, недееспособность.

*Критерии исключения пациентов из исследования:*

1. Обнаружение AL-амилоидоза, независимо от анатомической локализации, на любом этапе комплексной терапии.

В рамках данного исследования были выделены две группы пациентов в зависимости от применяемого МЭГ. В группе пациентов с ВД ММ, осложненной ГДЗПН, из 29 потенциальных кандидатов на проведение этапа ВДХТ с последующей ауто-ТГСК, высокодозный этап выполнен у 7 пациентов. Для проведения сравнительного анализа и объективной оценки эффективности и безопасности этапа ВДХТ с последующей ауто-ТГСК у пациентов с ГДЗПН и без

почечной дисфункции в дебюте в исследование была включена контрольная группа (III группа) из 14 пациентов в соотношении 1:2:

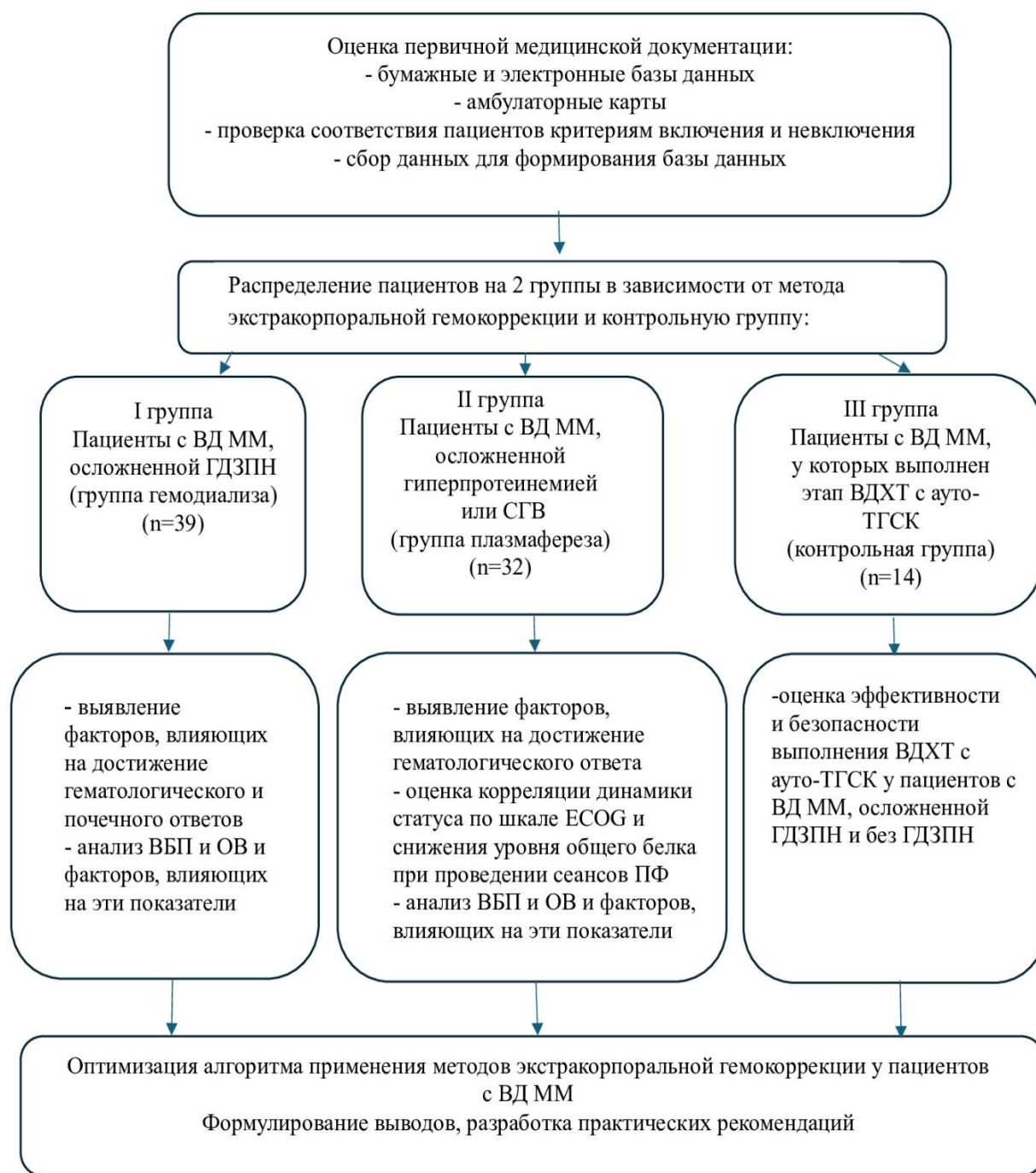
– в I группу исследования в анализ были включены данные пациентов с ВД ММ, осложненной ГДЗПН, которым как минимум однократно в дебюте заболевания или в процессе индукционной противоопухолевой терапии по показаниям проводились сеансы ГД (n=39);

– во II группу исследования в анализ были включены данные пациентов с ВД ММ с гиперпротеинемией или СГВ, которым как минимум однократно в дебюте заболевания или в процессе индукционной противоопухолевой терапии по показаниям проводились сеансы ПФ (n=32);

– III контрольная группа: 14 пациентов с ВД ММ без признаков ГДЗПН, у которых выполнен этап ВДХТ с последующей ауто-ТГСК (соотношение 1:2) (n=14).

Протокол ведения данных пациентов включал проведение комплексной противоопухолевой, сопроводительной терапии, сеансов ГД или ПФ, этапа ВДХТ с последующей ауто-ТГСК, динамического наблюдения в условиях НИИ КО имени академика РАН и РАМН Н.Н. Трапезникова ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России.

С учетом поставленной цели исследования и сформулированных для ее реализации задач был разработан дизайн исследования (Рисунок 1).



Примечание: ВД ММ – впервые диагностированная множественная миелома, ГДЗПН – гемодиализзависимая почечная недостаточность, СГВ – синдром гипервязкости, ВДХТ с ауто-ТГСК – высокодозная химиотерапия с последующей аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток, ПФ – плазмаферез, ВБП – выживаемость без прогрессирования, ОВ – общая выживаемость

Рисунок 1 – Дизайн исследования

## 2.2 Методы обследования

### 2.2.1 Общеклинические методы обследования

В рамках исследования каждому участнику проводилось комплексное клиническое обследование, включавшее детализированный сбор жалоб, анамнеза заболевания и жизни, а также проведение физикального осмотра с последующей оценкой функционального состояния дыхательной, сердечно-сосудистой, пищеварительной, опорно-двигательной и лимфатической систем.

### 2.2.2 Лабораторные и инструментальные методы обследования

Все проведенные в рамках диссертационной работы обследования были выполнены на базе Централизованного научно-клинического лабораторного отдела консультативно-диагностического центра, отдела морфологической и молекулярно-генетической диагностики опухолей, отдела лучевых методов диагностики опухолей ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России.

*Лабораторные исследования:*

1. Общеклиническое исследование крови с подсчетом лейкоцитарной формулы и определением скорости оседания эритроцитов (СОЭ).
2. Биохимический анализ крови исследовался по расширенному перечню параметров, включающему оценку белкового обмена (общий белок, альбумин,  $\beta$ 2-микроглобулин), показателей азотистого обмена (креатинин, мочевины, мочевая кислота) и ферментативной активности (уровень лактатдегидрогеназы (ЛДГ), аланиламинотрансферазы (АЛТ), аспартатаминотрансферазы (АСТ), щелочной фосфатазы (ЩФ)). Дополнительно проводился анализ электролитного состава ( $K^+$ ,  $Na^+$ ,  $Ca^{2+}$ ), уровня гликемии и неспецифических маркеров воспаления (С-реактивный белок (СРБ)).

3. Исследование системы гемостаза с использованием стандартной коагулограммы, включающей определение активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ), протромбинового времени (ПВ), уровня протромбина по Квику, фибриногена и D-димера.

4. Общий анализ мочи.

*Специальные методы диагностики:*

1. Иммунохимическое исследование белков сыворотки крови и мочи.

2. Морфологическое и иммунофенотипическое (панель моноклональных антител для диагностики MM (CD138, CD38, CD319, CD19, CD27, CD45, CD56, CD117, CD200, CD81, κ-легкие цепи, λ-легкие цепи)) исследование аспирата костного мозга [3].

3. Морфологическое и иммуногистохимическое исследование биоптата подвздошной кости, костной или экстрамедуллярной плазмоцитомы.

4. Стандартное цитогенетическое исследование и анализ методом флуоресцентной гибридизации in situ (FISH) с использованием зондов к t(4;14), t(14;16), del(17p) клеток костного мозга [1].

*Инструментальные методы обследования*

1. Электрокардиография (ЭКГ).

2. Эхокардиография (Эхо-КГ).

3. Эзофагогастродуоденоскопия (ЭГДС).

*Визуализационные методы обследования*

Для диагностирования факта наличия у пациента остеодеструктивного процесса, костных и/или экстрамедуллярных плазмоцитом использовались различные методы визуализации в зависимости от времени и стандартов, действовавших в этот период. К ним относятся рентгенологическое исследование костей скелета, низкодозная КТ, МРТ, ПЭТ/КТ с 18F-фтордезоксиглюкозой (18F-ФДГ).

### 2.3 Системы стадирования множественной миеломы

Стадирование заболевания проводилось с использованием классификаций В. Durie и S. Salmon [47], а также ISS (International Staging System, Международная система стадирования) [84] и R-ISS (Revised International Staging System, пересмотренная Международная система стадирования) [136] при условии наличия достаточного объема данных, представленных в медицинской документации. Формирование выборки пациентов, соответствующих критериям высокого цитогенетического риска, осуществлялась при обнаружении аберраций  $t(4;14)$ ,  $t(14;16)$  и  $del(17p)$ , детектируемых методом флуоресцентной гибридизации *in situ* (FISH).

### 2.4 Методы терапии

Верификация любого из критериев симптомокомплекса CRAB служила клиническим обоснованием для инициации системного противоопухолевого лечения. Применяемые схемы противоопухолевого лечения при ММ представлены в Таблице 3.

Таблица 3 – Основные схемы противоопухолевой терапии, использованные при лечении больных множественной миеломой [6, 8]

| Схемы | Противоопухолевая терапия  |
|-------|--|
| VCD   | Бортезомиб 1,3 мг/м <sup>2</sup> п/к или в/в, дни 1, 4, 8, 11-й<br>Циклофосфамид 400 мг/м <sup>2</sup> , в/в капельно, дни 1, 8-й или 200 мг в/в капельно, дни 1, 4, 8, 11-й или 50 мг внутрь, дни 1–14-й<br>Дексаметазон 40 мг в/в или внутрь, 1 цикл – дни 1–4-й и 8–11-й, далее – дни 1–4-й или 20 мг внутрь, дни 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11, 12-й<br>Лечение возобновляется на 22-й день |
| VCP   | Бортезомиб 1,3 мг/м <sup>2</sup> п/к или в/в, дни 1, 8, 15, 22-й<br>Преднизолон 30 мг/м <sup>2</sup> внутрь, дни 1–4-й<br>Циклофосфамид 50 мг внутрь, дни 1–21-й   |

## Продолжение Таблицы 3

|      |  |
|------|--|
| VD   | <p>1–4-й курсы:<br/> Бортезомиб 1,3 мг/м<sup>2</sup> п/к, дни 1, 4, 8, 11-й<br/> Дексаметазон 40 мг внутрь, дни 1-4 и 9-12 (циклы 1, 2) и дни 1-4 (циклы 3, 4)<br/> Лечение возобновляется на 22-й день</p> <p>5–8-й курсы:<br/> Бортезомиб 1,3 мг/м<sup>2</sup> п/к или в/в, дни 1, 4, 8, 11-й<br/> Дексаметазон 20 мг внутрь, дни 1, 2, 4, 5-й<br/> Лечение возобновляется на 22-й день</p>  |
| VMP  | <p>1–4-й курсы:<br/> Мелфалан 9 мг/м<sup>2</sup> внутрь, дни 1–4-й<br/> Преднизолон 60 мг/м<sup>2</sup> внутрь, дни 1–4-й<br/> Бортезомиб 1,3 мг/м<sup>2</sup> п/к или в/в, дни 1, 4, 8, 11, 22, 25, 29, 32-й<br/> Лечение возобновляется на 43-й день</p> <p>5–9-й курсы:<br/> Мелфалан 9 мг/м<sup>2</sup> внутрь, дни 1–4-й<br/> Преднизолон 60 мг/м<sup>2</sup> внутрь, дни 1–4-й<br/> Бортезомиб 1,3 мг/м<sup>2</sup> п/к или в/в, дни 1, 8, 22, 29-й<br/> Лечение возобновляется на 43-й день</p> |
| VAD  | <p>Винкристин 0,4 мг в/в 24-часовая инфузия дни 1–4<br/> Доксорубицин 9 мг/м<sup>2</sup> в/в 24-часовая инфузия дни 1–4<br/> Дексаметазон 40 мг /день внутрь 1–4, 9–12 и 17–20 дни<br/> Лечение возобновляется на 29-й день</p>  |
| PAD  | <p>Бортезомиб 1,3 мг/м<sup>2</sup> п/к или в/в, дни 1, 4, 8, 11-й<br/> Доксорубицин 9 мг/м<sup>2</sup> в виде постоянной инфузии или ежедневно болюсно, дни 1–4-й<br/> Дексаметазон 40 мг в/в капельно или внутрь, 1 цикл – дни 1–4-й и 8–11-й, далее – дни 1–4-й<br/> Лечение возобновляется на 22-й день</p>   |
| VMCP | <p>Винкристин 1,2 мг/м<sup>2</sup> в/в день 1<br/> Мелфалан 8 мг/м<sup>2</sup> в/в день 1–4<br/> Циклофосфамид 400 мг/м<sup>2</sup> в/в день 1<br/> Преднизолон 40 мг/м<sup>2</sup> в рот дни 1–7</p>  |
| MP   | <p>Мелфалан 8–10 мг внутрь, дни 1–7-й<br/> Преднизолон 60 мг внутрь, дни 1–7-й<br/> Лечение возобновляется на 43-й день</p>  |
| CD   | <p>Циклофосфамид 400 мг/м<sup>2</sup>, в/в капельно, дни 1, 8-й или 200 мг в/в капельно, дни 1, 4, 8, 11-й или 50 мг внутрь, дни 1–14-й<br/> Дексаметазон 40 мг в/в капельно или внутрь, 1 цикл – дни 1–4-й и 8–11-й, далее – дни 1–4-й или 20 мг внутрь, дни 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11, 12-й</p>   |

Процедуры ГД или ПФ осуществлялись с использованием оборудования производства компании Fresenius (Германия), включая стационарную модель 4008 и мобильную систему Multifiltrat. При проведении терапии у 5 (7%) пациентов применялись полисульфоновые мембраны Emic2 (Fresenius, Германия) с эффективной площадью 1,8 м<sup>2</sup>. Технические параметры данных фильтров предусматривают возможность удаления субстанций с молекулярной массой до 60 000 Да [1, 9, 37]. Формирование сосудистого доступа осуществлялось путем катетеризации бедренной вены у 18 (56%) пациентов, подключичной – у 12 (38%) и яремной – в 2 (6%) случаях. Скорость кровотока в процессе ГД составляла от 200 до 250 мл/мин, продолжительность каждого сеанса составляла от 4 до 6 часов.

Всем пациентам реализовано специфическое противоопухолевое лечение без редукции доз лекарственных препаратов на фоне программного ГД. Для обеспечения стабильной терапевтической концентрации и исключения фильтрационного клиренса лекарственных агентов в ходе процедуры ГД, введение цитостатиков проводилось после окончания процедуры ГД [1, 9].

ВДХТ на основе мелфалана с последующей ауто-ТГСК выполняли в отделении трансплантации костного мозга отдела гематологии и трансплантации костного мозга НИИ КО имени академика РАН и РАМН Н.Н. Трапезникова ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России.

Ранний посттрансплантационный период определялся как период времени от дня 0 до +100-го дня после выполнения ауто-ТГСК.

Временной интервал до восстановления нейтрофилов определялся как первый из двух последовательных дней, в течение которых абсолютное число нейтрофилов превышало  $0,5 \times 10^9/\text{л}$ . Период восстановления тромбоцитов фиксировался как первый из двух последовательных дней, когда концентрация тромбоцитов достигала  $20 \times 10^9/\text{л}$  без необходимости проведения трансфузии тромбоконцентрата в течение последующих пяти суток [1].

## 2.5 Методы оценки эффективности терапии

Оценка ГемО проводилась согласно критериям IMWG 2016 г. [81]. Оценка ПочО проводилась согласно критериям IMWG 2010 г. [129] (Таблица 4). Для расчета СКФ использовали формулу СКД-ЕРІ [22].

Таблица 4 – Критерии для определения почечного ответа [6, 128]

| Почечный ответ    | Исходная СКФ<br>(мл/мин, 1,73 м <sup>2</sup> ) | СКФ после терапии<br>(мл/мин) |
|-------------------|--|-------------------------------|
| Полный ответ      | <50  | ≥60                           |
| Частичный ответ   | <15  | 30-59                         |
| Минимальный ответ | <15  | 15-29                         |
|                   | 15-29  | 30-59                         |

Эффективность лечения анализировали с помощью оценки частоты достижения общего ГемО и общего ПочО. Понятие общего ГемО включало достижение полной ремиссии (ПР), очень хорошей частичной ремиссии (ОХЧР) и частичной ремиссии (ЧР). Понятие общего ПочО включало достижение полного ПочО, частичного ПочО и минимального ПочО. ГемО и ПочО оценивали после каждых 2–4 курсов проведенной противоопухолевой терапии. У реципиентов ауто-ТГСК первичный анализ эффективности проводился через 100 дней после процедуры, после чего пациенты обследовались с частотой раз в 3–4 месяца.

## 2.6 Методы оценки безопасности терапии

Оценка развития НЯ на фоне проводимого комплексного лечения (противоопухолевая терапия, сопроводительная терапия, сеансы ГД или ПФ, выполнение ауто-ТГСК, выполнение алло-ТГСК) осуществлялась посредством сбора жалоб, физикального осмотра и выполнения клинического и биохимического анализов крови. Дополнительно проводились диагностические исследования в зависимости от выявленных НЯ, затрагивающих различные органы и системы.

Степень тяжести НЯ классифицировалась в соответствии с критериями STCAE, Version 5.0 [157].

## 2.7 Статистическая обработка результатов исследования

Первичное формирование базы данных осуществлялось с использованием программного обеспечения Microsoft Office Excel 2016 (Microsoft, США). Для статистической обработки полученных результатов применялись пакеты статистических программ IBM SPSS Statistics 23.0 (разработчик – IBM Corporation, США) и StatTech v. 4.12.5 (разработчик – общество с ограниченной ответственностью «Статтех», Россия).

Методы дескриптивной статистики выбирались на основании результатов проверки на нормальность по критерию Шапиро–Уилка. Параметры, подчиняющиеся закону нормального распределения, представлены в виде среднего арифметического ( $M$ ) и стандартного отклонения ( $SD$ ) с расчетом 95% доверительного интервала (95% ДИ). При отклонении от нормального распределения данные описывались через медиану ( $Me$ ) и интерквартильный размах ( $Q1-Q3$ ).

Категориальные параметры представлены в виде абсолютных чисел и процентов. Для процентных долей 95% ДИ рассчитывались по методу Клоппера–Пирсона. При проведении сравнительного анализа номинальных данных в качестве ключевого индикатора силы связи и величины эффекта рассчитывался показатель отношения шансов (ОШ) с определением границ 95% ДИ. Связь между показателями оценивали с помощью коэффициента корреляции Спирмена.

Оценка ВБП проводилась путем расчета временного интервала от старта специфической противоопухолевой терапии до момента фиксации прогрессии заболевания, рецидива или летального исхода вне зависимости от его этиологии. Под ОВ понимали длительность периода от инициации противоопухолевой терапии до смерти пациента. В случаях отсутствия целевого события данные

подвергались цензурированию на дату финального контакта с пациентом. Статистическая обработка показателей выживаемости проводилась методом Каплана–Майера. Для анализа статистических различий в выживаемости пациентов при сравнении между группами применялся регрессионный анализ Кокса. Различия считались статистически значимыми при уровне значимости  $p < 0,05$  [13].

### ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С ВПЕРВЫЕ ДИАГНОСТИРОВАННОЙ МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМОЙ, ОСЛОЖНЕННОЙ ГЕМОДИАЛИЗЗАВИСИМОЙ ПОЧЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ

#### 3.1 Общая характеристика пациентов с впервые диагностированной множественной миеломой, осложненной гемодиализзависимой почечной недостаточностью

В анализируемую группу вошли 39 пациентов с ВД ММ, осложненной ГДЗПН (группа гемодиализа), среди них 23 (59%) мужчины и 16 (41%) женщин (Рисунок 2).

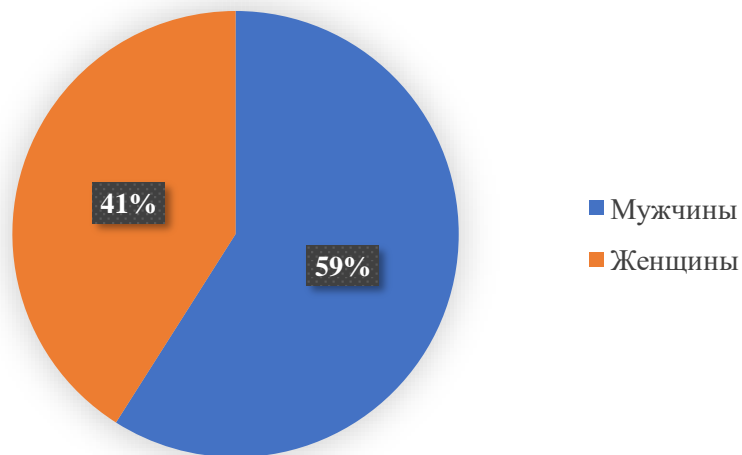


Рисунок 2 – Соотношение мужчин и женщин среди пациентов с впервые диагностированной множественной миеломой, осложненной гемодиализзависимой почечной недостаточностью

Медиана возраста пациентов в группе ГД составила 57 лет (диапазон 42–76), медиана возраста у женщин (n=16) – 55,8 лет, у мужчин (n=23) – 62 года. 10 (25,6%) пациентов были старше 65 лет.

Общая характеристика пациентов с ВД ММ, осложненной ГДЗПН, представлена в Таблице 5. 38 (97,4%) пациентам установлена 3 стадия ПН по классификации AKIN. Согласно классификации RIFLE, у 16 (41%) пациентов

выявлена ПН на стадии Failure (Недостаточности). У 38 (97,4%) пациентов диагностирована IIIВ стадия по Durie-Salmon. Согласно стадированию по системе ISS, у 36 (92,3%) установлена III стадия. Стадирование по системе R-ISS произведено у 22 (74,4%) пациентов, ввиду отсутствия данных о цитогенетическом исследовании или уровне ЛДГ в дебюте заболевания у 17 (25,6%) пациентов. Цитогенетическое исследование методом FISH образцов аспирата КМ было проведено у 19 (48,7%) пациентов. В ходе исследования у 4 (21%) пациентов верифицирована транслокация t(4;14). 15 (79%) пациентов отнесены в группу стандартного цитогенетического риска, среди них у 6 (31,6%) пациентов выявлена транслокация t(11;14). У 1 пациентки по результатам иммуногистохимического исследования биоптатов диагностированы экстрамедуллярные плазмоцитомы в ткани печени и правой молочной железы. У 1 пациента в дебюте с уровнем СЛЦ в сыворотке крови 36693 мг/л выполнялась биопсия ПЖК с целью исключения AL-амилоидоза и биопсия почки – диагностирована МКН, у 1 пациентки с уровнем СЛЦ в сыворотке в дебюте 3200 мг/л проведена биопсия почки, также установлена МКН. У 1 пациента выполнена биопсия ПЖК – диагноз AL-амилоидоза исключен.

Таблица 5 – Общая характеристика пациентов с впервые диагностированной множественной миеломой, осложненной гемодиализзависимой почечной недостаточностью

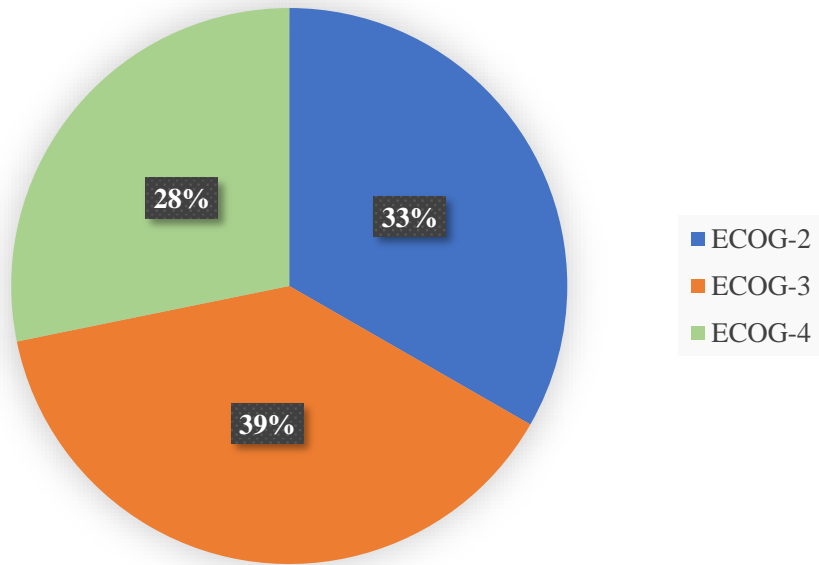
| Показатели                 | Категории        | Абс. | %    | 95% ДИ      |
|----------------------------|------------------|------|------|-------------|
| AKIN, стадия               | 2                | 1    | 2,6  | 0,1 – 13,5  |
|                            | 3                | 38   | 97,4 | 86,5 – 99,9 |
| RIFLE, стадия              | I                | 2    | 5,2  | 0,6 – 17,3  |
|                            | F                | 16   | 41,0 | 25,6 – 57,9 |
|                            | L                | 6    | 15,4 | 5,9 – 30,5  |
|                            | E                | 14   | 35,8 | 21,2 – 52,8 |
|                            | Не определено    | 1    | 2,6  | 0,1 – 13,5  |
| Цитогенетический риск      | Высокий риск*    | 4    | 21,1 | 6,1 – 45,6  |
|                            | Стандартный риск | 15   | 78,9 | 54,4 – 93,9 |
| Остеодеструктивный процесс | Отсутствие       | 2    | 5,2  | 0,6 – 17,3  |
|                            | Наличие          | 37   | 94,8 | 82,7 – 99,4 |

## Продолжение Таблицы 5

|  |               |    |      |             |
|--|---------------|----|------|-------------|
| Костные плазмоцитомы   | Отсутствие    | 29 | 74,4 | 57,9 – 87,0 |
|  | Наличие       | 10 | 25,6 | 13,0 – 42,1 |
| Экстрamedулярная плазмоцитома  | Отличие       | 38 | 97,4 | 86,5 – 99,9 |
|  | Наличие       | 1  | 2,6  | 0,1 – 13,5  |
| Durie-Salmon, стадия   | IIВ           | 1  | 2,6  | 0,1 – 13,5  |
|  | IIIВ          | 38 | 97,4 | 86,5 – 99,9 |
| ISS, стадия  | II            | 3  | 7,7  | 1,6 – 20,9  |
|  | III           | 36 | 92,3 | 79,1 – 98,4 |
| R-ISS, стадия  | II            | 3  | 7,7  | 1,6 – 20,9  |
|  | III           | 19 | 48,7 | 32,4 – 65,2 |
|  | Не определено | 17 | 43,6 | 27,8 – 60,4 |
| Примечание: AKIN (Acute Kidney Injury Network) – Группа по изучению острого почечного повреждения, RIFLE (Risk, Injury, Failure, Loss and End-Stage Kidney Disease (ESRD) – риск, повреждение, недостаточность, потеря функции, терминальная стадия почечной недостаточности, СЛЦ – свободные легкие цепи, ISS (International Staging System) – Международная система стадирования, R-ISS (Revised International Staging System) – пересмотренная Международная система стадирования;<br>*del 17p, t(4;14), t(14;16) |               |    |      |             |

Анализ функционального состояния пациентов при госпитализации выявил, что в 67% случаев (n=26) статус по шкале ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) варьировал в диапазоне 3–4 баллов, определяя значительную степень соматической декомпенсации у большинства больных в исследуемой группе. Статус 2 по шкале ECOG диагностирован у 13 (33%) пациентов (Рисунок 3).

Наиболее распространенной среди пациентов с ВД ММ группы ГД была секреция парапротеина типа IgG – 61,5% (κ – 35,9%, λ – 25,6%). Несколько реже фиксировалась секреция СЛЦ – 28,2% (κ – 23%, λ – 5,2%), а также 1 (2,6%) пациент с двойной секрецией IgG κ + IgA κ (Рисунок 4).



Примечание: ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) – Восточная кооперативная онкологическая группа

Рисунок 3 – Структура распределения пациентов с впервые диагностированной множественной миеломой, осложненной гемодиализзависимой почечной недостаточностью, в зависимости от общесоматического статуса, оцененного по шкале ECOG

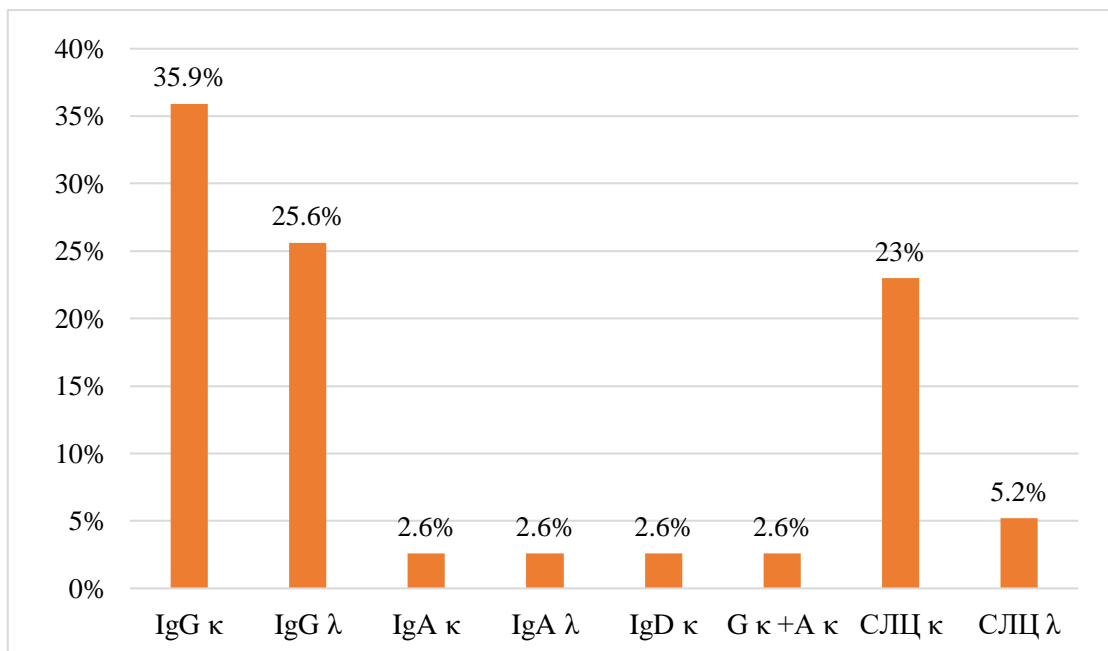


Рисунок 4 – Варианты секрети парпротеина у пациентов с впервые диагностированной множественной миеломой, осложненной гемодиализзависимой почечной недостаточностью

Лабораторные характеристики пациентов с ВД ММ, осложненной ГДЗПН, представлены в Таблице 6. Гиперкальциемия диагностирована у 18 (46,2%) больных, гиперкалиемия – у 12 (30,8%). Анемия любой степени выявлена у 36 (92,3%) пациентов, менее 8 г/дл – у 20 (51,2%) пациентов. Медиана концентрации сывороточного креатинина составила 631 мкмоль/л (max – 2138 мкмоль/л), мочевины – 21,7 ммоль/л (диапазон 16,05–31,55). Медиана СКФ (СКД-ЕРІ) составила 6,96 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> (диапазон 5,12–9,86). Уровень СЛЦ в сыворотке крови характеризовался значительной вариабельностью с медианой 3950 мг/л (диапазон 1225–19785).

Таблица 6 – Лабораторные характеристики пациентов с впервые диагностированной множественной миеломой, осложненной гемодиализзависимой почечной недостаточностью

| Показатели   | М ± SD /<br>Ме | 95% ДИ /<br>Q <sub>1</sub> – Q <sub>3</sub> | N  | Min    | Max     |
|--|----------------|---|----|--------|---------|
| Кальций, ммоль/л, Ме                                     | 2,65           | 2,20 – 3,51                                 | 39 | 1,72   | 4,28    |
| Калий, ммоль/л, Ме                                       | 4,6            | 4,20 – 5,36                                 | 39 | 3,40   | 8,74    |
| ЛДГ, Ед/л, Ме  | 407            | 310,75 –<br>579,25                          | 22 | 171,00 | 2290,00 |
| Альбумин, г/л,<br>М ± SD                                 | 35,4 ±<br>6,78 | 33,20 –<br>37,59                            | 39 | 18,80  | 45,40   |
| Уровень общего белка в<br>сыворотке крови, Ме            | 92             | 68,35 –<br>116,35                           | 39 | 53,00  | 149,40  |
| Уровень мочевины,<br>ммоль/л, Ме                         | 21,7           | 16,05 –<br>31,55                            | 39 | 7,1    | 78,4    |
| Уровень гемоглобина, г/дл,<br>М ± SD                     | 8,17 ±<br>2,07 | 7,50 – 8,84                                 | 39 | 4,8    | 12,3    |
| Уровень креатинина в<br>сыворотке крови, мкмоль/л,<br>Ме | 631            | 448– 807                                    | 39 | 296    | 2138    |
| СКФ (СКД-ЕРІ)<br>мл/мин/1,73м <sup>2</sup> , Ме          | 6,96           | 5,12 – 9,86                                 | 39 | 1,95   | 19,2    |
| Уровень М-протеина в<br>сыворотке крови, г/л, Ме         | 37,1           | 6,9 – 53                                    | 31 | 1      | 80,19   |
| Уровень СЛЦ в сыворотке<br>крови, мг/л, Ме               | 3950           | 1225 –<br>19785                             | 18 | 9      | 77670   |
| Уровень СЛЦ в моче,<br>г/сутки, Ме                       | 1,6            | 0,5 – 3,72                                  | 39 | 0,02   | 13      |

## Продолжение Таблицы 6

|  |                   |               |    |      |       |
|--|-------------------|---------------|----|------|-------|
| Уровень С-реактивного белка, мг/л, Ме  | 14,3              | 4,35 – 27,2   | 30 | 1,3  | 136,1 |
| Уровень $\beta$ -2 микроглобулина, мг/л, Ме  | 16,8              | 10,1 – 25,41  | 39 | 2,5  | 78,8  |
| Уровень общего белка в моче, г/сут, Ме   | 2,1               | 1 – 5,12      | 26 | 0,02 | 58,8  |
| Плазматические клетки КМ, %, М $\pm$ SD  | 44,82 $\pm$ 22,04 | 37,68 – 51,97 | 39 | 6,8  | 98,6  |
| Примечание: ЛДГ – лактатдегидрогеназа, СКФ – скорость клубочковой фильтрации, СКД-ЕPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration) – рабочая группа по исследованию эпидемиологии хронической болезни почек, СЛЦ – свободные легкие цепи, КМ – костный мозг |                   |               |    |      |       |

Структура сопутствующих заболеваний у пациентов с ВД ММ, осложненной ГДЗПН, представлена на Рисунке 5.

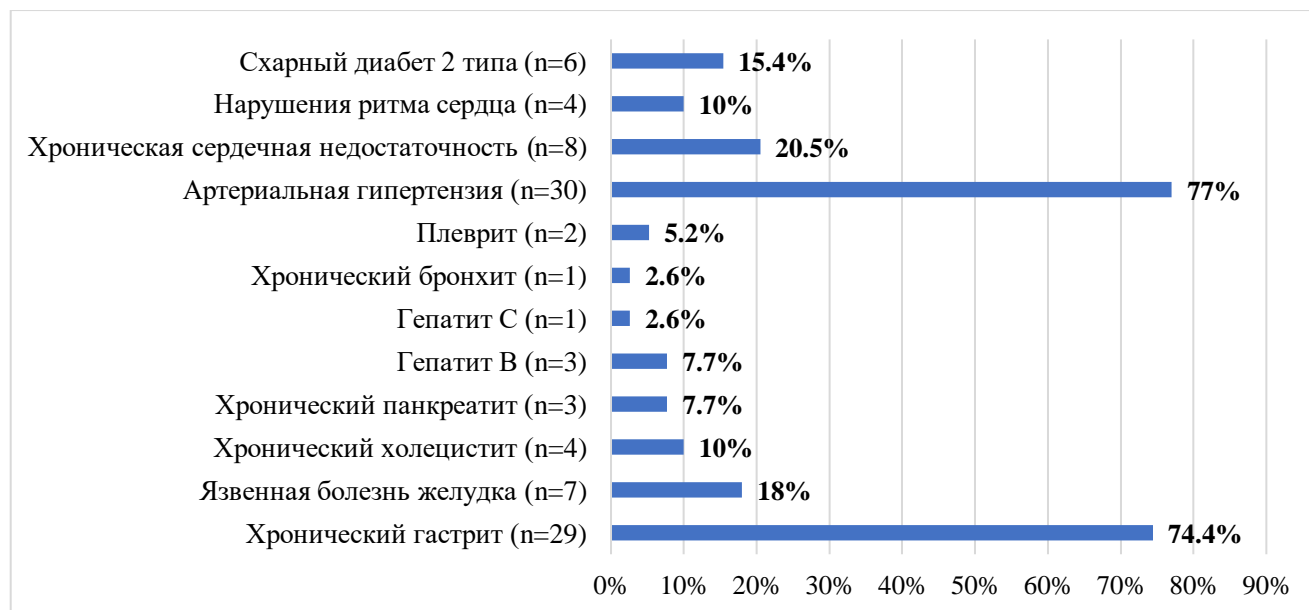


Рисунок 5 – Структура сопутствующих заболеваний у пациентов с впервые диагностированной множественной миеломой, осложненной гемодиализзависимой почечной недостаточностью

Обращает на себя внимание преобладание патологии со стороны сердечно-сосудистой системы (ССС): у 77% пациентов основной кардиологической

патологией была артериальная гипертензия, у 20% – хроническая сердечная недостаточность (ХСН), и желудочно-кишечного тракта (ЖКТ): у 74,4% пациентов выявлен хронический гастрит, у 18% – язвенная болезнь желудка.

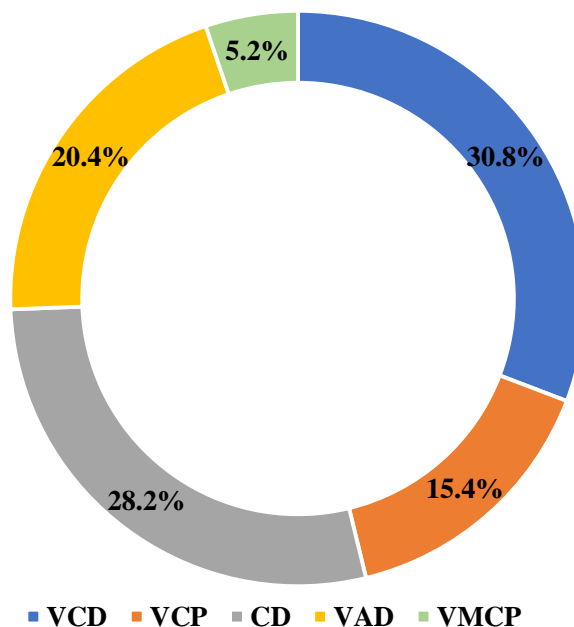
### **3.2 Общая характеристика проведенного комплексного лечения у пациентов с впервые диагностированной множественной миеломой, осложненной гемодиализзависимой почечной недостаточностью**

Основные данные по проводимой процедуре ГД у пациентов с ВД ММ, осложненной ГДЗПН, представлены в Таблице 7. Медиана интервала от старта сеансов ГД до начала противоопухолевой терапии составила 1 день (диапазон 0–9). Для достижения независимости от ГД пациентам в среднем требовалось проведение 14 сеансов (диапазон 2–78), при этом медиана времени до восстановления почечной функции, достаточной для прекращения ГД, составила 18 дней (диапазон 3–315). Наиболее частым типом сосудистого доступа для проведения сеансов ГД являлся бедренный катетер – 24 (61,5%) случая; реже использовались подключичный 14 (35,9%) и яремный 1 (2,6%) доступы. У 1 (2,6%) пациента развился илеофemorальный тромбоз на стороне установленного гемодиализного катетера. Получал антикоагулянты в лечебной дозировке с эффектом.

Таблица 7 – Основные данные по проводимой процедуре гемодиализа у пациентов с впервые диагностированной множественной миеломой, осложненной гемодиализзависимой почечной недостаточностью

| Показатели   | N  | Me | 95% ДИ / Q <sub>1</sub> – Q <sub>3</sub> | Min | max |
|--|----|----|--|-----|-----|
| Количество сеансов гемодиализа, число                                | 39 | 14 | 6,5 – 25,5                               | 2   | 78  |
| Время до независимости от гемодиализа, дни                           | 27 | 18 | 12 – 44,5                                | 3   | 315 |
| Время от старта гемодиализа до начала противоопухолевой терапии, дни | 39 | 1  | 1 – 2                                    | 0   | 9   |

Индукционная противоопухолевая терапия с включением бортезомиба была реализована у 18 (46,2%) пациентов. При этом 12 (30,8%) пациентов получили триплет VCD (бортезомиб, циклофосфамид, дексаметазон), 6 (15,4%) – VCP (бортезомиб, циклофосфамид, преднизолон) (Рисунок 6).



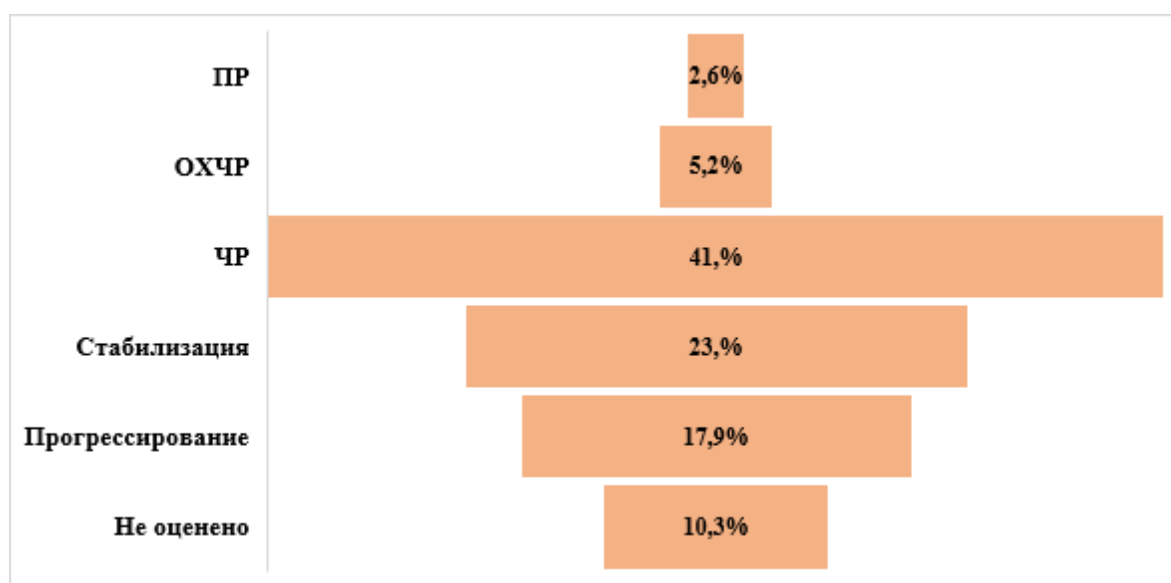
Примечание: VCD – бортезомиб, циклофосфамид, дексаметазон; VCP – бортезомиб, циклофосфамид, преднизолон; CD – циклофосфамид, дексаметазон; VAD – винкристин, доксорубин, дексаметазон; VMCP – винкристин, мелфалан, циклофосфамид, преднизолон

Рисунок 6 – Применяемые схемы индукционной противоопухолевой терапии у пациентов с впервые диагностированной множественной миеломой, осложненной гемодиализзависимой почечной недостаточностью

Оценка эффективности индукционного этапа терапии (после 3–4 курсов) проводилась согласно критериям IMWG 2016 г. ПР была верифицирована у 1 (2,6%) пациента, ОХЧР – у 2 (5,2%), ЧР – у 16 (41%) обследованных. Стабилизация процесса и прогрессирование заболевания отмечены у 9 (23%) и 7 (17,9%) больных соответственно. Суммарная частота общего ГемО составила 48,7% (n=19). Эффект не оценен у 4 (10,3%) больных (Рисунок 7).

Летальность на этапе индукции составила 4 (10,3%) пациента. Пациентка 75 лет погибла в процессе 1 курса противоопухолевой терапии от развившегося острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК), геморрагического

инфаркта ГМ, отека легких. У 1 пациентки 63 лет причиной смерти в процессе проведения 1 курса терапии стали развитие ДВС-синдрома, тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА), сепсиса, септического шока. 1 пациент 49 лет погиб в процессе проведения 2 курса в результате развития дыхательной недостаточности, отека ГМ, отека легких. 1 пациентка 56 лет погибла в процессе первого курса противоопухолевой терапии от развившейся ОДН на фоне ОРДС, двухсторонней пневмонии, ОПН в стадии анурии, сепсиса на фоне мочевого инфекции, панцитопении, коагулопатии.

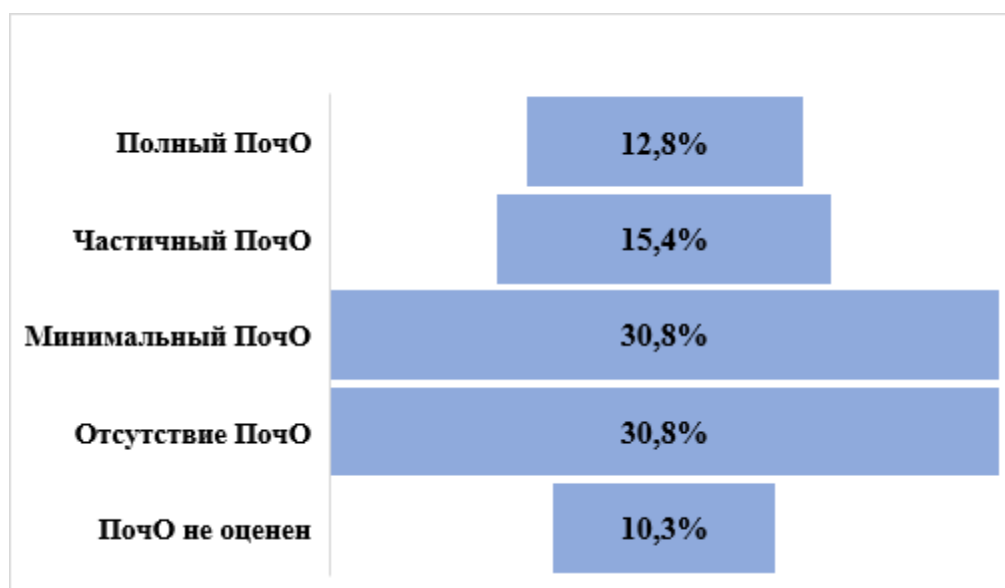


Примечание: ПР – полная ремиссия, ОХЧР – очень хорошая частичная ремиссия, ЧР – частичная ремиссия

Рисунок 7 – Структура гематологического ответа на индукционную противоопухолевую терапию у пациентов с впервые диагностированной множественной миеломой, осложненной гемодиализзависимой почечной недостаточностью

Частота достижения общего ПочО по завершении индукционного этапа противоопухолевой терапии составила 59% (n=23), включая достижение полного ПочО у 5 (12,8%) пациентов, частичного ПочО – у 6 (15,4%) пациентов, минимального ПочО – у 12 (30,8%) пациентов. ПочО отсутствовал у 12 (30,8%) пациентов; в 4 (10,3%) случаях оценка эффекта не проводилась. Показатель

независимости от ГД через 3 месяца после начала терапии составил 59% (n=23) (Рисунок 8).



Примечание: ПочО – почечный ответ

Рисунок 8 – Структура почечного ответа на индукционную противоопухолевую терапию у пациентов с впервые диагностированной множественной миеломой, осложненной гемодиализзависимой почечной недостаточностью

Спектр осложнений индукционной противоопухолевой терапии у больных ММ с ГДЗПН на Рисунке 9. Анемия, соответствующая критериям симптомокомплекса CRAB в дебюте, не учитывалась при оценке токсичности терапии. Гематологическая токсичность преимущественно проявлялась нейтропенией III–IV степени (33,3%), которая в 15,4% случаев протекала с развитием фебрильной нейтропении. В структуре инфекционных осложнений лидировала пневмония (41%). Сенсорная нейропатия была диагностирована у 3 (7,7%) пациентов. Развитие данного осложнения ассоциировалось с применением винкристиносодержащей схемы VAD у одного пациента и бортезомибсодержащей схемы VCD у 2 пациентов.

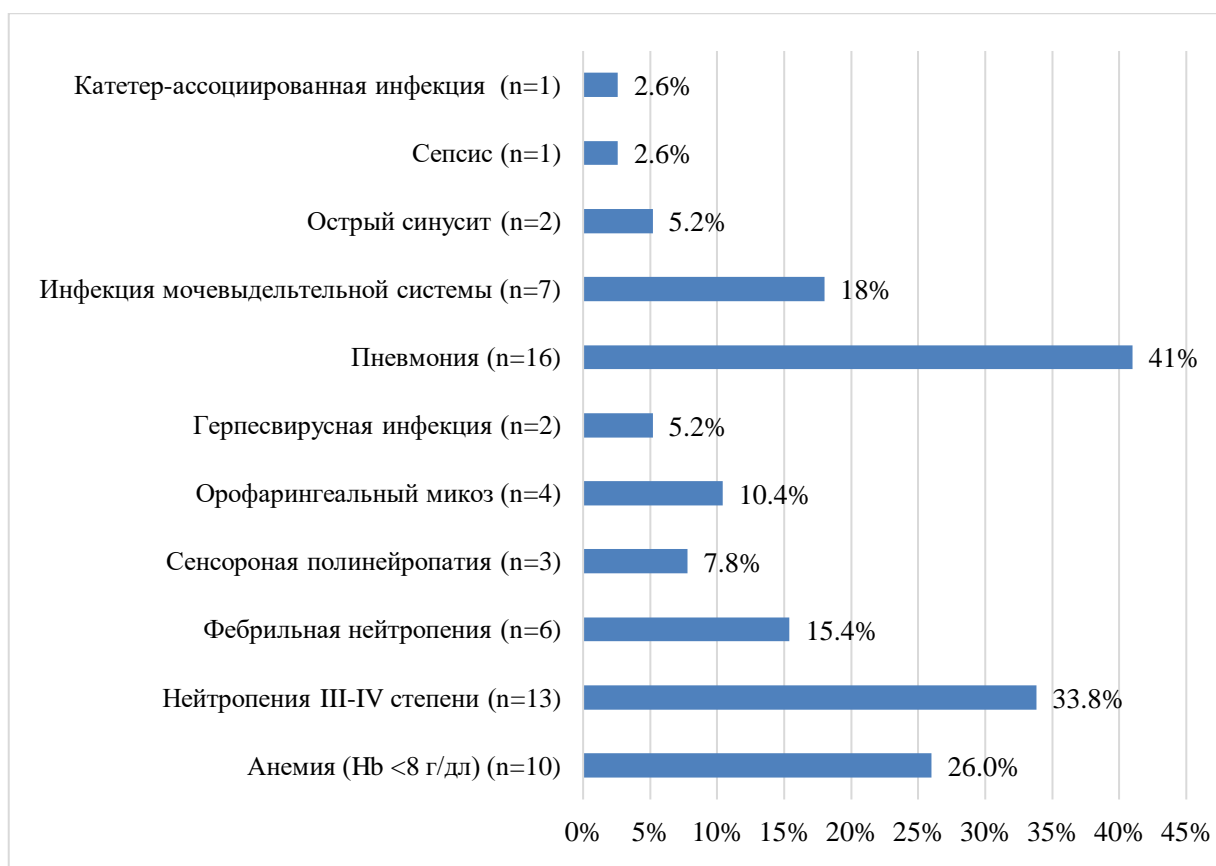


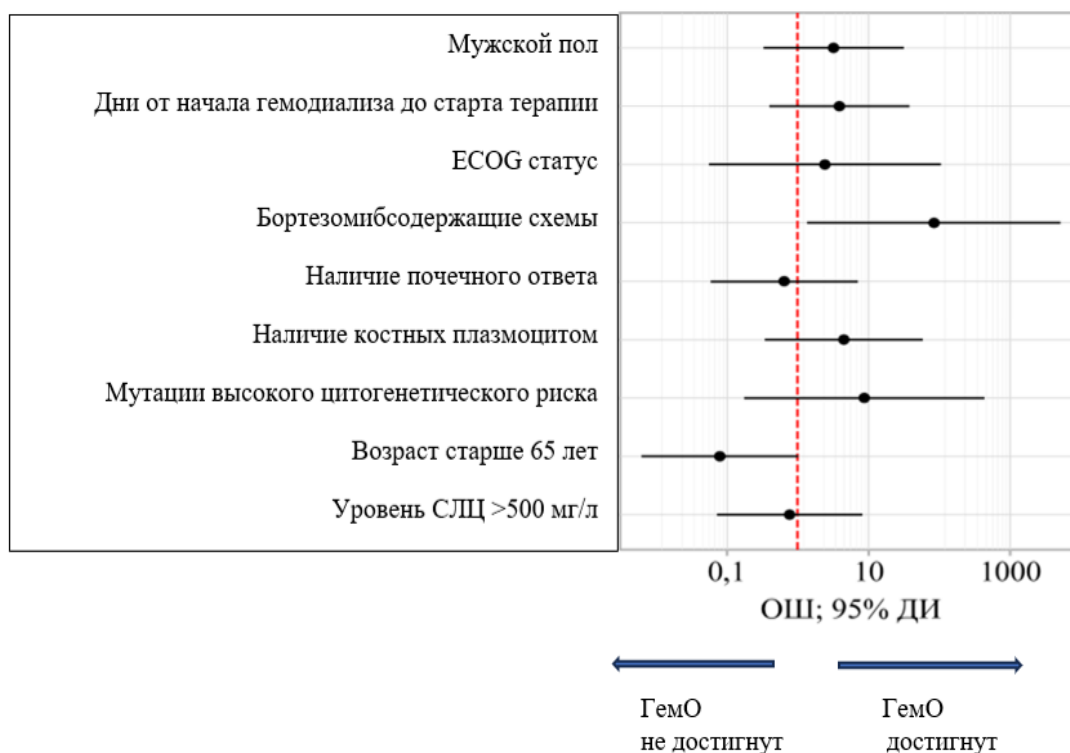
Рисунок 9 – Структура осложнений индукционной противоопухолевой терапии у пациентов с впервые диагностированной множественной миеломой, осложненной гемодиализзависимой почечной недостаточностью

### 3.3 Анализ факторов, влияющих на достижение гематологического ответа у пациентов с впервые диагностированной множественной миеломой, осложненной гемодиализзависимой почечной недостаточностью

Изучено влияние таких факторов на достижение ГемО, как возраст, пол, функциональный статус по шкале ECOG, наличие мутаций высокого цитогенетического риска, наличие костных плазмочитом, применяемые схемы противоопухолевой терапии, количество дней от начала ГД до старта противоопухолевой терапии, достижение ПочО, уровень СЛЦ в сыворотке крови методом логистической регрессии (Таблица 8, Рисунок 10).

Таблица 8 – Анализ факторов, влияющих на достижение гематологического ответа у пациентов с впервые диагностированной множественной миеломой, осложненной гемодиализзависимой почечной недостаточностью

| Предикторы   | Однофакторный анализ      |               | Многофакторный анализ       |               |
|--|---------------------------|---------------|-----------------------------|---------------|
|  | ОШ; 95% ДИ                | p             | ОШ; 95% ДИ                  | p             |
| <b>Возраст:</b><br>Старше 65 лет<br>Моложе 65 лет  | 0,367;<br>0,077 – 1,742   | 0,207         | 0,080;<br>0,006 – 1,021     | 0,052         |
| <b>Пол:</b><br>Женский<br>Мужской  | 1,517;<br>0,387 – 5,954   | 0,550         | 3,202;<br>0,327 – 31,343    | 0,317         |
| <b>ЕСОG статус:</b><br>1-2<br>3-4  | 0,402;<br>0,099 – 1,623   | 0,201         | 0,769;<br>0,072 – 8,207     | 0,828         |
| <b>Высокий цитогенетический риск:</b><br>Наличие<br>Отсутствие   | 3,857;<br>0,361 – 41,182  | 0,264         | 8,721;<br>0,175 – 435,720   | 0,278         |
| <b>Костные плазмоцитомы:</b><br>Наличие<br>Отсутствие  | 1,167;<br>0,271 – 5,023   | 0,836         | 4,486;<br>0,347 – 57,974    | 0,250         |
| <b>Противоопухолевая терапия:</b><br>Без бортезомиба<br>Бортезомибсодержащая   | 10,111;<br>2,085 – 49,009 | <b>0,004*</b> | 84,150;<br>1,365 – 5187,463 | <b>0,035*</b> |
| <b>Количество дней от начала гемодиализа до старта терапии:</b><br>≥2 дней<br><2 дней  | 1,929;<br>0,509 – 7,308   | 0,334         | 3,873;<br>0,396 – 37,902    | 0,245         |
| <b>Почечный ответ:</b><br>Наличие<br>Отсутствие  | 0,317;<br>0,079 – 1,283   | 0,107         | 0,644;<br>0,059 – 7,029     | 0,718         |
| <b>Уровень СЛЦ в сыворотке крови:</b><br>≥500 мг/л<br><500 мг/л  | 0,295;<br>0,063 – 1,380   | 0,121         | 2,421;<br>0,056 – 104,899   | 0,646         |
| Примечание: ОШ – отношение шансов, ДИ – доверительный интервал, СЛЦ – свободные легкие цепи, ЕСОG (Eastern Cooperative Oncology Group) – Восточная кооперативная онкологическая группа;<br>* – влияние предиктора статистически значимо (p<0,05) |                           |               |                             |               |



Примечание: ОШ – отношение шансов, ДИ – доверительный интервал, ГемО – гематологический ответ, ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) – Восточная кооперативная онкологическая группа, СЛЦ – свободные легкие цепи

Рисунок 10 – Оценка отношения шансов с 95% ДИ достижения гематологического ответа в зависимости от исследуемых факторов у пациентов с впервые диагностированной множественной миеломой, осложненной гемодиализзависимой почечной недостаточностью

Анализ ROC-кривой подтвердил высокую предсказательную силу модели: площадь под ROC-кривой (AUC) составила 0,920 (95% ДИ: 0,822–1,000),  $p < 0,001$ . При этом чувствительность модели достигла 60,9%, а специфичность – 75% (Рисунок 11).

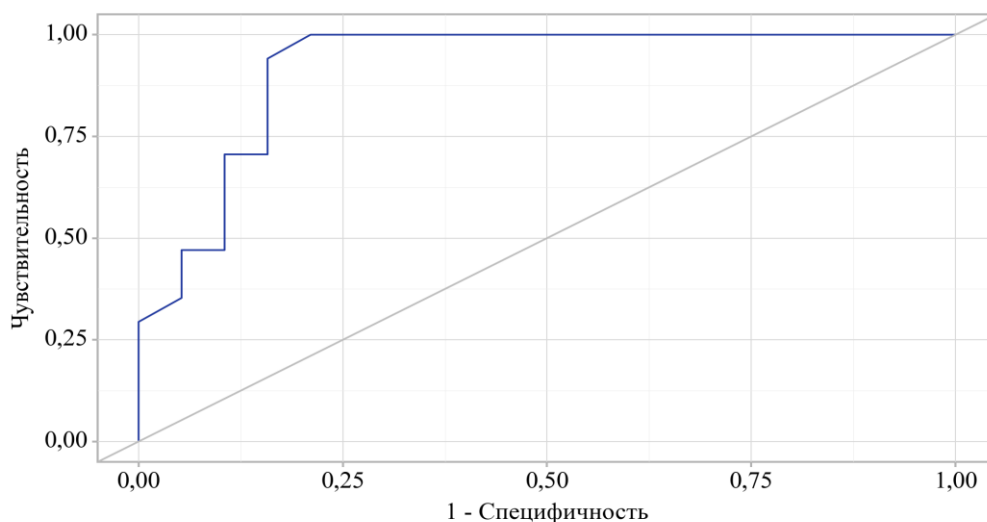


Рисунок 11 – ROC-кривая, характеризующая дискриминационную способность регрессионной модели при прогнозировании гематологического ответа

Таким образом, единственным предиктором достижения ГемО, идентифицированным в настоящем исследовании, стало применение бортезомибсодержащих схем противоопухолевой терапии (ОШ 84,15; 95% ДИ: 1,365–5187,463;  $p=0,035$ ). Другие предикторы не достигли статистической значимости. При сравнении показателей достижения ГемО в зависимости от применяемых схем индукционной противоопухолевой терапии статистически значимо было больше случаев достижения ГемО у пациентов ( $n=13$  (81,2%)), у которых в качестве режима индукционной противоопухолевой терапии применялись бортезомибсодержащие схемы, по сравнению с пациентами ( $n=6$  (30%)), у которых использовались схемы без включения бортезомиба.

#### **3.4 Анализ факторов, влияющих на достижение почечного ответа у пациентов с впервые диагностированной множественной миеломой, осложненной гемодиализзависимой почечной недостаточностью**

Для определения вероятности достижения ПочО методом логистической регрессии была предложена прогностическая модель. В качестве ключевых предикторов в модель включены такие показатели, как возраст, пол, функциональный статус по шкале ECOG, наличие мутаций высокого риска,

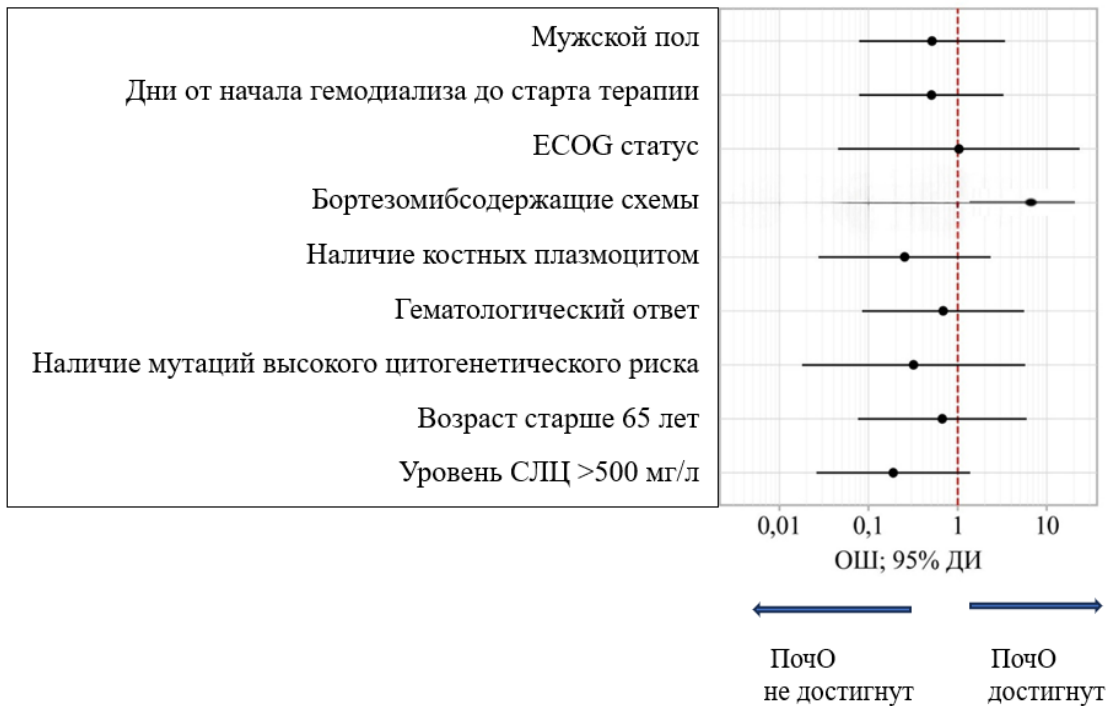
наличие костных плазмоцитом, применяемые схемы противоопухолевой терапии, достижение ГемО, количество дней от начала ГД до старта противоопухолевой терапии, уровень СЛЦ в сыворотке крови (Таблица 9, Рисунок 12).

Таблица 9 – Анализ факторов, влияющих на достижение почечного ответа у пациентов с впервые диагностированной множественной миеломой, осложненной гемодиализзависимой почечной недостаточностью

| Предикторы   | Однофакторный анализ    |               | Многофакторный анализ    |               |
|--|-------------------------|---------------|--------------------------|---------------|
|  | ОШ; 95% ДИ              | p             | ОШ; 95% ДИ               | p             |
| <b>Возраст:</b><br>Старше 65 лет<br>Моложе 65 лет                            | 0,529;<br>0,121 – 2,326 | 0,400         | 0,672;<br>0,076 – 5,924  | 0,721         |
| <b>Пол:</b><br>Женский<br>Мужской  | 0,622;<br>0,155 – 2,492 | 0,503         | 0,515;<br>0,078 – 3,404  | 0,491         |
| <b>ЕСОГ статус:</b><br>1-2<br>3-4  | 0,578;<br>0,137 – 2,433 | 0,455         | 0,189;<br>0,026 – 1,376  | 0,100         |
| <b>Высокий цитогенетический риск:</b><br>Наличие<br>Отсутствие               | 0,600;<br>0,074 – 4,836 | 0,631         | 0,319;<br>0,018 – 5,692  | 0,437         |
| <b>Костные плазмоцитомы:</b><br>Наличие<br>Отсутствие                        | 0,529;<br>0,121 – 2,326 | 0,400         | 0,254;<br>0,027 – 2,349  | 0,227         |
| <b>Противоопухолевая терапия:</b><br>Бортезомибсодержащая<br>Без бортезомиба | 0,189;<br>0,041 – 0,875 | <b>0,032*</b> | 7,892;<br>1,453 – 15,535 | <b>0,046*</b> |
| <b>Гематологический ответ:</b><br>Наличие<br>Отсутствие                      | 0,317;<br>0,079 – 1,283 | 0,107         | 0,688;<br>0,085 – 5,568  | 0,726         |
| <b>Уровень СЛЦ в сыворотке крови:</b><br>≥500 мг/л<br>< 500 мг/л             | 0,327;<br>0,071 – 1,508 | 0,152         | 1,036;<br>0,046 – 23,571 | 0,982         |

## Продолжение Таблицы 9

|  |                         |       |                         |       |
|--|-------------------------|-------|-------------------------|-------|
| <b>Количество дней от начала гемодиализа до старта терапии:</b><br>≥2 дней<br><2 дней  | 1,111;<br>0,288 – 4,289 | 0,878 | 0,509;<br>0,079 – 3,294 | 0,478 |
| Примечание: ОШ – отношение шансов, ДИ – доверительный интервал, СЛЦ – свободные легкие цепи, ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) – Восточная кооперативная онкологическая группа;<br>* – влияние предиктора статистически значимо ( $p < 0,05$ ) |                         |       |                         |       |



Примечание: ОШ – отношение шансов, ДИ – доверительный интервал, ПочО – почечный ответ, ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) – Восточная кооперативная онкологическая группа, СЛЦ – свободные легкие цепи

Рисунок 12 – Оценка отношения шансов с 95% ДИ достижения почечного ответа в зависимости от исследуемых факторов у пациентов с впервые диагностированной множественной миеломой, осложненной гемодиализзависимой почечной недостаточностью

При оценке зависимости вероятности достижения ПочО от применяемых схем противоопухолевой терапии с помощью ROC-анализа была получена следующая кривая. Площадь под ROC-кривой (AUC) составила 0,787 (95% ДИ:

0,640–0,935),  $p=0,004$ . Чувствительность и специфичность полученной прогностической модели составили 72,7% и 71,4% соответственно (Рисунок 13).

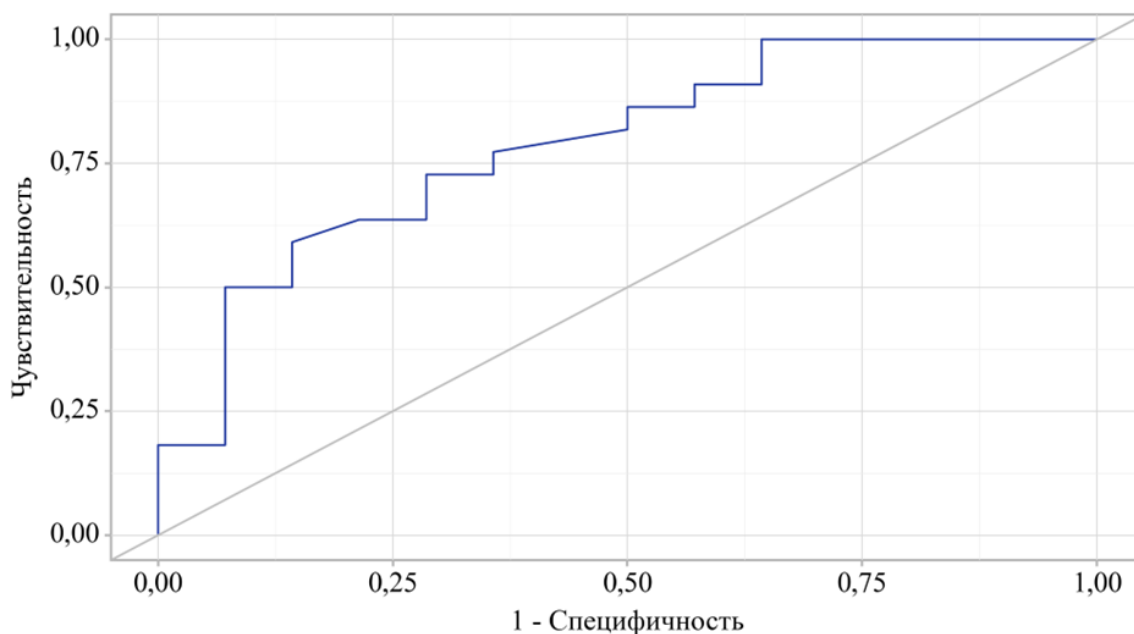


Рисунок 13 – ROC-кривая, характеризующая дискриминационную способность регрессионной модели при прогнозировании почечного ответа у пациентов с впервые диагностированной множественной миеломой, осложненной гемодиализзависимой почечной недостаточностью

При анализе факторов, влияющих на достижение ПочО, установлено статистически значимое благоприятное влияние применяемых бортезомибсодержащих схем противоопухолевой терапии у пациентов с ВД ММ, осложненной ГДЗПН (ОШ 7,892; 95% ДИ: 1,453–15,535,  $p=0,046$ ). Так, у пациентов, получавших схемы противоопухолевой терапии с включением бортезомиба, достижение ПочО диагностировано в 77,8% случаев ( $n=14$ ) по сравнению с 42,9% ( $n=9$ ) в группе пациентов, получавших противоопухолевую терапию без включения бортезомиба.

### **3.5 Эффективность и безопасность выполнения высокодозной химиотерапии с последующей аутологичной трансплантацией гемопоэтических клеток у пациентов с впервые диагностированной множественной миеломой, осложненной гемодиализзависимой почечной недостаточностью**

#### **3.5.1 Сравнительная характеристика пациентов с впервые диагностированной множественной миеломой в зависимости от наличия гемодиализзависимой почечной недостаточности, у которых выполнялась аутологичная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток**

В исследуемой когорте из 39 пациентов с ВД ММ, осложненной ГДЗПН, 29 (74,4%) пациентов соответствовали возрастному критерию (моложе 65 лет) и рассматривались как потенциальные кандидаты для выполнения ВДХТ с последующей ауто-ТГСК. Однако реализация данной терапевтической стратегии оказалась возможной не во всех случаях. Основными лимитирующими факторами послужили: летальность на этапе индукции у 3 (10,3%) пациентов, недостаточная эффективность проведенной индукционной противоопухолевой терапии: у 8 (27,6%) пациентов наилучшим ответом была стабилизация процесса, у 6 (20,7%) – прогрессирование, а также наличие тяжелой сопутствующей патологии у 5 (17,2%) пациентов. В результате этап ВДХТ с последующей ауто-ТГСК был осуществлен у 7 пациентов (24,1% от группы потенциальных кандидатов), включая 4 мужчин и 3 женщин.

Для проведения сравнительного анализа и объективной оценки эффективности и безопасности этапа ВДХТ с последующей ауто-ТГСК у пациентов с ГДЗПН и без почечной дисфункции в дебюте в исследование была включена контрольная группа: 14 пациентов с ВД ММ без признаков ГДЗПН, у которых выполнен этап ВДХТ с последующей ауто-ТГСК (соотношение 1:2) (n=14). Подробная клиничко-лабораторная характеристика данных групп систематизирована в Таблице 10.

Таблица 10 – Сравнительная клинико-лабораторная характеристика исследуемых групп пациентов с множественной миеломой в зависимости от наличия гемодиализзависимой почечной недостаточности в дебюте перед проведением этапа высокодозной химиотерапии

| Показатели  | Гемодиализзависимая почечная недостаточность в дебюте |             | p       |
|---|---|-------------|---------|
|   | Да (n=7)  | Нет (n=14)  |         |
| <b>Медиана (диапазон) возраста, лет</b>   | 51 (46-59)  | 55 (41-61)  | 0,132   |
| <b>Пол, абс. (%)</b>  |   |             |         |
| Мужчины   | 4 (57,1%)   | 8 (57,1%)   | 1,000   |
| Женщины   | 3 (42,9%)   | 6 (42,9%)   |         |
| <b>Статус ECOG, абс. (%)</b>  |   |             |         |
| 1-2   | 3 (42,9%)   | 8 (57,1%)   | 0,876   |
| 3-4   | 4 (57,1%)   | 6 (42,9%)   |         |
| <b>М-градиент, тип, абс. (%)</b>  |   |             |         |
| Gk  | 4 (57,1%)   | 3 (21,4%)   | 0,153   |
| Gλ  | 0 (0,0%)  | 5 (35,7%)   |         |
| Ak  | 1 (14,3%)   | 4 (28,6%)   |         |
| Gk+Ak   | 1 (14,3%)   | 0 (0,0%)    |         |
| СЛЦ   | 1 (14,3%)   | 2 (14,3%)   |         |
| <b>Цитогенетический риск, абс. (%)</b>  |   |             |         |
| Высокий*  | 1 (14,3%)   | 3 (21,4%)   | 0,829   |
| Стандартный   | 5 (71,4%)   | 10 (71,4%)  |         |
| Не известно   | 1 (14,3%)   | 1 (7,1%)    |         |
| <b>Костные плазмоцитомы, абс. (%)</b>   |   |             |         |
| Наличие   | 1 (14,3%)   | 8 (57,1%)   | 0,159   |
| Отсутствие  | 6 (85,7%)   | 6 (42,9%)   |         |
| <b>ISS, абс. (%)</b>  |   |             |         |
| II  | 1 (14,3%)   | 6 (42,9%)   | 0,337   |
| III   | 6 (85,7%)   | 8 (57,1%)   |         |
| <b>R-ISS, абс. (%)</b>  |   |             |         |
| II  | 1 (14,3%)   | 5 (35,7%)   | 0,248   |
| III   | 5 (71,4%)   | 9 (64,3%)   |         |
| <b>Медиана (диапазон) уровня креатинина на момент выполнения ауто-ТГСК, мкмоль/л</b>            | 175 (167-207)   | 70 (62-76)  | <0,001* |
| <b>Медиана (диапазон) СКФ СКД-ЕPI на момент выполнения ауто-ТГСК, мл/мин/1,73 м<sup>2</sup></b> | 36 (26-41)  | 91 (78-107) | <0,001* |

## Продолжение Таблицы 10

|   |               |               |       |
|---|---------------|---------------|-------|
| <b>Индукционная противоопухолевая терапия, абс. (%)</b>   |               |               |       |
| VCD   | 3 (42,9%)     | 9 (64,3%)     | 0,066 |
| VCP   | 2 (28,6%)     | 3 (21,4%)     |       |
| VAD   | 2 (28,6%)     | 1 (7,1%)      |       |
| VMCP  | 0 (0,0%)      | 1 (7,1%)      |       |
| <b>Гематологический ответ после индукционной терапии, абс. (%)</b>  |               |               |       |
| ПР  | 1 (14,3%)     | 4 (28,6%)     | 0,769 |
| ОХЧР  | 3 (42,9%)     | 5 (35,7%)     |       |
| ЧР  | 3 (42,9%)     | 5 (35,7%)     |       |
| <b>Медиана циклов индукционной терапии (разброс) до ауто-ТГСК, число</b>  | 5 (3-6)       | 5 (4-8)       | 0,117 |
| <b>Медиана дней от начала индукции до ауто-ТГСК, дни</b>  | 231 (150-313) | 263 (121-311) | 0,225 |
| Примечание: ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) – Восточная кооперативная онкологическая группа, СЛЦ – свободные легкие цепи, ISS (International Staging System) – Международная система стадирования, R-ISS (Revised International Staging System) – пересмотренная Международная система стадирования, ауто-ТГСК – аутологичная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток, СКФ – скорость клубочковой фильтрации, СКД-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration) – рабочая группа по исследованию эпидемиологии хронической болезни почек, VCD – бортезомиб, циклофосфамид, дексаметазон, VCP – бортезомиб, циклофосфамид, преднизолон, VAD – винкристин, доксорубин, дексаметазон, VMCP – винкристин, мелфалан, циклофосфамид, преднизолон, ПР – полная ремиссия, ОХЧР – очень хорошая частичная ремиссия, ЧР – частичная ремиссия; *del 17p, t (4;14), t (14;16) |               |               |       |

Группы были сопоставимы по основным клинико-демографическим характеристикам (медиана возраста 51 против 55 лет,  $p=0,132$ , доля мужчин – 57% в обеих выборках) и функциональному статусу по ECOG ( $p=0,876$ ). Значимых различий в структуре секретируемого парапротеина ( $p=0,153$ ), цитогенетического риска ( $p=0,829$ ) и наличии костных плазмочитом ( $p=0,159$ ) не выявлено. Большинство пациентов в обеих группах имели III стадию по ISS ( $p=0,337$ ) и R-ISS ( $p=0,248$ ). Статистически достоверные различия касались только показателей азотистого обмена: в основной группе уровень креатинина был закономерно выше (175 против 70 мкмоль/л,  $p<0,001$ ), а СКФ – ниже (36 против 91 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>,  $p<0,001$ ). По параметрам предтрансплантационного лечения группы были однородны: медиана циклов индукции составила 5 ( $p=0,117$ ), преобладали

бортезомибсодержащие схемы ( $p=0,066$ ). Таким образом, сформированные выборки репрезентативны для проведения сравнительного анализа.

В группе пациентов с ВД ММ, осложненной ГДЗПН, методом FISH обследовано 6 (85,7%) пациентов. Структура выявленных аберраций включала транслокацию высокого риска  $t(4;14)$  у 1 (14,3%) пациента. Транслокация  $t(11;14)$  детектирована у 2 (28,6%) пациентов. У 1 пациента в дебюте с уровнем СЛЦ в сыворотке крови 36693 мг/л выполнялась биопсия ПЖК с целью исключения AL-амилоидоза и биопсия почки – диагностирована МКН, у 1 пациентки с уровнем СЛЦ в сыворотке в дебюте 3200 мг/л проведена биопсия почки, также установлена МКН. У 4 (42,8%) пациентов во время проведения сеансов ГД применяли полисульфоновые фильтры Emic2. Проведение программного ГД не сопровождалось развитием каких-либо осложнений.

### **3.5.2 Эффективность выполнения аутологичной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток у пациентов с впервые диагностированной множественной миеломой, осложненной гемодиализзависимой почечной недостаточностью**

На следующем этапе исследования был проведен сравнительный анализ параметров заготовки стволовых клеток периферической крови (СКПК), режимов кондиционирования и непосредственной эффективности проведенной ВДХТ с последующей ауто-ТГСК в двух группах пациентов с ВД ММ, осложненной ГДЗПН, и без почечной дисфункции. Сравнительные данные по этапам лечения и достигнутым результатам представлены в Таблице 11.

Методы мобилизации СКПК и эффективность сбора  $CD34^+$  клеток в группах были сопоставимы ( $p=0,659$  и  $p=0,296$  соответственно). Медиана количества сеансов афереза в обеих группах составила 2.

Таблица 11 – Основные данные по процедуре аутологичной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток у пациентов с впервые диагностированной множественной миеломой в зависимости от наличия гемодиализзависимой почечной недостаточности

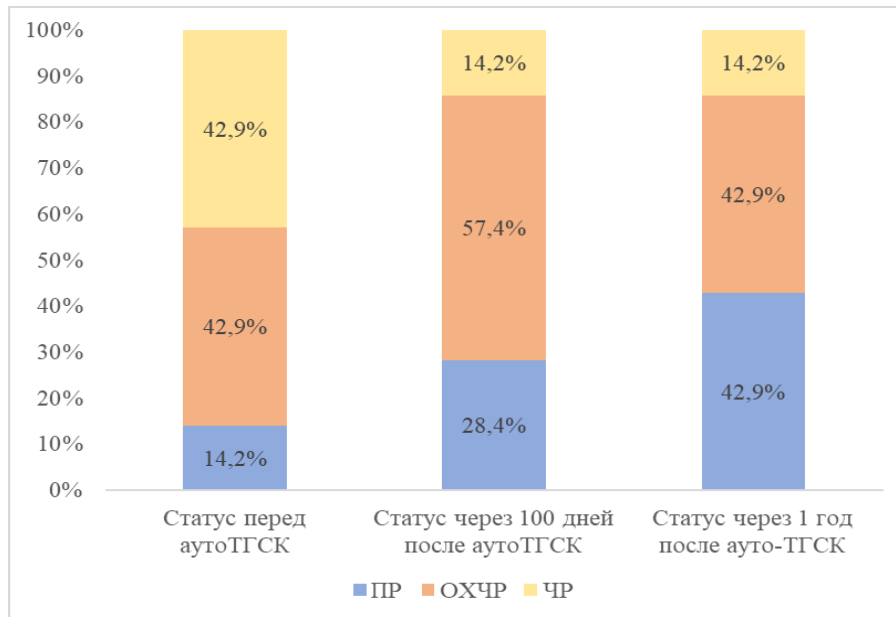
| Показатели  | Гемодиализзависимая почечная недостаточность в дебюте |                 | p     |
|---|---|-----------------|-------|
|   | Да (n=7)  | Нет (n=14)      |       |
| <b>Метод мобилизации СКПК</b>   |   |                 |       |
| G-CSF   | 4 (57,4%)   | 6 (42,9%)       | 0,659 |
| Циклофосфамид 4 г/м <sup>2</sup> +G-CSF   | 3 (42,9%)   | 8 (57,1%)       |       |
| Медиана сеансов афереза, количество   | 2 (1-4)   | 2 (1-4)         | 0,485 |
| Медиана количества заготовленных CD34+ клеток, ×10 <sup>6</sup> /кг   | 6,6 (3,16-18,84)                                      | 8,1 (5,9-11,89) | 0,296 |
| <b>Доза мелфалана, мг/м<sup>2</sup></b>   |   |                 |       |
| 200 мг/м <sup>2</sup>   | 4 (57,4%)   | 14 (100%)       | 0,078 |
| 140 мг/м <sup>2</sup>   | 2 (28,4%)   |                 |       |
| 120 мг/м <sup>2</sup> *   | 1 (14,2%)   |                 |       |
| <b>Ауто-ТГСК</b>  |   |                 |       |
| Одна  | 6 (85,8%)   | 9 (64,3%)       | 0,613 |
| Тандемная   | 1 (14,2%)   | 5 (35,7%)       |       |
| <b>Статус перед ауто-ТГСК, абс. (%)</b>   |   |                 |       |
| ПР  | 1 (14,2%)   | 2 (14,3%)       | 1,000 |
| ОХЧР  | 3 (42,9%)   | 6 (42,9%)       |       |
| ЧР  | 3 (42,9%)   | 6 (42,9%)       |       |
| <b>Статус через 100 дней после ауто-ТГСК, абс. (%)</b>  |   |                 |       |
| ПР  | 2 (28,4%)   | 10 (71,4%)      | 0,171 |
| ОХЧР  | 4 (57,4%)   | 3 (21,4%)       |       |
| ЧР  | 1 (14,2%)   | 1 (7,1%)        |       |
| <b>Статус через 1 год после ауто-ТГСК, абс. (%)</b>   |   |                 |       |
| ПР  | 3 (42,9%)   | 9 (64,3%)       | 0,368 |
| ОХЧР  | 3 (42,9%)   | 4 (28,6%)       |       |
| ЧР  | 1 (14,2%)   | 0 (0,0%)        |       |
| Рецидив   | 0 (0,0%)  | 1 (7,1%)        |       |
| Примечание: СКПК – стволовые клетки периферической крови, ауто-ТГСК – аутологичная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток, G-CSF (Granulocyte colony-stimulating factor) – гранулоцитарный колониестимулирующий фактор; ауто-ТГСК – аутологичная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток, ПР – полная ремиссия, ОХЧР – очень хорошая частичная ремиссия, ЧР – частичная ремиссия;<br>*режим кондиционирования: мелфалан 120 мг/м <sup>2</sup> +бендамустин 100 мг/м <sup>2</sup> |   |                 |       |

При выборе режима кондиционирования у пациентов с ГДЗПН чаще применялась редукция дозы мелфалана до 120–140 мг/м<sup>2</sup> (42,6%), тогда как в

контрольной группе во всех случаях использовалась стандартная доза 200 мг/м<sup>2</sup> (p=0,078). Динамика противоопухолевого ответа не имела статистически значимых межгрупповых различий во всех контрольных точках.

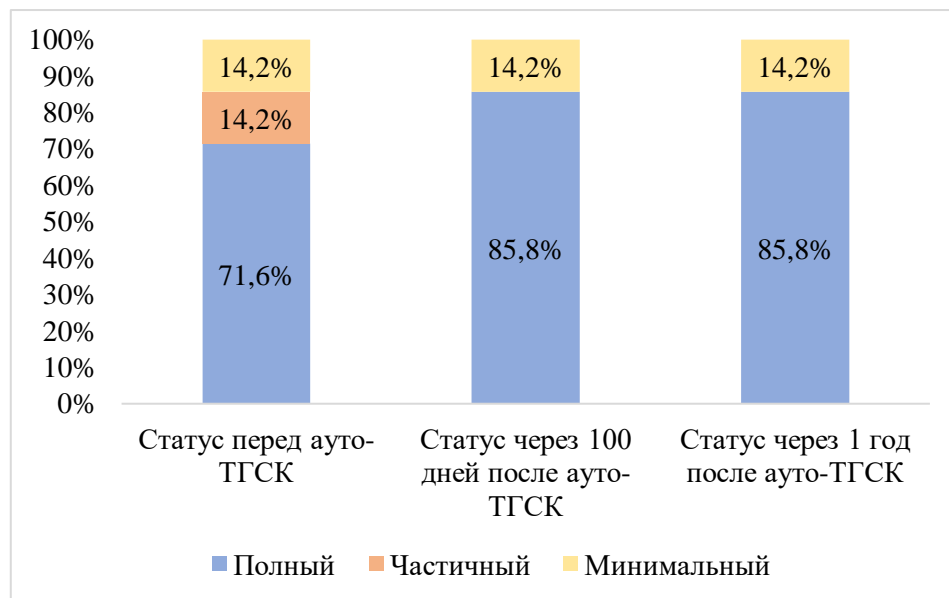
В группе пациентов с ГДЗПН у одной пациентки в качестве режима кондиционирования применялся мелфалан 120 мг/м<sup>2</sup> + бендамустин 100 мг/м<sup>2</sup>, в двух случаях доза мелфалана была редуцирована до 140 мг/м<sup>2</sup>, у 1 пациентки в связи с сохранением минимального ПочО (СКФ (СКД-ЕРІ) 18 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>). На момент выполнения ауто-ТГСК ни один из больных не нуждался в проведении сеансов ГД. Проведение индукционной противоопухолевой терапии у пациентов с ВД ММ, осложненной ГДЗПН, позволило достичь ПР у 1 (14,2%) пациента, ОХЧР – у 3 (42,9%) пациентов, ЧР – также у 3 (42,9%) пациентов. При контрольном обследовании на 100-й день после проведения ВДХТ с последующей ауто-ТГСК ПР диагностирована у 2 (28,4%) пациентов, ОХЧР – у 4 (57,4%) пациентов, ЧР сохранялась у 1 (14,2%) пациента. Углубление ГемО после высокодозного этапа отмечено у 3 (42,9%) пациентов: 1 (14,2%) пациент с ОХЧР достиг ПР после ауто-ТГСК, 2 (28,4%) пациента с ЧР достигли ОХЧР после ауто-ТГСК. Через 12 месяцев после ауто-ТГСК на фоне поддерживающей терапии леналидомидом у пациента с ОХЧР была верифицирована конверсия ответа в ПР (Рисунок 14).

В соответствии с критериями IMWG 2010 г., на этапе индукционной терапии общий ПочО был зафиксирован у всех 7 (100%) пациентов: 5 (71,6%) пациентов достигли полного ПочО, 1 (14,2%) – частичного ПочО и 1 (14,2%) – минимального ПочО. При оценке ПочО через 100 дней после ауто-ТГСК у 6 (85,8%) пациентов диагностирован полный ПочО, у 1 (14,2%) пациентки сохранялся минимальный ПочО. 1 (14,2%) пациент с частичным ПочО улучшил показатель до полного ПочО (Рисунок 15).



Примечание: ПР – полная ремиссия, ОХЧР – очень хорошая частичная ремиссия, ЧР – частичная ремиссия, ауто-ТГСК – аутологичная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток

Рисунок 14 – Гематологический ответ на различных этапах терапии пациентов с впервые диагностированной множественной миеломой, осложненной гемодиализзависимой почечной недостаточностью, у которых выполнялась аутологичная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток



Примечание: ауто-ТГСК – аутологичная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток

Рисунок 15 – Почечный ответ на различных этапах терапии у пациентов с впервые диагностированной множественной миеломой, осложненной гемодиализзависимой почечной недостаточностью, у которых выполнялась аутологичная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток

У пациентки, достигнувшей ЧР и минимальный ПочО (СКФ (СКД-ЕРІ) 18 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>) на этапе индукционной противоопухолевой терапии, на всех других этапах сохранялись ЧР и минимальный ПочО без улучшения ГемО и ПочО. Длительность ЧР составила 61 месяц. У пациента с улучшением ГемО до ОХЧР после выполнения этапа ауто-ТГСК улучшились и показатели ПочО, достигнут полный ПочО. ОХЧР сохранялась в течение 43 месяцев.

### 3.5.3 Безопасность выполнения аутологичной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток у пациентов с впервые диагностированной множественной миеломой, осложненной гемодиализзависимой почечной недостаточностью

Для оценки безопасности выполнения ВДХТ с последующей ауто-ТГСК был проведен сравнительный анализ течения раннего посттрансплантационного периода (до +100 дня после ауто-ТГСК) в группе пациентов с ВД ММ, осложненной ГДЗПН в дебюте и в контрольной группе (Таблица 12).

Таблица 12 – Характеристика раннего посттрансплантационного периода у пациентов с впервые диагностированной множественной миеломой в зависимости от наличия гемодиализзависимой почечной недостаточности

| Показатели  | Гемодиализзависимая почечная недостаточность в дебюте |            | p             |
|---|---|------------|---------------|
|   | Да  | Нет        |               |
| Медиана (диапазон) восстановления нейтрофилов $>0,5 \times 10^9/\text{л}$ , дни | 12 (9-15)   | 12 (11-14) | 1,000         |
| Медиана (диапазон) восстановления тромбоцитов $>20 \times 10^9/\text{л}$ , дни  | 14 (13-17)  | 11 (9-14)  | <b>0,047*</b> |
| Медиана (диапазон) перелитых доз эритроцитарной взвеси, количество              | 2 (1-4)   | 0 (0-0)    | 0,089         |
| Медиана (диапазон) перелитых доз тромбоконцентрата, количество                  | 4 (3-11)  | 3 (1-10)   | 0,888         |
| Медиана (диапазон) количества дней госпитализации, дни                          | 29 (22-46)  | 25 (21-34) | 0,159         |
| Фебрильная нейтропения, абс. (%)  | 5 (71,4%)   | 13 (92,9%) | 0,247         |

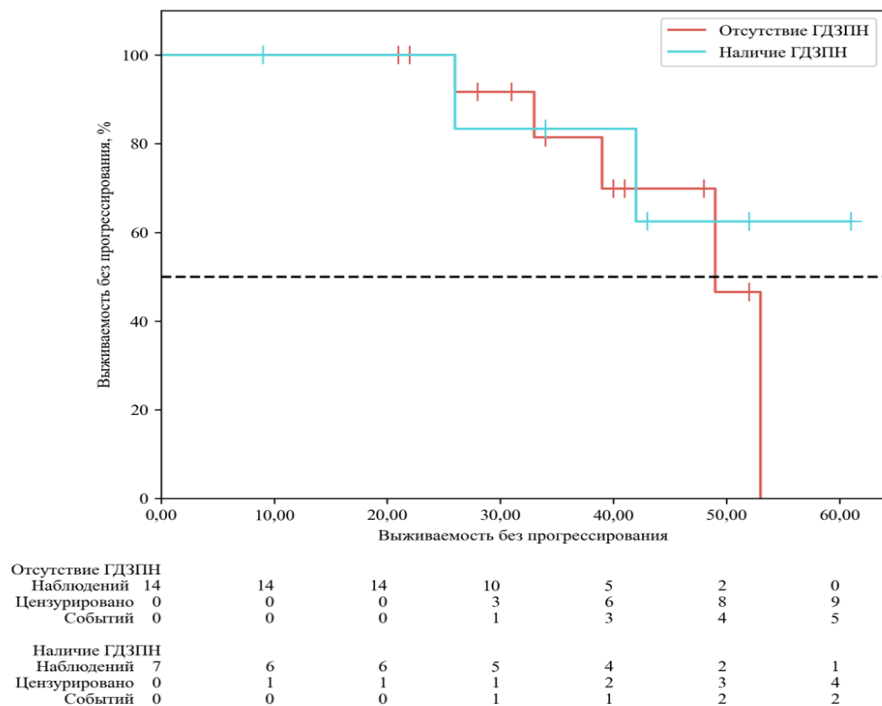
Продолжение Таблицы 12

|   |           |           |               |
|---|-----------|-----------|---------------|
| Применение филграстима после ауто-ТГСК, абс. (%)                    | 2 (28,6%) | 5 (35,7%) | 1,000         |
| Мукозит III-IV степени, абс. (%)                                    | 5 (71,4%) | 6 (42,9%) | 0,361         |
| Орофарингеальный микоз, абс. (%)                                    | 3 (42,9%) | 3 (21,4%) | 0,354         |
| Гастроинтестинальная токсичность (тошнота, рвота, диарея), абс. (%) | 5 (71,4%) | 3 (21,4%) | <b>0,025*</b> |
| Бактериальная пневмония, абс. (%)                                   | 2 (28,6%) | 3 (21,4%) | 1,000         |
| Цитомегаловирусная инфекция, абс. (%)                               | 0 (0%)    | 1 (7,1%)  | 1,000         |
| Сепсис, абс. (%)  | 1 (14,3%) | 0 (0%)    | 1,000         |
| Катетер-ассоциированные инфекции кровотока, абс. (%)                | 3 (42,9%) | 8 (57,1%) | 0,084         |
| Летальность, связанная с трансплантацией, абс. (%)                  | 0 (0%)    | 0 (0%)    | 1,000         |

Сроки восстановления абсолютного числа нейтрофилов были идентичны в обеих группах с медианой 12 дней ( $p=1,000$ ). Однако у пациентов с ГДЗПН в дебюте отмечалось статистически значимое замедление темпов приживления тромбоцитарного ростка: медиана составила 14 дней против 11 дней в контрольной группе ( $p=0,047$ ). Частота развития фебрильной нейтропении, бактериальной пневмонии и катетер-ассоциированных инфекций кровотока (КАИК) в основной группе не превышала показатели группы контроля. Случаи сепсиса носили единичный характер и не имели статистической значимости ( $p=1,000$ ). Наиболее выраженные различия были зафиксированы в отношении гастроинтестинальной токсичности. У пациентов с ГДЗПН в дебюте значимо чаще развивалась гастроинтестинальная токсичность (тошнота, рвота, диарея) – в 71,4% случаев по сравнению с 21,4% в группе с сохранной функцией почек ( $p=0,025$ ). Также в этой группе чаще наблюдались мукозиты III-IV степени (71,4% против 42,9%) и орофарингеальный микоз (42,9% против 21,4%), хотя данные различия не достигли порога статистической значимости. Важно отметить, что общая длительность госпитализации была сопоставима (медиана 29 и 25 дней соответственно,  $p=0,159$ ). Летальных исходов, ассоциированных с проведением ВДХТ с ауто-ТГСК, в исследуемых группах зафиксировано не было.

### 3.5.4 Анализ показателей выживаемости без прогрессирования и общей выживаемости пациентов с впервые диагностированной множественной миеломой в зависимости от наличия гемодиализзависимой почечной недостаточности, у которых выполнялась аутологичная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток

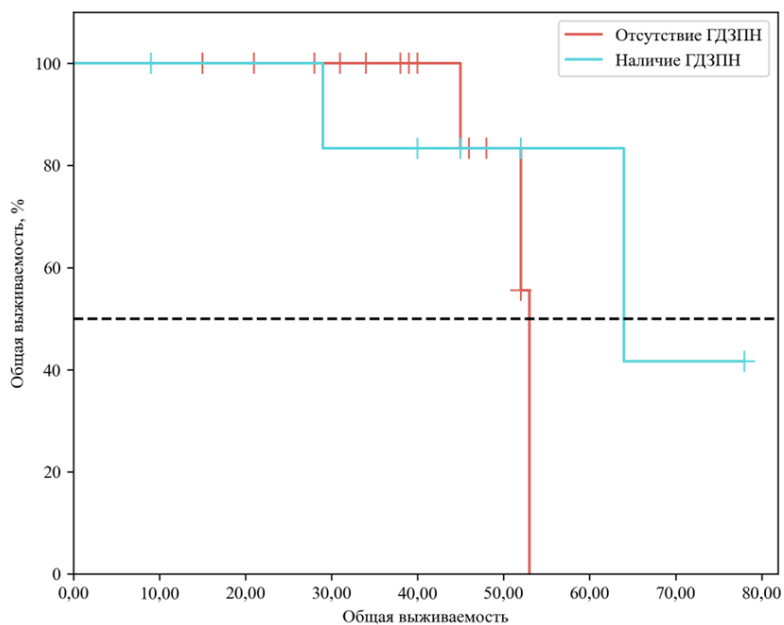
С целью оценки отдаленных результатов лечения был выполнен сравнительный анализ показателей ВБП и ОВ в группе пациентов с ВД ММ, осложненной в дебюте ГДЗПН, и контрольной группы. Медиана ВБП в группе пациентов с ГДЗПН не достигнута (95% ДИ: 26–NA месяца), медиана ВБП в контрольной группе составила 49 месяцев (95% ДИ: 33–53 месяца), 3-летняя ВБП составила 83,3% (95% ДИ: 27,3–97,5%) и 69,8% (95% ДИ: 31,8–89,4%) соответственно ( $p=0,535$ ) (Рисунок 16).



Примечание: ГДЗПН – гемодиализзависимая почечная недостаточность

Рисунок 16 – Кривые выживаемости без прогрессирования пациентов с впервые диагностированной множественной миеломой, у которых выполнялась аутологичная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток, в зависимости от наличия гемодиализзависимой почечной недостаточности

Медиана ОВ в группе пациентов с ГДЗПН составила 64 месяца от начала наблюдения (95% ДИ: 29–92 месяца), медиана в контрольной группе составила 53 месяца (95% ДИ: 29–67 месяцев), 3-летняя ОВ составила 83,3% (95% ДИ: 27,3–97,5%) и 100% (95% ДИ: 100–100%) ( $p=0,331$ ) (Рисунок 17).



|                  |    |    |    |   |   |    |    |    |    |
|------------------|----|----|----|---|---|----|----|----|----|
| Отсутствие ГДЗПН |    |    |    |   |   |    |    |    |    |
| Наблюдений       | 14 | 13 | 11 | 6 | 3 | 0  | 0  | 0  |    |
| Цензурировано    | 0  | 0  | 1  | 3 | 8 | 10 | 11 | 11 | 11 |
| Событий          | 0  | 0  | 0  | 0 | 0 | 1  | 3  | 3  | 3  |
| Наличие ГДЗПН    |    |    |    |   |   |    |    |    |    |
| Наблюдений       | 7  | 6  | 5  | 4 | 3 | 2  | 1  | 0  |    |
| Цензурировано    | 0  | 1  | 1  | 1 | 2 | 3  | 4  | 4  | 5  |
| Событий          | 0  | 0  | 0  | 1 | 1 | 1  | 1  | 2  | 2  |

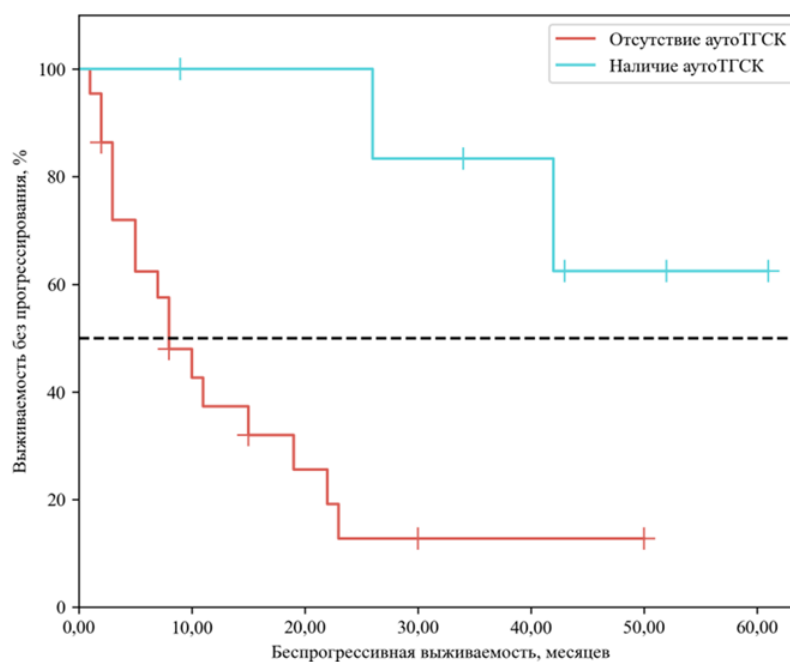
Примечание: ГДЗПН – гемодиализзависимая почечная недостаточность

Рисунок 17 – Кривая общей выживаемости пациентов с впервые диагностированной множественной миеломой, у которых выполнялась аутологичная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток, в зависимости от наличия гемодиализзависимой почечной недостаточности

### **3.5.5 Анализ показателей выживаемости без прогрессирования и общей выживаемости у пациентов с впервые диагностированной множественной миеломой, осложненной гемодиализзависимой почечной недостаточностью, в зависимости от выполнения аутологичной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток**

Выполнен анализ показателей ВБП и ОВ у пациентов с ВД ММ, осложненной ГДЗПН, в зависимости от выполнения ауто-ТГСК. Расчет выполнен на группе, включающей 29 пациентов моложе 65 лет с ММ, осложненной ГДЗПН, у которых были стандартные показания для выполнения ауто-ТГСК. Медиана ВБП в группе пациентов, у которых проведен этап ВДХТ с ауто-ТГСК (7 пациентов), не достигнута (95% ДИ: 26–NA месяца) против 8 месяцев (95% ДИ: 3–19 месяцев) в группе пациентов, у которых ауто-ТГСК не была выполнена (22 пациента). 3-летняя ВБП составила 83,3% (95% ДИ: 27,3–97,5%) против 12,8% (95% ДИ: 2,3–32,7%) соответственно ( $p=0,001$ ) (Рисунок 18).

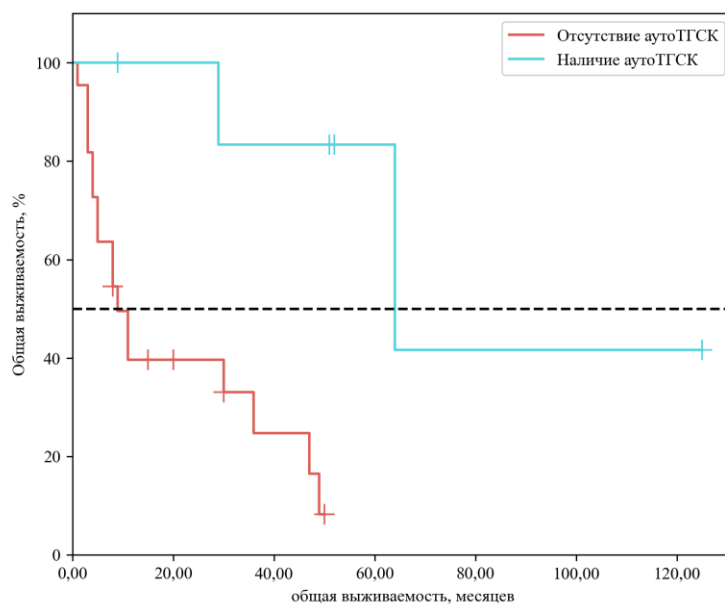
Медиана ОВ в группе пациентов, у которых выполнена ауто-ТГСК (7 пациентов), составила 64 месяца (95% ДИ: 29–92 месяца) против 9 месяцев (95% ДИ: 4–36 месяцев) в группе пациентов, у которых ауто-ТГСК не выполнена (22 пациента). 3-летняя ОВ составила 83,3% (95% ДИ: 27,3–97,5%) против 24,8% (95% ДИ: 7,7–46,9%) соответственно ( $p<0,001$ ) (Рисунок 19).



|                     |    |    |    |    |    |    |
|---------------------|----|----|----|----|----|----|
| Отсутствие аутоТГСК |    |    |    |    |    |    |
| Наблюдений          | 22 |    |    |    |    |    |
| Цензурировано       | 0  | 2  | 3  | 4  | 4  | 5  |
| Событий             | 0  | 12 | 15 | 17 | 17 | 17 |
| Наличие аутоТГСК    |    |    |    |    |    |    |
| Наблюдений          | 7  | 6  | 6  | 5  | 4  | 2  |
| Цензурировано       | 0  | 1  | 1  | 1  | 2  | 3  |
| Событий             | 0  | 0  | 0  | 1  | 1  | 2  |

Примечание: ауто-ТГСК – аутологичная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток

Рисунок 18 – Кривые выживаемости без прогрессирования в зависимости от выполнения аутологичной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток у пациентов с впервые диагностированной множественной миеломой, осложненной гемодиализзависимой почечной недостаточностью



|                     |    |    |    |    |    |    |    |
|---------------------|----|----|----|----|----|----|----|
| Отсутствие аутоТГСК |    |    |    |    |    |    |    |
| Наблюдений          | 22 | 6  | 3  | 0  | 0  | 0  | 0  |
| Цензурировано       | 0  | 3  | 4  | 5  | 5  | 5  | 5  |
| Событий             | 0  | 13 | 15 | 17 | 17 | 17 | 17 |
| Наличие аутоТГСК    |    |    |    |    |    |    |    |
| Наблюдений          | 7  | 6  | 5  | 2  | 1  | 1  | 1  |
| Цензурировано       | 0  | 1  | 1  | 4  | 4  | 4  | 4  |
| Событий             | 0  | 0  | 1  | 1  | 2  | 2  | 2  |

Примечание: ауто-ТГСК – аутологичная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток

Рисунок 19 – Кривые общей выживаемости в зависимости от выполнения аутологичной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток у больных с впервые диагностированной множественной миеломой, осложненной гемодиализзависимой почечной недостаточностью

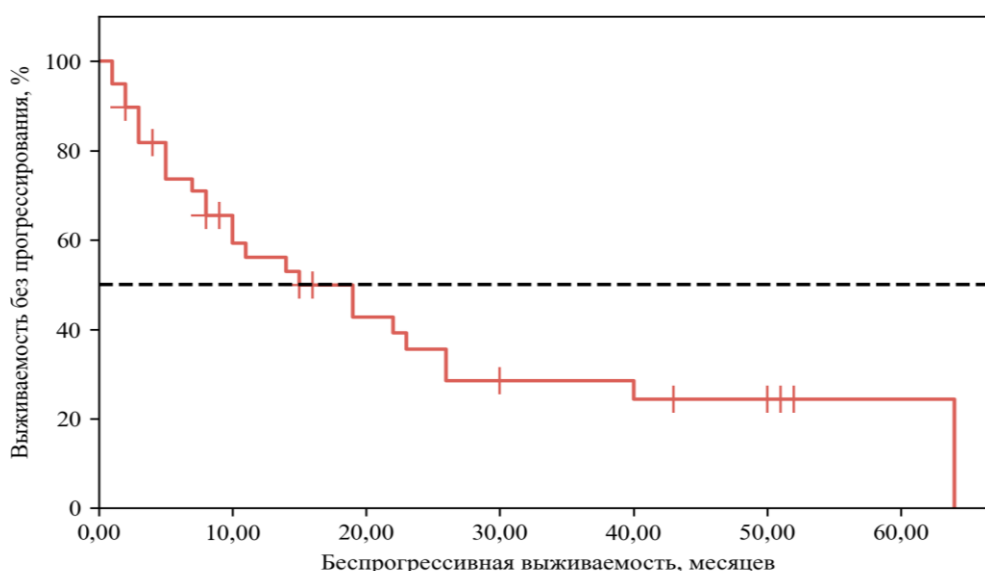
Таким образом, наличие ГДЗПН в дебюте не снижает эффективность заготовки СКПК и позволяет достигать результатов, сопоставимых с пациентами с сохранной функцией почек. Анализ данных показал, что проведение ВДХТ с последующей ауто-ТГСК у пациентов с ВД ММ, осложненной в дебюте ГДЗПН, характеризуется приемлемым профилем безопасности, сопоставимым с контрольной группой.

В исследуемой когорте пациентов из 29 потенциальных кандидатов на проведение этапа ВДХТ с последующей ауто-ТГСК данная процедура в реальной клинической практике выполнена 7 (24,1%) пациентам. Значимое углубление ГемО после высокодозного этапа отмечено у 3 (42,9%) пациентов: 1 (14,2%) пациент с ОХЧР достиг ПР после ауто-ТГСК, 2 (28,4%) пациента с ЧР достигли ОХЧР после ауто-ТГСК. 1 (14,2%) пациент с частичным ПочО улучшил показатель до полного

ПочО, 5 (71,4%) пациентов сохранили полный ПочО. Выполнение ауто-ТГСК способствовало улучшению как ГемО, так и ПочО у 1 (14,3%) пациента (ОХЧР и полный ПочО после этапа ВДХТ с ауто-ТГСК), ГемО – у 2 (28,6%) пациентов.

### 3.6 Анализ показателей выживаемости без прогрессирования и общей выживаемости у пациентов с впервые диагностированной множественной миеломой, осложненной гемодиализзависимой почечной недостаточностью

Проведен анализ ВБП у исследуемых больных группы ГД (Рисунок 20).

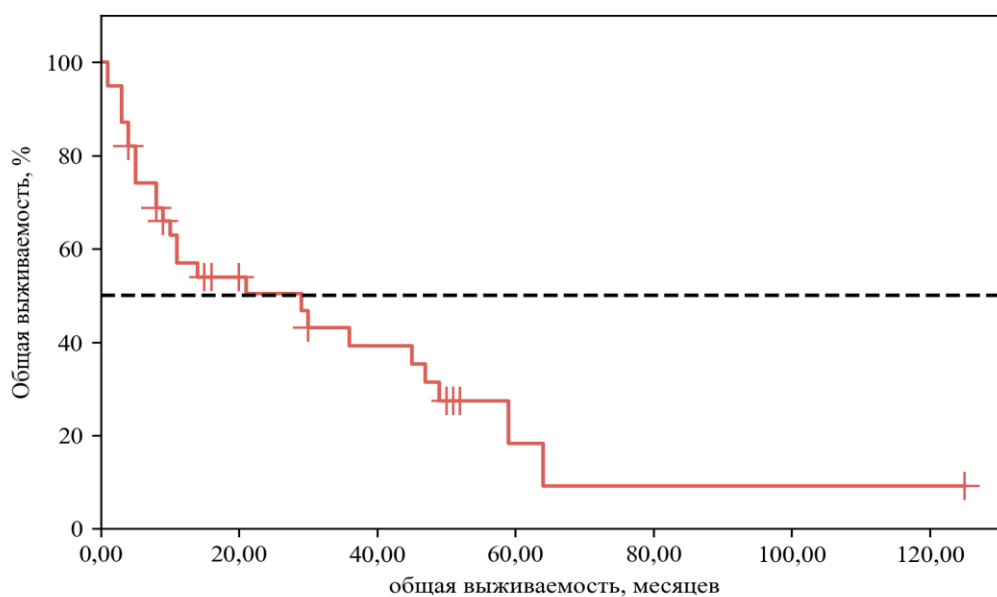


|               |    |    |    |    |    |    |    |
|---------------|----|----|----|----|----|----|----|
| Наблюдений    | 39 | 19 | 12 | 7  | 6  | 4  | 1  |
| Цензурировано | 0  | 5  | 7  | 8  | 8  | 10 | 13 |
| Событий       | 0  | 15 | 20 | 24 | 25 | 25 | 25 |

Рисунок 20 – Кривая выживаемости без прогрессирования пациентов с впервые диагностированной множественной миеломой, осложненной гемодиализзависимой почечной недостаточностью

Рецидив или прогрессирование заболевания развились у 23 (58,9%) пациентов за наблюдаемый период. Медиана ВБП составила 15 месяцев от начала наблюдения (95% ДИ: 8–26 месяцев), 3-летняя ВБП составила 24,4% (95% ДИ: 10,9–40,8%). Анализ показал, что медиана ОВ составила 29 месяцев от начала наблюдения (95% ДИ: 9–47 месяцев), 3-летняя ОВ составила 39,2% (95% ДИ:

22,5–55,6%) (Рисунок 21). При медиане периода наблюдения 11 месяцев (95% ДИ: 1–64 месяцев) зафиксировано 26 (66,7%) летальных исходов.



|               |    |    |    |    |    |    |    |
|---------------|----|----|----|----|----|----|----|
| Наблюдений    | 39 | 15 | 10 | 2  | 1  | 1  | 1  |
| Цензурировано | 0  | 7  | 8  | 12 | 12 | 12 | 12 |
| Событий       | 0  | 17 | 21 | 25 | 26 | 26 | 26 |

Рисунок 21 – Кривая общей выживаемости пациентов с впервые диагностированной множественной миеломой, осложненной гемодиализзависимой почечной недостаточностью

В структуре причин смертности доминировало прогрессирование или рецидив основного заболевания – 19 (48,7%) случаев. Летальность от инфекционных осложнений (сепсис) зафиксирована у 2 (5,2%) пациентов, вследствие тромбоза легочной артерии (ТЭЛА) – у 2 (5,2%) пациентов. В единичных наблюдениях причиной смерти послужили геморрагический инфаркт ГМ (2,6%) и декомпенсация сопутствующей патологии (2,6%).

### 3.7 Прогностические факторы, влияющие на показатели выживаемости без прогрессирования у пациентов с впервые диагностированной множественной миеломой, осложненной гемодиализзависимой почечной недостаточностью

Изучены факторы, влияющие на показатели ВБП, у пациентов с ММ, осложненной ГДЗПН, с использованием регрессионной модели Кокса и расчетом отношения рисков (ОР) (Таблица 13).

Таблица 13 – Факторы риска, влияющие на выживаемость без прогрессирования у пациентов с впервые диагностированной множественной миеломой, осложненной гемодиализзависимой почечной недостаточностью

| Фактор риска  | Однофакторный анализ    |       | Многофакторный анализ   |       |
|---|-------------------------|-------|-------------------------|-------|
|   | ОР; 95% ДИ              | p     | ОР; 95% ДИ              | p     |
| <b>Возраст:</b><br>Старше 65 лет<br>Моложе 65 лет                         | 1,082;<br>0,466 – 2,512 | 0,854 | 1,790;<br>0,512 – 6,262 | 0,362 |
| <b>Пол:</b><br>Женский<br>Мужской   | 1,017;<br>0,456 – 2,267 | 0,968 | 1,030;<br>0,393 – 2,696 | 0,953 |
| <b>Гиперкальциемия:</b><br>Наличие<br>Отсутствие                          | 0,888;<br>0,402 – 1,965 | 0,770 | 1,603;<br>0,612 – 4,200 | 0,337 |
| <b>Гиперкалиемия:</b><br>Наличие<br>Отсутствие                            | 2,372;<br>1,037 – 5,425 | 0,078 | 2,559;<br>0,952 – 6,883 | 0,063 |
| <b>Мутации высокого цитогенетического риска:</b><br>Наличие<br>Отсутствие | 1,799;<br>0,531 – 6,099 | 0,346 | 1,852;<br>0,370 – 9,271 | 0,453 |
| <b>Плазматические клетки в костном мозге:</b><br><60%<br>≥ 60%            | 1,295;<br>0,537 – 3,120 | 0,565 | 1,260;<br>0,411 – 3,862 | 0,686 |
| <b>Костные плазмоцитомы:</b><br>Наличие<br>Отсутствие                     | 0,977;<br>0,363 – 2,628 | 0,963 | 0,646;<br>0,170 – 2,463 | 0,523 |

Продолжение Таблицы 13

|  |                         |               |                          |               |
|--|-------------------------|---------------|--------------------------|---------------|
| <b>Противоопухолевая терапия:</b><br>Бортезомибсодержащие схемы<br>Схемы без бортезомиба   | 3,606;<br>1,391 – 9,348 | <b>0,008*</b> | 2,218;<br>0,678 – 7,255  | 0,188         |
| <b>Гематологический ответ:</b><br>Наличие<br>Отсутствие  | 3,689;<br>1,599 – 8,513 | <b>0,002*</b> | 4,734;<br>1,464 – 15,302 | <b>0,009*</b> |
| <b>Независимость от гемодиализа через 3 месяца:</b><br>Наличие<br>Отсутствие   | 0,444;<br>0,164 – 1,205 | 0,111         | 0,255;<br>0,002 – 41,081 | 0,599         |
| <b>Количество дней от начала гемодиализа до старта терапии:</b><br>≥2 дней<br><2 дней  | 1,034;<br>0,455 – 2,350 | 0,936         | 0,912;<br>0,355 – 2,341  | 0,848         |
| <b>Почечный ответ:</b><br>Наличие<br>Отсутствие  | 0,366;<br>0,160 – 0,838 | <b>0,017*</b> | 0,425;<br>0,149 – 1,217  | 0,111         |
| Примечание: ДИ – доверительный интервал, ОР – отношение рисков, ауто-ТГСК – аутологичная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток;<br>* – влияние предиктора статистически значимо (p<0,05) |                         |               |                          |               |

По результатам однофакторного анализа выявлена статистическая значимость благоприятного влияния применения схем с включением бортезомиба (ОР = 3,606; 95% ДИ: 1,391–9,348, p=0,008), достижения ГемО (ОР = 3,689; 95% ДИ: 1,599–8,513, p=0,002) и ПочО (ОР = 0,366; 95% ДИ: 0,160–0,838, p=0,017) на показатели ВБП.

При проведении многофакторного анализа также сохранилась статистическая значимость благоприятного влияния достижения ГемО (ОР = 4,734; 95% ДИ: 1,464–15,302, p=0,009) на показатели ВБП. Факторы достижения ПочО и применения схем с включением бортезомиба утратили свою статистическую значимость при выполнении многофакторного анализа (Рисунок 22).

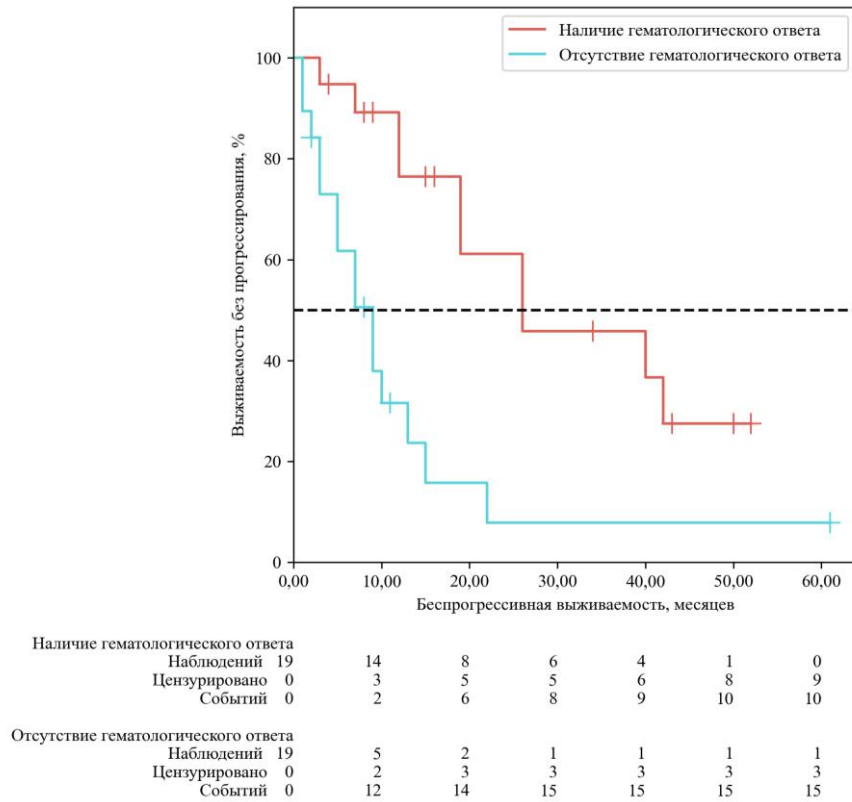


Рисунок 22 – Кривые выживаемости без прогрессирования в зависимости от достижения гематологического ответа у пациентов с впервые диагностированной множественной миеломой, осложненной гемодиализзависимой почечной недостаточностью

Медиана ВБП в группе пациентов, достигших ГемО, составила 26 месяцев (95% ДИ: 12–NA месяцев) против 9 месяцев (95% ДИ: 3–13 месяцев) в группе пациентов, не достигших ГемО. 3-летняя ВБП составила 36,7% (95% ДИ: 12,8–61,3%) против 7,9% (95% ДИ: 0,5–29,2%) соответственно ( $p=0,014$ ).

### 3.8 Прогностические факторы, влияющие на показатели общей выживаемости у пациентов с впервые диагностированной множественной миеломой, осложненной гемодиализзависимой почечной недостаточностью

При оценке взаимосвязи ОВ с изучаемыми факторами с помощью метода регрессии Кокса была получена следующая модель пропорциональных рисков (Таблица 14).

Таблица 14 – Факторы риска, влияющие на общую выживаемость у пациентов с впервые диагностированной множественной миеломой, осложненной гемодиализзависимой почечной недостаточностью

| Фактор риска   | Однофакторный анализ    |               | Многофакторный анализ    |               |
|--|-------------------------|---------------|--------------------------|---------------|
|  | ОР; 95% ДИ              | p             | ОР; 95% ДИ               | p             |
| <b>Возраст:</b><br>Старше 65 лет<br>Моложе 65 лет  | 1,127;<br>0,483 – 2,630 | 0,783         | 2,200;<br>0,617 – 7,849  | 0,224         |
| <b>Пол:</b><br>Женский<br>Мужской  | 0,957;<br>0,424 – 2,162 | 0,916         | 1,185;<br>0,457 – 3,068  | 0,727         |
| <b>Гиперкальциемия:</b><br>Наличие<br>Отсутствие   | 0,930;<br>0,420 – 2,057 | 0,858         | 1,741;<br>0,679 – 4,462  | 0,248         |
| <b>Гиперкалиемия:</b><br>Наличие<br>Отсутствие   | 2,410;<br>1,034 – 5,619 | 0,059         | 2,822;<br>1,052 – 7,565  | 0,078         |
| <b>Мутации высокого цитогенетического риска:</b><br>Наличие<br>Отсутствие                | 1,891;<br>0,555 – 6,451 | 0,309         | 2,453;<br>0,495 – 12,149 | 0,272         |
| <b>Плазматические клетки в костном мозге:</b><br><60%<br>≥ 60%                           | 1,148;<br>0,477 – 2,765 | 0,758         | 1,125;<br>0,379 – 3,336  | 0,832         |
| <b>Костные плазмоцитомы:</b><br>Наличие<br>Отсутствие                                    | 0,883;<br>0,328 – 2,382 | 0,806         | 0,500;<br>0,140 – 1,791  | 0,287         |
| <b>Противоопухолевая терапия:</b><br>Бортезомибсодержащие схемы<br>Схемы без бортезомиба | 3,116;<br>1,229 – 7,900 | <b>0,017*</b> | 1,985;<br>0,646 – 6,099  | 0,231         |
| <b>Гематологический ответ:</b><br>Наличие<br>Отсутствие                                  | 2,790;<br>1,226 – 6,346 | <b>0,014*</b> | 3,749;<br>1,189 – 11,815 | <b>0,024*</b> |

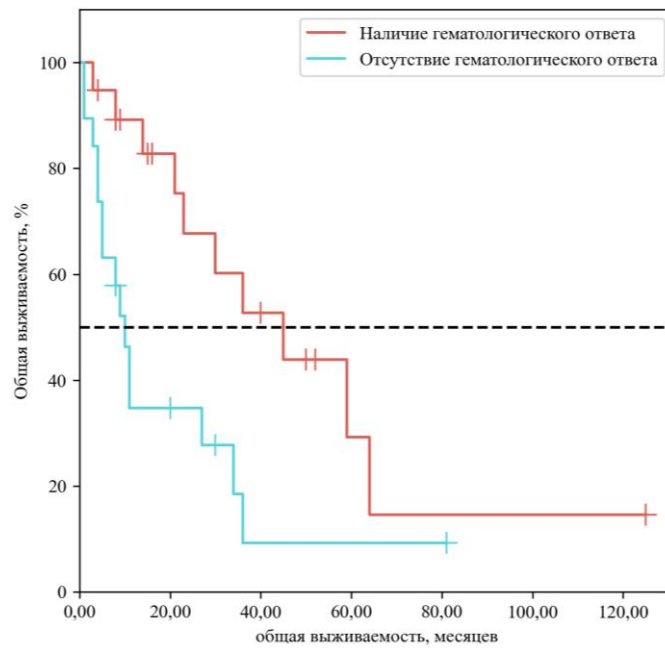
Продолжение Таблицы 14

|   |               |               |               |       |
|---|---------------|---------------|---------------|-------|
| <b>Независимость от гемодиализа через 3 месяца:</b>   |               |               |               |       |
| Наличие   | 0,370;        | 0,053         | 0,036;        | 0,131 |
| Отсутствие  | 0,135 – 1,014 |               | 0,000 – 2,685 |       |
| <b>Количество дней от начала гемодиализа до старта терапии:</b>   |               | 0,974         |               | 0,758 |
| ≥2 дней   | 1,014;        |               | 0,861;        |       |
| <2 дней   | 0,446 – 2,307 |               | 0,333 – 2,229 |       |
| <b>Почечный ответ:</b>  |               | <b>0,013*</b> |               |       |
| Наличие   | 0,342;        |               | 0,378;        | 0,065 |
| Отсутствие  | 0,146 – 0,798 |               | 0,134 – 1,062 |       |
| Примечание: ДИ – доверительный интервал, ОР – отношение рисков, ауто-ТГСК – аутологичная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток; |               |               |               |       |
| * – влияние предиктора статистически значимо (p<0,05)   |               |               |               |       |

При проведении однофакторного анализа выявлена статистическая значимость благоприятного влияния применения схем с включением бортезомиба (ОР = 3,116; 95% ДИ: 1,229–7,900, p=0,017), достижения ГемО (ОР = 2,790; 95% ДИ: 1,226–6,346, p=0,014) и ПочО (ОР = 0,342; 95% ДИ: 0,146–0,798, p=0,013) на показатели ОВ.

По результатам многофакторного анализа также сохранилась статистическая значимость благоприятного влияния достижения ГемО (ОР = 3,749; 95% ДИ: 1,189–11,815, p=0,024) на показатели ОВ. Факторы достижения ПочО и применяемых бортезомибсодержащих схем противоопухолевой терапии утратили свою статистическую значимость при выполнении многофакторного анализа.

Медиана ОВ в группе пациентов, достигших ГемО, составила 45 месяцев (95% ДИ: 21–64 месяца) против 10 месяцев (95% ДИ: 4–27 месяцев) в группе пациентов, не достигших ГемО. 3-летняя ОВ составила 52,7% (95% ДИ: 24,9–74,4%) против 9,3% (95% ДИ: 0,7–32,4%) соответственно (p=0,027) (Рисунок 23).



|                                     |    |    |    |    |    |    |    |
|-------------------------------------|----|----|----|----|----|----|----|
| Наличие гематологического ответа    |    |    |    |    |    |    |    |
| Наблюдений                          | 19 | 11 | 6  | 2  | 1  | 1  | 1  |
| Цензурировано                       | 0  | 5  | 6  | 8  | 8  | 8  | 8  |
| Событий                             | 0  | 3  | 7  | 9  | 10 | 10 | 10 |
| Отсутствие гематологического ответа |    |    |    |    |    |    |    |
| Наблюдений                          | 19 | 5  | 1  | 1  | 1  | 0  | 0  |
| Цензурировано                       | 0  | 2  | 3  | 3  | 3  | 4  | 4  |
| Событий                             | 0  | 12 | 15 | 15 | 15 | 15 | 15 |

Рисунок 23 – Кривые общей выживаемости в зависимости от достижения гематологического ответа у пациентов с впервые диагностированной множественной миеломой, осложненной гемодиализзависимой почечной недостаточностью

Таким образом, данный фрагмент исследования продемонстрировал, что у исследуемой когорты пациентов с ВД ММ, осложненной ГДЗПН ( $n=39$ ), медиана ВБП составила 15 месяцев (95% ДИ: 8–26 месяцев), ОВ – 29 месяцев (95% ДИ: 9–47 месяцев). По результатам однофакторного анализа выявлена статистическая значимость благоприятного влияния применения схем с включением бортезомиба ( $OR = 3,606$ ; 95% ДИ: 1,391–9,348,  $p=0,008$ ), достижения ГемО ( $OR = 3,689$ ; 95% ДИ: 1,599–8,513,  $p=0,002$ ) и ПочО ( $OR = 0,366$ ; 95% ДИ: 0,160–0,838,  $p=0,017$ ) на показатели ВБП. Также при проведении однофакторного анализа выявлена статистическая значимость благоприятного влияния применения схем с включением бортезомиба ( $OR = 3,116$ ; 95% ДИ: 1,229–7,900,  $p=0,017$ ), достижения ГемО ( $OR = 2,790$ ; 95% ДИ: 1,226–6,346,  $p=0,014$ ) и ПочО ( $OR = 0,342$ ; 95% ДИ: 0,146–0,798,  $p=0,013$ ) на показатели ОВ.

При проведении многофакторного анализа сохранилась статистическая значимость благоприятного влияния достижения ГемО на показатели ВБП (ОР = 4,734; 95% ДИ: 1,464–15,302,  $p=0,009$ ) и ОВ (ОР = 3,749; 95% ДИ: 1,189–11,815,  $p=0,024$ ) соответственно. Остальные факторы утратили свою статистическую значимость.

### 3.9 Демонстрация клинического случая

Пациент К., мужчина, 47 лет, в июне 2016 года отметил появление одышки при физической нагрузке. При дообследовании выявлено снижение уровня гемоглобина до 7 г/дл. По данным биохимического анализа крови уровень общего белка составил 105 г/л. Пациент обратился в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, где выполнено комплексное обследование.

При иммунохимическом анализе белков сыворотки крови и мочи выявлена секреция парапротеина Gк в концентрации 58,7 г/л и парапротеинурия Бенс-Джонса κ-типа в количестве 3,4 г/сут. Содержание β2-микроглобулина – 4,55 мг/л, СРБ – 1,8 мг/л. Уровень СЛЦ κ-типа – 36693 мг/л (норма до 21,5 мг/л), λ-СЛЦ – 9,04 мг/л (норма до 27 мг/л). Соотношение СЛЦ κ/λ – 4048 (норма 0,25–1,65). Миелограмма: число ПК – 36,8%. Иммунофенотипирование клеток КМ: ПК aberrantны по экспрессии CD19, CD45, CD56. Трепанобиопсия правой подвздошной кости: гиперклеточный костный мозг с диффузным разрастанием пролиферата из плазматических клеток зрелого вида. По результатам цитогенетического исследования методом FISH клеток КМ выявлена транслокация t(11;14) – стандартный цитогенетический риск.

Рентгенологическое исследование всех костей скелета: определяются единичные очаги литической деструкции в медиальном крыле правой подвздошной кости и в ветви правой седалищной кости. В общем анализе крови: гемоглобин – 5,2 г/дл, эритроциты –  $1,78 \times 10^{12}/л$ , тромбоциты –  $151 \times 10^9/л$ . Биохимическое исследование сыворотки крови: общий белок – 126 г/л, креатинин

– 188 мкмоль/л (СКФ (СКД-ЕРІ) – 36 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>), ЛДГ – 597 Ед/л, кальций – 2,09 ммоль/л.

Таким образом, по данным проведенного комплексного обследования установлен диагноз: симптоматическая множественная миелома G<sub>к</sub>-типа с протеинурией Бенс-Джонса к-типа. Остеодеструктивный процесс: множественные литические поражения костей таза (правой подвздошной кости, правой ветви седалищной кости). Анемия. Миеломная нефропатия. IIIВ стадия (Durie-Salmon), ISS II, R-ISS II.

Со 2 сентября 2016 года начат 1 курс индукционной противоопухолевой терапии по схеме VC (бортезомиб + циклофосфамид) (ГКС не применялись, так как по результатам ЭГДС выявлен эрозивный гастрит – начата гастропротекторная терапия). В связи с гиперпродукцией СЛЦ принято решение о проведении сеансов экстракорпоральной элиминации СЛЦ с помощью селективного фильтра Emic2. В связи с нарастанием уровня креатинина (394 мкмоль/л, СКФ (СКД-ЕРІ) – 15 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>), сохранением высокого уровня СЛЦ – 45096 мг/л принято решение о смене схемы терапии и начале курса индукционной терапии по схеме PAD (бортезомиб, доксорубин, дексаметазон) на фоне ежедневных сеансов ГД. С целью исключения AL-амилоидоза произведена биопсия ПЖК передней брюшной стенки – убедительных данных за AL-амилоидоз не получено. По данным иммунохимического исследования белков сыворотки и мочи, выполненного после 1 курса VC и 1 курса PAD, отмечается снижение парапротеинемии G<sub>к</sub> с 58,7 г/л до 33,7 г/л, протеинурии Бенс-Джонса типа к с 3,4 до 2,19 г/сут. Сохраняется выраженная гиперсекреция κ-СЛЦ – 25888 мг/л. В связи с недостаточным противоопухолевым эффектом от предыдущих схем индукционной терапии, принято решение о начале терапии в режиме Rd (леналидомид + дексаметазон): леналидомид 15 мг через день (1-я неделя), далее, учитывая достижение частичного ПочО и завершение проведения сеансов ГД, в полной дозе 25 мг внутрь ежедневно дни 1–21. Всего суммарно выполнено 44 сеанса ГД. Достигнут частичный ПочО – СКФ (СКД-ЕРІ) – 39 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>. Уровень креатинина – максимально 700 мкмоль/л (СКФ (СКД-ЕРІ) – 7 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>), κ-СЛЦ – 95964 мг/л. По

результатам обследования после 2 курсов по схеме Rd достигнута ОХЧР. После 3 курса Rd проведен этап сбора СКПК. Стимуляция гемопоэза проводилась в стабильной фазе гемопоэза, заготовлено  $8,9 \times 10^6/\text{кг}$  CD34+ мононуклеаров, чего достаточно для проведения двух ВДХТ с последующей ауто-ТГСК. Уровень креатинина на момент сбора СКПК – 124 мкмоль/л, СКФ (СКД-ЕРІ) – 58 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>. В феврале 2017 года выполнена ВДХТ с ауто-ТГСК, режим кондиционирования – мелфалан 200 мг/м<sup>2</sup>. На момент проведения ауто-ТГСК уровень креатинина – 120 мкмоль/л, СКФ (СКД-ЕРІ) – 60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>. Максимальный уровень креатинина – 131 мкмоль/л за весь период посттрансплантационного наблюдения. По данным комплексного контрольного обследования на 100-й день после процедуры ВДХТ с последующей ауто-ТГСК сохраняется ОХЧР. Инициирована поддерживающая терапия леналидомидом.

## ГЛАВА 4. РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С ВПЕРВЫЕ ДИАГНОСТИРОВАННОЙ МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМОЙ, ОСЛОЖНЕННОЙ ГИПЕРПРОТЕИНЕМИЕЙ ИЛИ СИНДРОМОМ ГИПЕРВЯЗКОСТИ (ГРУППА ПЛАЗМАФЕРЕЗА)

### 4.1 Общая характеристика пациентов с впервые диагностированной множественной миеломой группы плазмафереза

В исследование включено 32 пациента с ВД ММ, осложненной гиперпротеинемией или СГВ, у которых в дебюте применялся ПФ (группа плазмафереза). В структуре исследуемой выборки доля мужчин составила 65,6% (21 пациент), женщин – 34,4% (11 пациентов) (Рисунок 24).

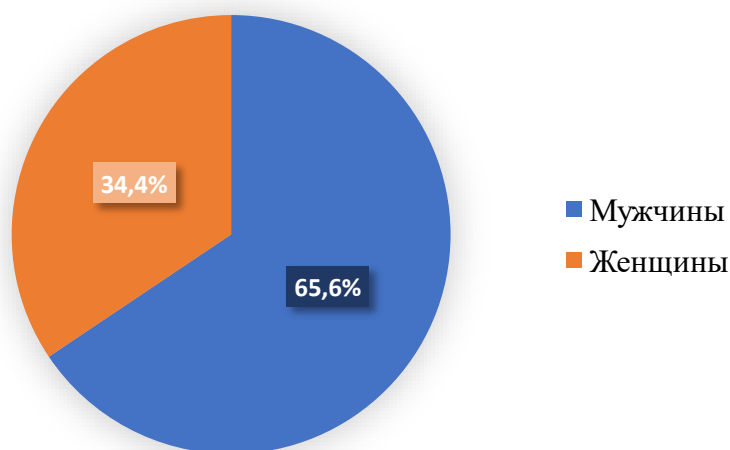


Рисунок 24 – Соотношение мужчин и женщин среди пациентов с впервые диагностированной множественной миеломой группы плазмафереза

Медиана возраста пациентов в группе ПФ составила 53,5 лет (диапазон 32–80), медиана у женщин (n=11) – 58,9 лет, у мужчин (n=21) – 49,3 лет. 5 (15,6%) пациентов были старше 65 лет.

Общая характеристика пациентов с ВД ММ группы ПФ представлена в Таблице 15. При оценке распространенности процесса у всех пациентов была верифицирована III стадия по классификации Durie–Salmon, при этом подстадия В зафиксирована у 7 (21,9%) пациентов. Согласно международной системе

стадирования ISS, III стадия была установлена у 21 (65,6%) больного. Стратификация по системе R-ISS проведена у 19 (59,4%) обследованных. В 13 (40,6%) случаях провести полное стадирование по R-ISS не представилось возможным ввиду неполноты данных (отсутствие результатов цитогенетического анализа или сведений об уровне ЛДГ на момент постановки диагноза). Молекулярно-цитогенетическое исследование аспириата КМ методом FISH было проведено 18 (56,2%) пациентам. У 3 (9,3%) пациентов выявлена транслокация t(4;14), у 1 (3,1%) – del(17p), 14 (43,8%) пациентов отнесены к группе стандартного цитогенетического риска. Наличие костных плазмоцитом было документировано у 7 (21,9%) пациентов.

Таблица 15 – Общая характеристика пациентов с впервые диагностированной множественной миеломой группы плазмафереза

| Показатели  | Категории         | Абс. | %     | 95% ДИ       |
|---|-------------------|------|-------|--------------|
| Возраст   | моложе 65 лет     | 27   | 84,4  | 67,2 – 94,7  |
|   | старше 65 лет     | 5    | 15,6  | 5,3 – 32,8   |
| Тип СЛЦ   | каппа             | 23   | 71,9  | 53,3 – 86,3  |
|   | лямбда            | 9    | 28,1  | 13,7 – 46,7  |
| Остеодеструктивный процесс  | наличие           | 32   | 100,0 | 89,1 – 100,0 |
| Костные плазмоцитомы  | нет плазмоцитом   | 25   | 78,1  | 56,6 – 88,5  |
|   | есть плазмоцитомы | 7    | 21,9  | 11,5 – 43,4  |
| Цитогенетический риск   | *высокий риск     | 4    | 12,5  | 3,5 – 29,0   |
|   | стандартный риск  | 14   | 43,8  | 26,4 – 62,3  |
|   | не оценено        | 14   | 43,8  | 26,4 – 62,3  |
| Durie-Salmon, стадия  | 3А                | 25   | 78,1  | 60,0 – 90,7  |
|   | 3В                | 7    | 21,9  | 9,3 – 40,0   |
| ISS, стадия   | I                 | 1    | 3,1   | 0,1 – 16,2   |
|   | II                | 10   | 31,2  | 16,1 – 50,0  |
|   | III               | 21   | 65,6  | 46,8 – 81,4  |
| R-ISS, стадия   | II                | 7    | 21,9  | 9,3 – 40,0   |
|   | III               | 12   | 37,5  | 21,1 – 56,3  |
|   | не определено     | 13   | 40,6  | 23,7 – 59,4  |
| Примечание: СЛЦ – свободные легкие цепи, ISS (International Staging System) – Международная система стадирования, R-ISS (Revised International Staging System) – пересмотренная Международная система стадирования; *del 17p, t (4;14), t (14;16) |                   |      |       |              |

Наиболее распространенной среди пациентов была секреция парапротеина типа IgG – 87,5% ( $\kappa$  – 71,9%,  $\lambda$  – 15,6%). Несколько реже фиксировалась секреция парапротеина IgA – 9,3% ( $\kappa$  – 6,2%,  $\lambda$  – 3,1%), а также у 1 (3,1%) пациента определялась двойная секреция IgG  $\kappa$  + IgA  $\kappa$  (Рисунок 25).

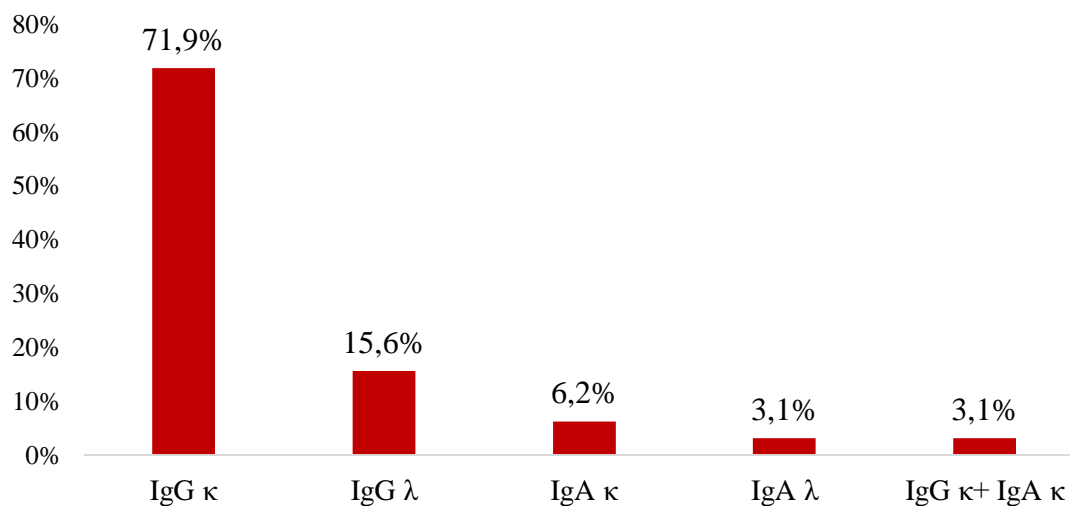


Рисунок 25 – Варианты секреции парапротеина у пациентов с впервые диагностированной множественной миеломой группы плазмафереза

Лабораторные характеристики пациентов с ВД ММ группы ПФ представлены в Таблице 16. Медиана концентрации общего белка в сыворотке крови составила 129,3 г/л (max – 194,9 г/л), М-протеина – 68,6 г/л (диапазон 33,8–126,15). Уровень СЛЦ сыворотки крови, оцененный у 7 (21,9%) больных, характеризовался значительной вариабельностью с медианой 116 мг/л (диапазон 10,3–1180). Повышенная концентрация  $\beta$ 2-микроглобулина (>5,5 мг/л) была верифицирована у 12 (70,1%) из 17 обследованных, при этом максимальное значение достигло 10,27 мг/л. Медиана уровня креатинина составила 119 мкмоль/л (диапазон 42–321).

Таблица 16 – Лабораторные характеристики пациентов с впервые диагностированной множественной миеломой из группы плазмафереза

| Показатели                      | M $\pm$ SD /<br>Me | 95% ДИ /<br>Q <sub>1</sub> – Q <sub>3</sub> | N  | Min  | Max  |
|---------------------------------|--------------------|---|----|------|------|
| Кальций, ммоль/л,<br>M $\pm$ SD | 2,32 $\pm$ 0,37    | 2,19 – 2,45                                 | 32 | 1,25 | 3,04 |

Продолжение Таблицы 16

|   |                  |                 |    |        |        |
|---|------------------|-----------------|----|--------|--------|
| ЛДГ, Ед/л, Ме   | 270,50           | 215,00 – 301,75 | 24 | 150,00 | 855,0  |
| Уровень альбумина, г/л,<br>M ± SD   | 30,99 ± 6,00     | 28,83 – 33,15   | 32 | 20,70  | 47,60  |
| Уровень общего белка в<br>сыворотке крови, г/л,<br>Ме   | 129,30           | 124,10 – 140,75 | 32 | 91,00  | 194,90 |
| Уровень гемоглобина,<br>г/дл, M ± SD  | 9,50 ± 1,99      | 8,78 – 10,22    | 32 | 5,10   | 13,40  |
| Уровень креатинина,<br>мкмоль/л, Ме   | 119,00           | 56,03 – 276,6   | 32 | 42,0   | 321,0  |
| СКФ (СКD-EPI),<br>мл/мин/1,73м <sup>2</sup> , Ме  | 51,52            | 40,23 – 72,25   | 32 | 14,37  | 127,03 |
| Уровень М-протеина в<br>сыворотке крови, г/л,<br>Ме   | 68,55            | 56,99 – 77,08   | 32 | 33,80  | 126,15 |
| Уровень СЛЦ в<br>сыворотке крови, мг/л,<br>Ме   | 116,00           | 41,50 – 925,97  | 7  | 10,30  | 1180,0 |
| Уровень СЛЦ в моче,<br>мг/сут, Ме   | 1,03             | 0,43 – 3,48     | 13 | 0,03   | 7,59   |
| Уровень<br>С-реактивного белка,<br>мг/л, M ± SD   | 15,76 ±<br>12,51 | 8,54 – 22,98    | 14 | 0,70   | 44,43  |
| Уровень β2-<br>микроглобулина, мг/л,<br>M ± SD  | 5,13 ± 2,37      | 3,91 – 6,35     | 17 | 1,96   | 10,27  |
| Уровень общего белка в<br>моче, г/сут, Ме   | 0,39             | 0,16 – 2,39     | 10 | 0,03   | 4,73   |
| Плазматические клетки,<br>%, Ме   | 38,90            | 18,35 – 57,95   | 32 | 10,20  | 86,40  |
| Примечание: ЛДГ – лактатдегидрогеназа, СКФ – скорость клубочковой фильтрации, СКD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration) – рабочая группа по исследованию эпидемиологии хронической болезни почек, СЛЦ – свободные легкие цепи;<br>*del 17p, t (4;14), t (14;16) |                  |                 |    |        |        |

#### 4.2 Общая характеристика проведенного комплексного лечения пациентов с впервые диагностированной множественной миеломой группы плазмафереза

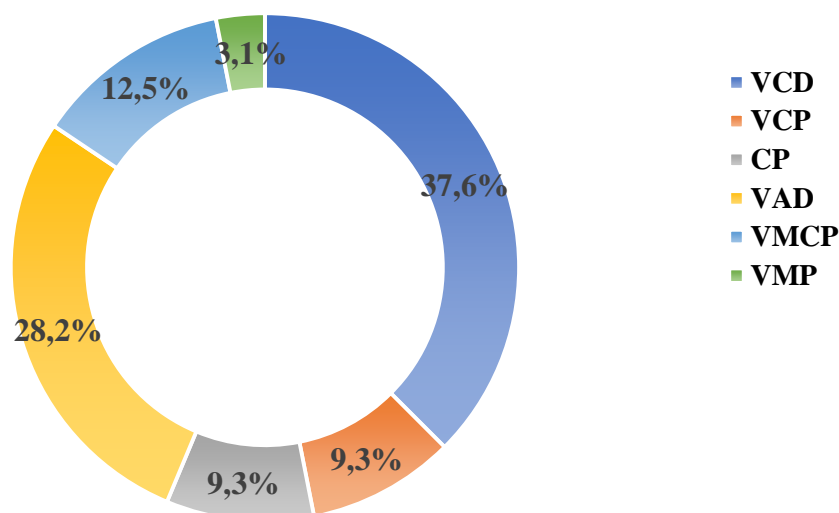
Спектр показаний к экстракорпоральной гемокоррекции методом ПФ в исследуемой группе был представлен СГВ у 3 (9,3%) пациентов и значительным

повышением концентрации общего белка ( $\geq 120$  г/л) в сыворотке крови у 29 (90,7%) пациентов. Следует отметить, что у 9 (28,1%) больных уровень общего белка на момент проведения первого сеанса ПФ превышал 140 г/л. Основные данные по проводимой процедуре ПФ у пациентов с ВД ММ представлены в Таблице 17. Медиана количества сеансов ПФ – 3 (диапазон 1–11). Средний процент снижения уровня общего белка в сыворотке крови после заключительного сеанса ПФ составил ( $M \pm SD$ )  $25\% \pm 10\%$  (95% ДИ: 22–29%). Медиана интервала от старта сеансов ПФ до начала специфической противоопухолевой терапии соответствовала 1 дню (диапазон 0–6). Обеспечение сосудистого доступа для сеансов ПФ осуществлялось путем катетеризации бедренной вены у 18 (56,3%) пациентов, у 2 (6,2%) пациентов использовали яремный доступ, у 12 (37,5%) – подключичный. У 3 (9,4%) пациентов развился тромбоз на стороне катетеризации сосуда. Проводилась антикоагулянтная терапия с эффектом.

Таблица 17 – Основные данные по проводимой процедуре плазмафереза у пациентов с впервые диагностированной множественной миеломой, осложненной гиперпротеинемией или синдромом гипервязкости

| Показатели  | N  | $M \pm SD /$<br>Me | 95% ДИ /<br>$Q_1 - Q_3$ | Min | max |
|---|----|--------------------|-------------------------|-----|-----|
| Количество сеансов плазмафереза, число                                | 32 | 3                  | 2 – 4                   | 1   | 11  |
| Процент снижения общего белка в сыворотке крови, %                    | 32 | $25 \pm 10$        | 22 – 29                 | 8   | 48  |
| Время от старта плазмафереза до начала противоопухолевой терапии, дни | 32 | 1                  | 0 – 2                   | 0   | 6   |

В качестве индукционной противоопухолевой терапии 16 (50%) пациентов с ВД ММ группы ПФ получили схемы на основе бортезомиба: 3 (9,3%) – VCP, 12 (37,6%) – VCD, 1 (3,1%) – VMP. У 16 (50%) пациентов применялись различные химиотерапевтические схемы, такие как CP – у 3 (9,3%) пациентов, VAD – у 9 (28,2%) пациентов, VMCP – у 4 (12,5%) пациентов (Рисунок 26).

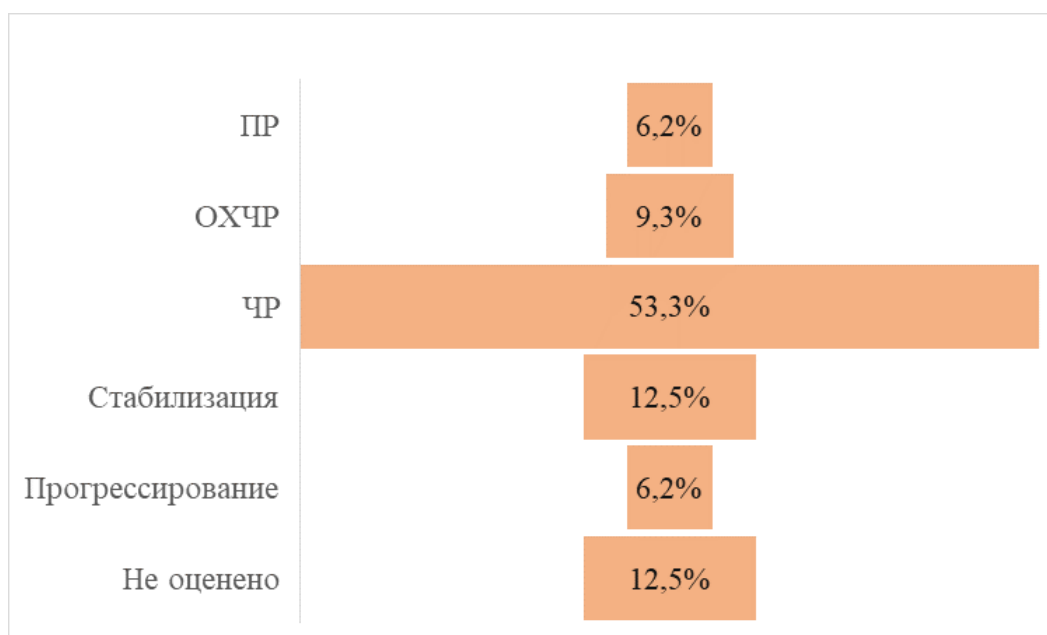


Примечание: VCD – бортезомиб, циклофосфамид, дексаметазон; VCP – бортезомиб, циклофосфамид, преднизолон; CP – циклофосфамид, преднизолон; VAD – винкристин, доксорубин, дексаметазон; VMCP – винкристин, мелфалан, циклофосфамид, преднизолон; VMP – бортезомиб, мелфалан, преднизолон

Рисунок 26 – Применяемые схемы индукционной противоопухолевой терапии у пациентов с впервые диагностированной множественной миеломой группы плазмафереза

В соответствии с критериями IMWG 2016 г., при оценке эффективности после проведенных 3–4 курсов индукционной противоопухолевой терапии ПР достигли 2 (6,2%) пациента, ОХЧР – 3 (9,3%) пациента, ЧР – 17 (53,3%) пациентов, стабилизация диагностирована у 4 (12,5%) пациентов, прогрессирование заболевания – у 2 (6,2%). Эффект не оценен у 4 (12,5%) пациентов (Рисунок 27). Общий ГемО достигнут у 22 (68,8%) пациентов.

В течение первых 3 месяцев проведения противоопухолевой терапии погибли 4 (12,5%) пациента, из них у 2 (6,2%) причиной летального исхода стало основное заболевание, 1 (3,1%) пациент погиб во время проведения 2 курса по схеме VAD вследствие развития ТЭЛА, осложнившейся отеком легких, кардиогенным шоком, у 1 пациента на 3 курсе терапии по схеме VAD развилась двухсторонняя пневмония, осложнившаяся острой дыхательной недостаточностью, отеком головного мозга.



Примечание: ПР – полная ремиссия, ОХЧР – очень хорошая частичная ремиссия, ЧР – частичная ремиссия

Рисунок 27 – Структура гематологического ответа на индукционную противоопухолевую терапию у пациентов с впервые диагностированной множественной миеломой группы плазмафереза

На Рисунке 28 представлена частота и характер нежелательных явлений, зафиксированных на этапе индукционной противоопухолевой терапии у пациентов с ВД ММ группы ПФ. При анализе анемического синдрома не учитывались случаи снижения уровня гемоглобина менее 8 г/дл, ассоциированные с дебютом заболевания (критерий симптомокомплекса CRAB). Гематологическая токсичность преимущественно проявлялась нейтропенией IV степени (31,2%), которая в 3,1% случаев сопровождалась развитием фебрильной нейтропении. В структуре инфекционной патологии преобладала бактериальная пневмония, выявленная у 34,4% больных. Сенсорная полинейропатия была отмечена у 3 пациентов (9,3%): в двух случаях осложнение развилось на фоне программ VAD и VMCP (включающих винкристин), в одном – при использовании бортезомибсодержащего режима VMP.

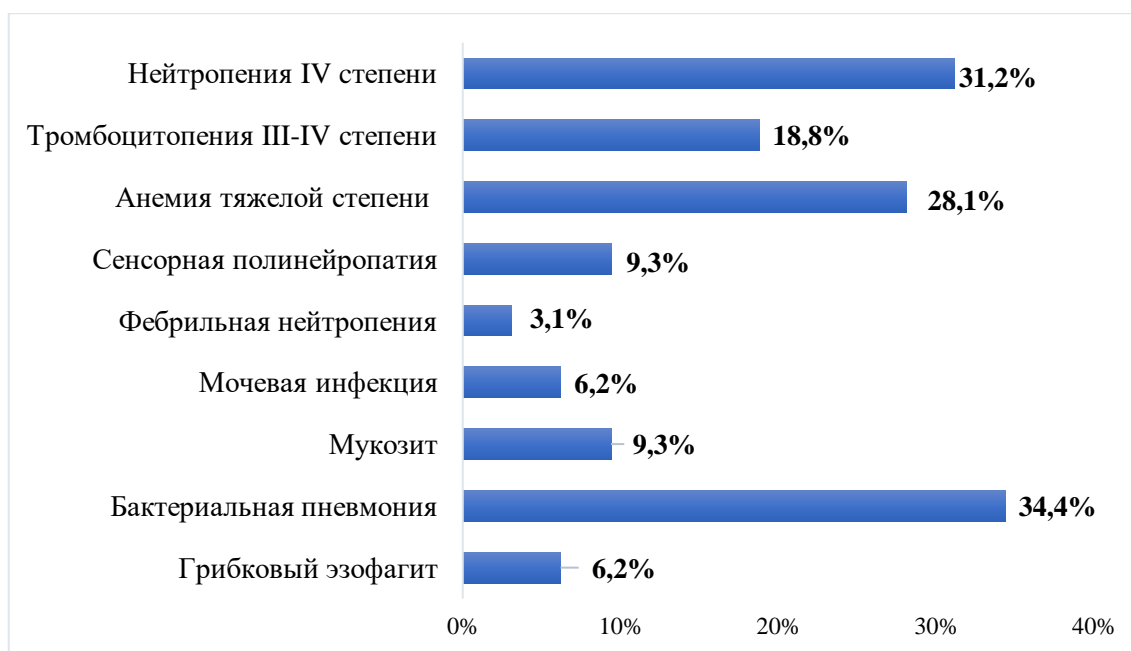
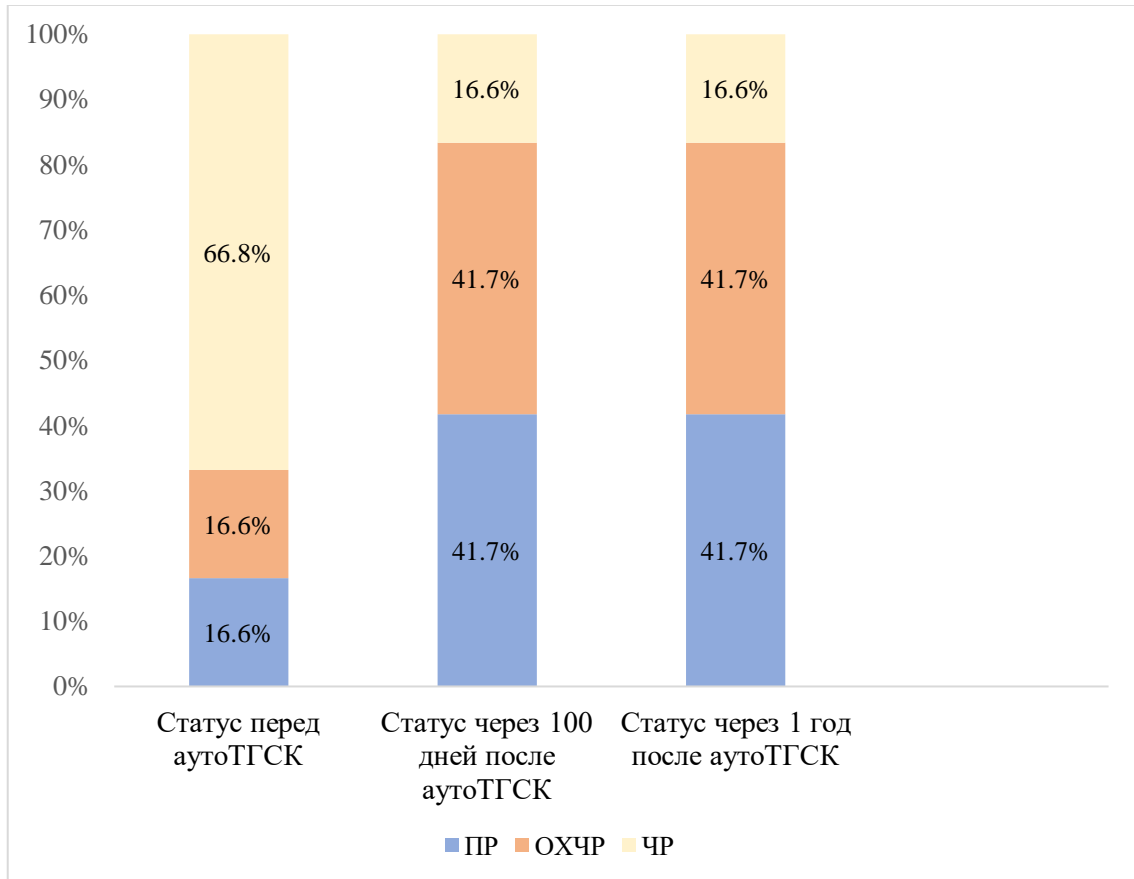


Рисунок 28 – Структура осложнений индукционной противоопухолевой терапии у пациентов с впервые выявленной множественной миеломой группы плазмафереза

Из всей популяции в группе ПФ 27 (84,4%) пациентов были моложе 65 лет и формально являлись кандидатами для выполнения ВДХТ с последующей ауто-ТГСК, согласно стандартным критериям. Однако из этих 27 пациентов ГемО достигли 16 (59,2%) пациентов (ПР – 1 (3,7%), ОХЧР – 2 (7,4%), ЧР – 13 (48,1%) пациентов), у 3 (11,1%) пациентов констатирована стабилизация заболевания, у 1 (3,7%) пациента – прогрессирование, 3 (11,1%) больных погибли на этапе проведения индукционной противоопухолевой терапии (1 (3,7%) – основное заболевание, 2 (7,4%) – осложнения), у 4 (14,8%) эффект не оценен. Сбор СКПК выполнен у 13 (81,3%) пациентов: у 7 (53,8%) пациентов с применением циклофосфида 4 г/м<sup>2</sup> + G-CSF, у 6 (46,2%) – только с применением G-CSF. ВДХТ с последующей ауто-ТГСК выполнена у 12 (75%) из 16 пациентов, у 1 (3,7%) пациента после сбора СКПК диагностировано прогрессирование ММ. При этом тандемная ауто-ауто-ТГСК выполнена у 3 (25%) пациентов. При оценке статуса ГемО перед выполнением ауто-ТГСК ПР зафиксирована у 2 (16,6%) пациентов, ОХЧР – у 2 (16,6%) пациентов, ЧР – у 8 (66,8%) пациентов. При оценке статуса по ММ на 100-й день после выполнения ВДХТ с последующей ауто-ТГСК ПР установлена у 5 (41,7%) пациентов, ОХЧР – у 5 (41,7%) пациентов, ЧР – у 2 (16,6%).

8 (66,8%) пациентов улучшили показатели ГемО: 2 (16,6%) пациента с ОХЧР и 1 (8,3%) с ЧР достигли ПР после выполнения ауто-ТГСК, 5 (41,7%) пациентов с ЧР достигли ОХЧР после ауто-ТГСК (Рисунок 29).



Примечание: ауто-ТГСК – аутологичная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток, ПР – полная ремиссия, ОХЧР – очень хорошая частичная ремиссия, ЧР – частичная ремиссия

Рисунок 29 – Характеристика основных этапов терапии пациентов с впервые диагностированной множественной миеломой группы плазмафереза

Алло-ТГСК выполнена у 2 молодых пациентов: мужчины в возрасте 41 года (IIIA Durie-Salmon, ISS II, R-ISS II, стандартный цитогенетический риск, общий белок сыворотки крови в дебюте 147 г/л, 4 курса VCD + 10 сеансов ПФ – ОХЧР, ауто-ТГСК – ОХЧР, алло-ТГСК от HLA-идентичного родственного донора – ПР, полный донорский химеризм) и мужчины 39 лет (IIIA Durie-Salmon, ISS III, R-ISS III, высокий цитогенетический риск t(4;14), костные плазмоцитомы затылочной области, Th9-грудного позвонка, уровень общего белка сыворотки крови при поступлении составил 126 г/л, 3 курса CyVorD + 7 сеансов ПФ – ОХЧР, ауто-ТГСК

– ПР, алло-ТГСК от HLA-идентичного неродственного донора – ПР (МОБ-), полный донорский химеризм) в рамках тандемной ауто-алло-ТГСК. Поддерживающая терапия леналидомидом проводилась у 6 (18,8%) пациентов.

#### 4.3 Анализ динамики функционального статуса по шкале ECOG у пациентов с впервые диагностированной множественной миеломой группы плазмафереза

Функциональное состояние больных ВД ММ группы ПФ на этапе госпитализации оценивалось в соответствии с критериями шкалы ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group, Восточная кооперативная онкологическая группа). В нашей работе проведен сравнительный анализ динамики функционального статуса по шкале ECOG до и после завершения сеансов ПФ (Таблица 18).

Таблица 18 – Динамика функционального статуса пациентов с впервые диагностированной множественной миеломой по шкале ECOG на фоне проведения сеансов плазмафереза

| Статус по шкале ECOG   | До сеансов плазмафереза | После сеансов плазмафереза | p          |
|--|-------------------------|----------------------------|------------|
| 0 баллов   | 0 (0%)                  | 0 (0%)                     | p < 0,001* |
| 1 балл   | 3 (9,3%)                | 18 (56,3%)                 |            |
| 2 балла  | 11 (34,4%)              | 7 (21,9%)                  |            |
| 3 балла  | 13 (40,7%)              | 5 (15,6%)                  |            |
| 4 балла  | 5 (15,6%)               | 2 (6,2%)                   |            |
| Медиана (диапазон) баллов  | 3 (2-3)                 | 1 (1-2)                    |            |
| Примечание: * – статистическая значимость различий подтверждена с помощью Т-критерия Вилкоксона; * – влияние предиктора статистически значимо (p<0,05) |                         |                            |            |

Проведенный статистический анализ продемонстрировал значимую регрессию соматического дефицита на фоне сеансов ПФ. В исходной структуре выборки преобладали пациенты с критическим ограничением физической активности: доля пациентов со статусом ECOG 3–4 составила 56,3%, что исходно ограничивало возможности проведения адекватной противоопухолевой терапии. После завершения сеансов ПФ отмечено статистически значимое снижение

медианы балла по шкале ECOG с 3 до 1 ( $p < 0,001$ ), что свидетельствует о выраженном клиническом эффекте ПФ. При этом доля пациентов с тяжелыми ограничениями (3–4 балла по шкале ECOG) сократилась в 2,6 раза – с 56,3% до 21,8%.

Для выявления патогенетических взаимосвязей между эффективностью элиминации парапротеина и клиническим ответом нами был проведен корреляционный анализ взаимосвязи снижения уровня общего белка в сыворотке крови после сеансов ПФ и регрессом функционального дефицита по шкале ECOG (Таблица 19, Рисунок 30).

Таблица 19 – Результаты корреляционного анализа взаимосвязи снижения общего белка после сеансов плазмафереза и регрессом функционального дефицита по шкале ECOG

| Показатель   | Характеристика корреляционной связи |                                |            |
|--|-------------------------------------|--------------------------------|------------|
|  | $r_s$                               | Теснота связи по шкале Чеддока | p          |
| $\Delta$ ECOG – % снижения общего белка после сеансов плазмафереза | 0,790                               | Высокая                        | $<0,001^*$ |

Примечание:  $\Delta$  ECOG – разница между ECOG исходный и ECOG после плазмафереза; \* – различия показателей статистически значимы ( $p < 0,05$ )

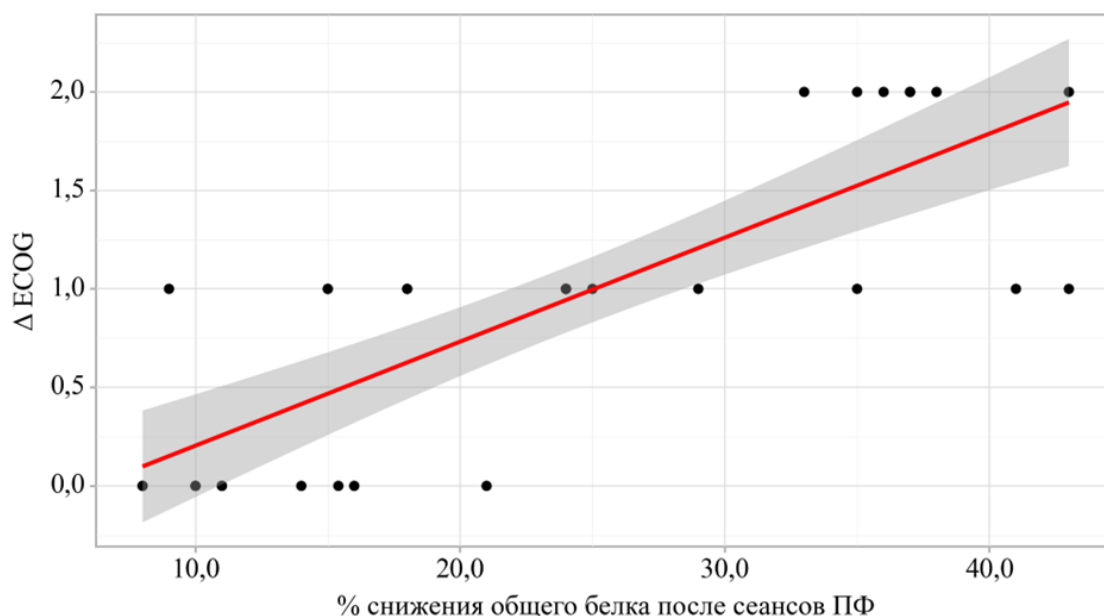


Рисунок 30 – График регрессионной функции, характеризующий зависимость  $\Delta$  ECOG от % снижения общего белка после сеансов плазмафереза

При проведении корреляционного анализа по Спирмену установлена прямая высокая (сильная) статистически значимая связь между степенью снижения уровня общего белка в сыворотке крови после завершения сеансов ПФ и улучшением соматического статуса пациентов по шкале ECOG ( $r_s=0,790$ ,  $p<0,001$ ).

#### 4.4 Анализ факторов, влияющих на достижение гематологического ответа, у пациентов с впервые диагностированной множественной миеломой группы плазмафереза

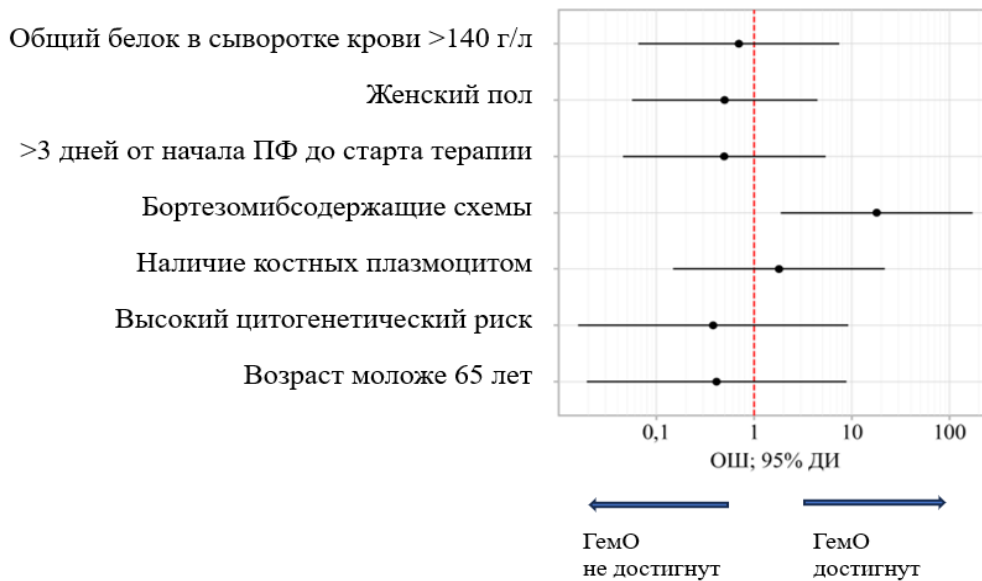
Проведен анализ достижения ГемО в зависимости от возраста, пола, уровня общего белка в сыворотке крови, наличия мутаций высокого цитогенетического риска, наличия костных плазмоцитом, времени от начала первого сеанса ПФ до старта противоопухолевой терапии, применяемых схем противоопухолевой терапии методом бинарной логистической регрессии (Таблица 20, Рисунок 31).

Таблица 20 – Анализ факторов, влияющих на достижение гематологического ответа пациентов с впервые диагностированной множественной миеломой группы плазмафереза

| Предикторы   | Однофакторный анализ     |       | Многофакторный анализ   |       |
|--|--------------------------|-------|-------------------------|-------|
|  | ОШ; 95% ДИ               | p     | ОШ; 95% ДИ              | p     |
| <b>Возраст:</b><br>Моложе 65 лет<br>Старше 65 лет                      | 0,190;<br>0,026 – 1,416  | 0,105 | 0,414;<br>0,019 – 8,793 | 0,572 |
| <b>Пол:</b><br>Женский<br>Мужской                                      | 0,547;<br>0,112 – 2,672  | 0,456 | 0,500;<br>0,056 – 4,455 | 0,535 |
| <b>Уровень общего белка в сыворотке крови:</b><br>≥140 г/л<br><140 г/л | 0,706;<br>0,133 – 3,747  | 0,683 | 0,700;<br>0,066 – 7,471 | 0,768 |
| <b>Цитогенетический риск:</b><br>Высокий<br>Стандартный                | 1,200;<br>0,108 – 13,316 | 0,882 | 0,382;<br>0,016 – 9,161 | 0,553 |

## Продолжение Таблицы 20

|  |                           |               |                            |               |
|--|---------------------------|---------------|----------------------------|---------------|
| <b>Костные плазмоцитомы:</b><br>Наличие<br>Отсутствие  | 2,375;<br>0,410 – 13,749  | 0,334         | 1,804;<br>0,149 – 21,846   | 0,643         |
| <b>Количество дней от начала плазмафереза до старта терапии:</b><br>≥3 дней<br><3 дней           | 0,737;<br>0,110 – 4,953   | 0,753         | 0,496;<br>0,045 – 5,409    | 0,565         |
| <b>Противоопухолевая терапия:</b><br>Бортезомибсодержащая<br>Без бортезомиба                     | 13,334;<br>2,113 – 84,099 | <b>0,006*</b> | 17,997;<br>1,876 – 172,777 | <b>0,012*</b> |
| Примечание: ОШ – отношение шансов<br>* – влияние предиктора статистически значимо ( $p < 0,05$ ) |                           |               |                            |               |



Примечание: ОШ – отношение шансов, ДИ – доверительный интервал, ПФ – плазмаферез, ГемО – гематологический ответ

Рисунок 31 – Оценка отношения шансов с 95% ДИ достижения гематологического ответа в зависимости от исследуемых факторов у пациентов с впервые диагностированной множественной миеломой группы плазмафереза

Результаты ROC-анализа подтвердили высокое качество регрессионной модели. Площадь под ROC-кривой (AUC) составила 0,841 (95% ДИ: 0,702–0,979),

$p=0,003$ . Чувствительность и специфичность полученной прогностической модели составили 87,0% и 77,8% соответственно (Рисунок 32).

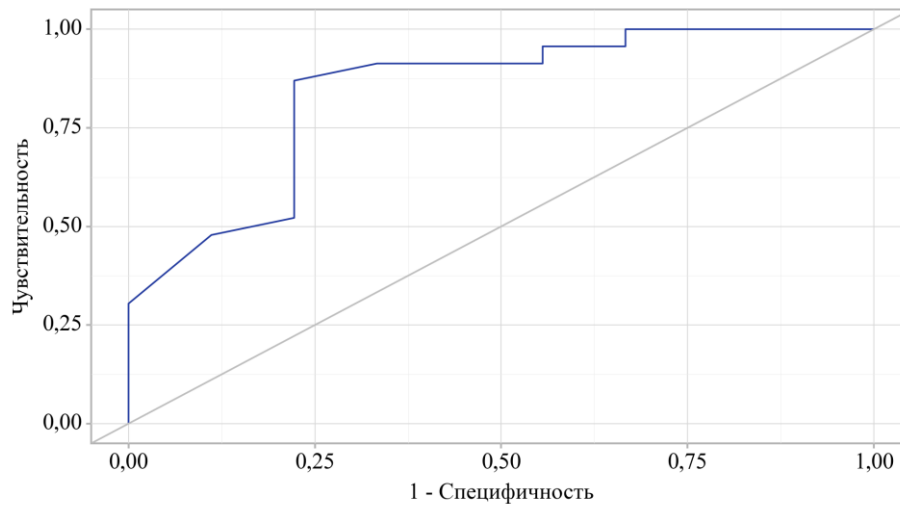


Рисунок 32 – ROC-кривая, характеризующая дискриминационную способность регрессионной модели при прогнозировании гематологического ответа

При анализе факторов, влияющих на достижение ГемО, установлено статистически значимое благоприятное влияние применяемых бортезомибсодержащих схем противоопухолевой терапии у пациентов с ВД ММ группы ПФ (ОШ 17,997; 95% ДИ: 1,876–172,777,  $p=0,012$ ). Так, у пациентов, получавших схемы противоопухолевой терапии с включением бортезомиба, достижение ГемО диагностировано у 16 (72,7%) пациентов по сравнению с 6 (27,3%) в группе пациентов, получавших противоопухолевую терапию без включения бортезомиба.

#### **4.5 Анализ показателей выживаемости без прогрессирования и общей выживаемости у пациентов с впервые диагностированной множественной миеломой группы плазмафереза**

Проведен анализ ВБП и ОВ у пациентов с ВД ММ группы ПФ. При медиане периода наблюдения 26,5 месяца (95% ДИ: 1–119 месяцев) развитие рецидива или прогрессирование ММ зафиксировано у 17 (53,3%) больных. Согласно

полученным данным, медиана ВБП составила 36 месяцев (95% ДИ: 15–56 месяцев), а показатель 5-летней ВБП – 20,5% (95% ДИ: 4,5–44,4%) (Рисунок 33).

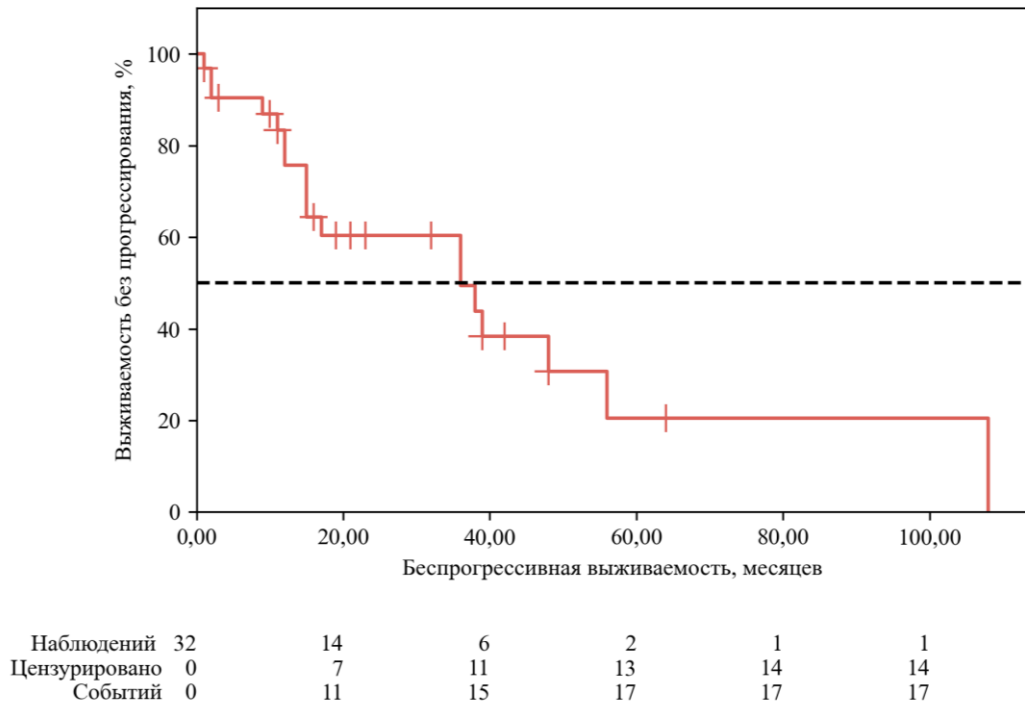
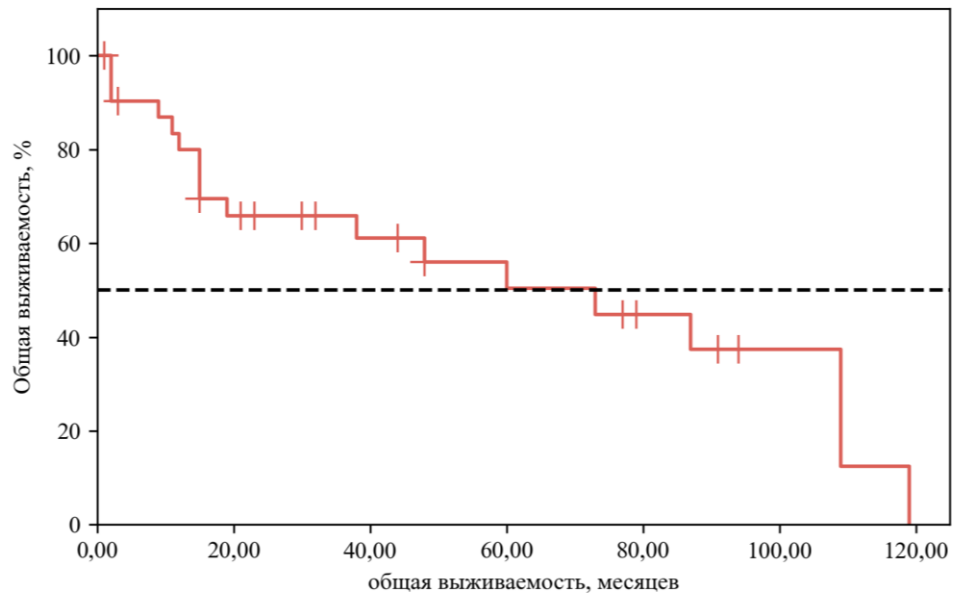


Рисунок 33 – Кривая выживаемости без прогрессирования у пациентов с впервые диагностированной множественной миеломой группы плазмафереза

Медиана ОВ достигла 73 месяцев (95% ДИ: 15–109 месяцев) при 5-летней ОВ, равной 50,4% (95% ДИ: 29,2–68,3%) (Рисунок 34). За период наблюдения умерли 14 (43,6%) пациентов. В структуре причин смерти превалировало прогрессирование или рецидив основного заболевания (n=10); сопутствующие болезни стали причиной гибели двух пациентов, также зафиксирована одна смерть в процессе 2 курса индукционной противоопухолевой терапии от ТЭЛА, осложненной кардиогенным шоком и отеком легких, 1 пациент погиб в процессе 3 курса на фоне тяжелой бактериальной пневмонии с развитием ОДН и отека ГМ.



|               |    |    |    |    |    |    |    |
|---------------|----|----|----|----|----|----|----|
| Наблюдений    | 32 | 18 | 13 | 9  | 6  | 3  | 0  |
| Цензурировано | 0  | 4  | 8  | 10 | 12 | 14 | 14 |
| Событий       | 0  | 10 | 11 | 13 | 14 | 15 | 18 |

Рисунок 34 – Кривая общей выживаемости у пациентов с впервые диагностированной множественной миеломой группы плазмафереза

#### 4.6 Прогностические факторы, влияющие на показатели выживаемости без прогрессирования у пациентов с впервые диагностированной множественной миеломой группы плазмафереза

В рамках исследования изучено влияние совокупности независимых факторов на течение заболевания. Оценивались такие показатели, как пол, возраст, функциональный статус пациента по шкале ECOG, варианты моноклональной секреции (М-градиент, СЛЦ), уровень общего белка в сыворотке крови в дебюте, уровень ЛДГ в сыворотке крови, цитогенетический профиль, наличие костных плазмоцитом, стадия по ISS, применяемые схемы противоопухолевой терапии, достижение ГемО, количество дней от первого сеанса ПФ до старта терапии на показатели ВБП с помощью регрессионного анализа Кокса (Таблица 21).

Таблица 21 – Факторы, влияющие на выживаемость без прогрессирования у пациентов с впервые диагностированной множественной миеломой группы плазмафереза

| Фактор риска  | Однофакторный анализ     |               | Многофакторный анализ    |               |
|---|--------------------------|---------------|--------------------------|---------------|
|   | ОР; 95% ДИ               | p             | ОР; 95% ДИ               | p             |
| <b>Возраст:</b><br>Старше 65 лет<br>Моложе 65 лет                               | 0,605;<br>0,136 – 2,689  | 0,509         | 0,049;<br>0,002 – 1,415  | 0,079         |
| <b>Пол:</b><br>Женский<br>Мужской   | 1,271;<br>0,457 – 3,533  | 0,646         | 3,728;<br>0,521 – 26,686 | 0,190         |
| <b>ЕСОГ статус</b><br>1-2<br>3-4  | 0,407;<br>0,113 – 1,464  | 0,169         | 0,142;<br>0,013 – 1,507  | 0,105         |
| <b>Уровень общего белка в сыворотке крови в дебюте:</b><br>≥140 г/л<br><140 г/л | 0,864;<br>0,299 – 2,497  | 0,788         | 0,631;<br>0,136 – 2,936  | 0,558         |
| <b>Тип М-градиента:</b><br>IgA<br>IgG   | 0,956;<br>0,123 – 7,405  | 0,965         | 1,272;<br>0,038 – 42,932 | 0,893         |
| <b>тип СЛЦ:</b><br>каппа<br>лямбда  | 0,471;<br>0,126 – 1,758  | 0,263         | 0,521;<br>0,062 – 4,356  | 0,547         |
| <b>Уровень ЛДГ:</b><br>Норма<br>Выше нормы                                      | 0,486;<br>0,182 – 1,296  | 0,149         | 1,027;<br>0,127 – 8,294  | 0,980         |
| <b>Цитогенетический риск:</b><br>Высокий<br>Стандартный                         | 1,932;<br>0,424 – 8,807  | 0,395         | 0,169;<br>0,017 – 1,665  | 0,128         |
| <b>Костные плазмоцитомы:</b><br>Наличие<br>Отсутствие                           | 0,192;<br>0,063 – 0,584  | <b>0,004*</b> | 0,071;<br>0,009 – 0,542  | <b>0,011*</b> |
| <b>Стадия ISS</b><br>I-II<br>III  | 1,114;<br>0,407 – 3,050  | 0,834         | 3,678;<br>0,438 – 30,885 | 0,230         |
| <b>Противоопухолевая терапия:</b><br>Бортезомибсодержащая<br>Без бортезомиба    | 2,981;<br>0,666 – 13,343 | 0,153         | 2,180;<br>0,262 – 18,169 | 0,471         |

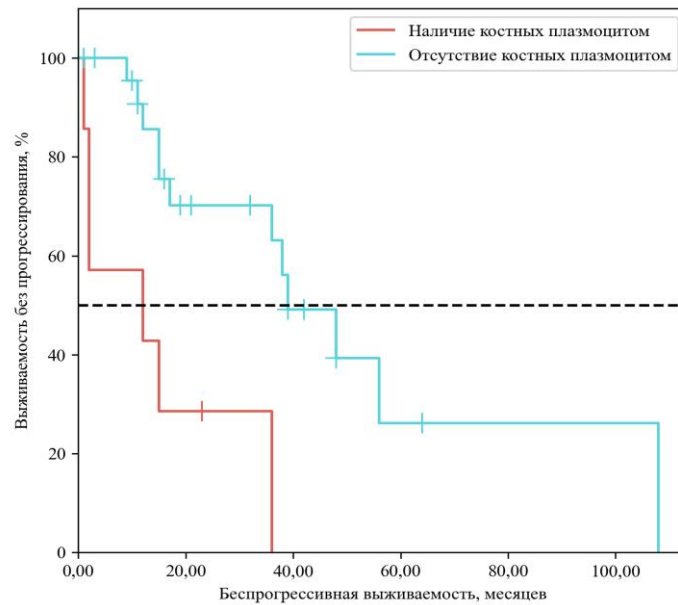
## Продолжение Таблицы 21

|   |               |       |               |       |
|---|---------------|-------|---------------|-------|
| <b>Гематологический ответ:</b>  |               |       |               |       |
| Наличие   | 2,122;        | 0,322 | 1,346;        | 0,750 |
| Отсутствие  | 0,479 – 9,404 |       | 0,217 – 8,355 |       |
| <b>Дни от первого сеанса ПФ до старта терапии:</b>  |               |       |               |       |
| ≥3 дней   | 1,116;        | 0,850 | 1,552;        | 0,620 |
| <3 дней   | 0,357 – 3,486 |       | 0,273 – 8,827 |       |
| Примечание: ОР – отношение рисков, ДИ – доверительный интервал, ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) – Восточная кооперативная онкологическая группа, СЛЦ – свободные легкие цепи, ISS – International Staging System, Международная система стадирования, ЛДГ – лактатдегидрогеназа, ПФ – плазмаферез;<br>* – влияние предиктора статистически значимо (p<0,05) |               |       |               |       |

Согласно результатам однофакторного регрессионного анализа, наличие костных плазмоцитом в дебюте заболевания выступало значимым предиктором снижения ВБП (ОР = 0,192; 95% ДИ: 0,063–0,584, p=0,004).

При проведении многофакторного анализа данный показатель сохранил самостоятельное прогностическое значение, ассоциируясь с достоверным сокращением показателей ВБП (ОР = 0,090; ДИ: 0,018–0,466, p=0,011).

Медиана ВБП в группе пациентов с наличием костных плазмоцитом составила 15 месяцев (95% ДИ: 1–36 месяцев) против 48 месяцев (95% ДИ: 15–108 месяцев) в группе пациентов без костных плазмоцитом, в то время как 2-летняя ВБП составила 25% (95% ДИ: 3,7–55,8%) против 74,3% (95% ДИ: 48,8–88,4%) соответственно (p=0,007) (Рисунок 35).



|                                |    |    |    |    |    |    |
|--------------------------------|----|----|----|----|----|----|
| Наличие костных плазмоцитом    |    |    |    |    |    |    |
| Наблюдений                     | 7  | 2  | 0  | 0  | 0  | 0  |
| Цензурировано                  | 0  | 0  | 1  | 1  | 1  | 1  |
| Событий                        | 0  | 5  | 6  | 6  | 6  | 6  |
| Отсутствие костных плазмоцитом |    |    |    |    |    |    |
| Наблюдений                     | 25 | 12 | 6  | 2  | 1  | 1  |
| Цензурировано                  | 0  | 7  | 10 | 12 | 13 | 13 |
| Событий                        | 0  | 6  | 9  | 11 | 11 | 11 |

Рисунок 35 – Кривые выживаемости без прогрессирования в зависимости от наличия или отсутствия костных плазмоцитом у пациентов с впервые диагностированной множественной миеломой группы плазмафереза

#### 4.7 Прогностические факторы, влияющие на показатели общей выживаемости у пациентов с впервые диагностированной множественной миеломой группы плазмафереза

При оценке взаимосвязи ОВ с изучаемыми факторами: возраст, пол, статус по шкале ECOG, уровень общего белка в сыворотке крови в дебюте, вариант парапротеина, изотип СЛЦ, концентрация ЛДГ в сыворотке крови, наличие хромосомных аномалий неблагоприятного прогноза, наличие костных плазмоцитом, стадия заболевания по системе ISS, применяемые схемы противоопухолевой терапии, достижение ГемО, количество дней от первого сеанса ПФ до старта терапии с помощью метода регрессии Кокса была получена следующая модель пропорциональных рисков (Таблица 22).

Таблица 22 – Факторы, влияющие на общую выживаемость у пациентов с впервые диагностированной множественной миеломой группы плазмафереза

| Фактор риска  | Однофакторный анализ     |               | Многофакторный анализ      |               |
|---|--------------------------|---------------|----------------------------|---------------|
|   | ОР; 95% ДИ               | р             | ОР; 95% ДИ                 | р             |
| <b>Возраст:</b><br>Старше 65 лет<br>Моложе 65 лет                               | 0,280;<br>0,062 – 1,260  | 0,097         | 0,007;<br>0,076 – 0,232    | 0,089         |
| <b>Пол:</b><br>Женский<br>Мужской   | 1,378;<br>0,487 – 3,895  | 0,546         | 5,112;<br>0,787 – 33,205   | 0,087         |
| <b>ЕСОГ статус</b><br>1-2<br>3-4  | 0,865;<br>0,275 – 2,723  | 0,805         | 0,167;<br>0,018 – 1,580    | 0,119         |
| <b>Уровень общего белка в сыворотке крови в дебюте:</b><br>≥140 г/л<br><140 г/л | 1,136;<br>0,386 – 3,345  | 0,816         | 0,659;<br>0,147 – 2,961    | 0,587         |
| <b>Тип М-градиента:</b><br>IgA<br>IgG   | 1,132;<br>0,145 – 8,830  | 0,906         | 3,397;<br>0,088 – 131,589  | 0,512         |
| <b>тип СЛЦ:</b><br>каппа<br>лямбда  | 0,988;<br>0,340 – 2,871  | 0,982         | 3,517;<br>0,243 – 50,879   | 0,356         |
| <b>Уровень ЛДГ:</b><br>Норма<br>Выше нормы                                      | 0,527;<br>0,199 – 1,399  | 0,199         | 1,011;<br>0,087 – 11,720   | 0,993         |
| <b>Цитогенетический риск:</b><br>Высокий<br>Стандартный                         | 1,700;<br>0,366 – 7,886  | 0,498         | 0,164;<br>0,021 – 1,273    | 0,084         |
| <b>Костные плазмоцитомы:</b><br>Наличие<br>Отсутствие                           | 0,312;<br>0,110 – 0,885  | <b>0,028*</b> | 0,029;<br>0,002 – 0,345    | <b>0,005*</b> |
| <b>Стадия ISS</b><br>I-II<br>III  | 1,410;<br>0,479 – 4,151  | 0,533         | 8,637;<br>0,686 – 108,693  | 0,095         |
| <b>Противоопухолевая терапия:</b><br>Бортезомибсодержащая<br>Без бортезомиба    | 3,023;<br>0,678 – 13,480 | 0,147         | 24,074;<br>0,162 – 498,911 | 0,094         |
| <b>Гематологический ответ:</b><br>Наличие<br>Отсутствие                         | 0,987;<br>0,273 – 3,572  | 0,984         | 0,333;<br>0,034 – 3,296    | 0,347         |

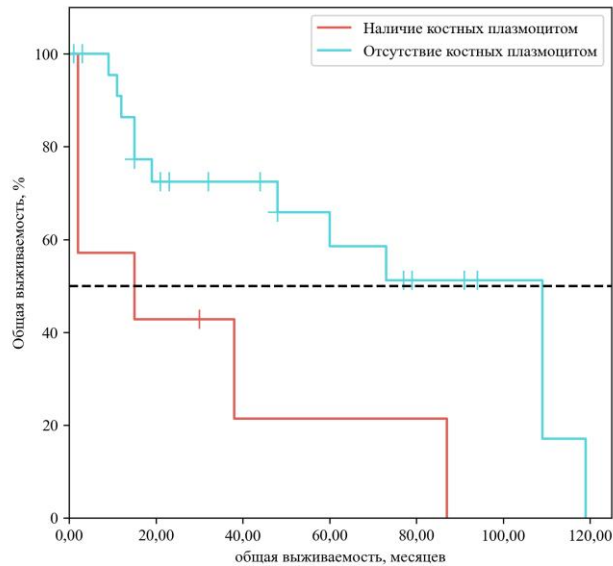
## Продолжение Таблицы 22

|   |               |       |               |       |
|---|---------------|-------|---------------|-------|
| <b>Дни от первого сеанса ПФ до старта терапии:</b>  |               |       |               |       |
| ≥3 дней   | 0,948;        | 0,923 | 0,127;        | 0,104 |
| <3 дней   | 0,322 – 2,796 |       | 0,011 – 1,532 |       |
| Примечание: ОР – отношение рисков, ДИ – доверительный интервал, ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) – Восточная кооперативная онкологическая группа, СЛЦ – свободные легкие цепи, ISS – International Staging System, Международная система стадирования, ЛДГ – лактатдегидрогеназа, ПФ – плазмаферез;<br>* – влияние предиктора статистически значимо ( $p < 0,05$ ) |               |       |               |       |

По результатам однофакторного анализа выявлена статистическая значимость неблагоприятного влияния наличия костных плазмоцитом на ОВ (ОР = 0,312; 95% ДИ: 0,110–0,885,  $p=0,028$ ).

При проведении многофакторного анализа фактор наличия костных плазмоцитом (ОР = 0,029; 95% ДИ: 0,002–0,345,  $p=0,005$ ) сохранил свою статистическую значимость неблагоприятного влияния на показатели ОВ.

Медиана ОВ в группе пациентов с наличием костных плазмоцитом составила 15 месяцев (95% ДИ: 2–87 месяцев) против 109 месяцев (95% ДИ: 19–119 месяцев) в группе пациентов без костных плазмоцитом, 3-летняя ОВ составила 21,4% (95% ДИ: 1,2–58,6%) против 72,4% (95% ДИ: 48,6–86,6%) соответственно ( $p=0,022$ ) (Рисунок 36).



|                                |    |   |   |   |    |    |
|--------------------------------|----|---|---|---|----|----|
| Наличие костных плазмоцитом    |    |   |   |   |    |    |
| Наблюдений                     | 7  |   |   |   |    |    |
| Цензурировано                  | 0  |   |   |   |    |    |
| Событий                        | 0  | 4 | 5 | 5 | 6  | 6  |
| Отсутствие костных плазмоцитом |    |   |   |   |    |    |
| Наблюдений                     | 25 |   |   |   |    |    |
| Цензурировано                  | 0  | 4 | 7 | 9 | 11 | 13 |
| Событий                        | 0  | 6 | 6 | 8 | 9  | 12 |

Рисунок 36 – Кривые общей выживаемости в зависимости от наличия или отсутствия костных плазмоцитом у пациентов с впервые диагностированной множественной миеломой группы плазмафереза

#### 4.8 Демонстрация клинического случая

Пациент И., мужчина, 41 год. Отмечает наличие болевого синдрома в поясничном отделе позвоночника с 2012 года. Диагноз ММ был установлен в декабре 2015 года в ФГБУ «НМИЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава России на основании результатов комплексного обследования. Согласно результатам иммуногистохимического исследования биоптата подвздошной кости установлен диагноз плазмоцитомы, при сопоставлении с клинико-лабораторными данными не противоречит диагнозу ММ. Миелограмма: ПК – 18% с aberrantным иммунофенотипом. При FISH-исследовании мутаций высокого цитогенетического риска не выявлено. Результаты иммунохимического анализа сыворотки крови и мочи (ноябрь 2015 г.) продемонстрировали наличие секреции двух парапротеинов (IgGκ и IgAκ) в суммарной концентрации 78,8 г/л, уровень β2-микроглобулина составил 4,51 мг/л, κ-СЛЦ – 768,94 мг/л, λ-СЛЦ – 9,96 мг/л, κ/λ – 77,2. В общем

анализе крови (декабрь 2015 г.) гемоглобин – 138 г/л, тромбоциты –  $131 \times 10^9$ /л, лейкоциты –  $5,38 \times 10^9$ /л. В биохимическом анализе мочевины – 5,8 ммоль/л, креатинин – 103 мкмоль/л, СКФ (СКД-ЕРІ) – 78 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>, общий белок – 147 г/л. МРТ (ноябрь 2015 г.): патологический перелом переднего отрезка 2-го ребра справа, множественные очаговые изменения в позвонках, ребрах, крестце, подвздошных костях. Тело Th11 позвонка полностью выполнено образованием мягкотканной плотности. Рентгенологическое исследование костей скелета (декабрь 2015 г.): определяются очаги литической деструкции в отдельных грудных и поясничных позвонках с патологическим компрессионным переломом Th11, в крестце, костях таза, костях свода черепа, ребрах. Учитывая высокий уровень общего белка при поступлении в стационар, выполнено 10 сеансов ПФ с эффектом. Отмечено снижение уровня общего белка в сыворотке крови на 29,7% (103 г/л) от исходных значений после 10-го сеанса ПФ. В день проведения первого сеанса ПФ инициирована противоопухолевая терапия по схеме VC (от глюкокортикостероидов на первом курсе противоопухолевой терапии принято решение воздержаться, учитывая наличие у пациента острой язвы антрального отдела желудка). В январе 2016 года проведены сеансы дистанционной лучевой терапии на область Th10–Th12 СОД 44 Гр. С декабря 2015 г. по апрель 2016 г. проведены 4 курса индукционной противоопухолевой терапии по схеме VCD. На основании комплексного обследования после 4 курсов в мае 2016 года у пациента достигнута ОХЧР. В июне 2016 года выполнена химиомобилизация циклофосфамидом 4 г/м<sup>2</sup> и G-CSF 10 мкг/сут п/к. За 2 сеанса цитафереза собрано  $5,8 \times 10^6$ /кг CD34+ мононуклеаров. В августе 2016 года выполнена ВДХТ (мелфалан 200 мг/м<sup>2</sup>) с последующей ауто-ТГСК. По результатам контрольного обследования на 100-й день после ауто-ТГСК сохраняется ОХЧР. Учитывая молодой возраст, а также наличие факторов неблагоприятного прогноза течения заболевания, пациенту в январе 2017 года выполнена алло-ТГСК от HLA-идентичного родственного донора (сестра). Хроническая РТПХ (кожа, слизистые). Достигнута полная ремиссия заболевания. Полный донорский химеризм.

## ГЛАВА 5. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

По результатам нашего исследования, в группе пациентов ( $n=39$ ) с ВД ММ, осложненной ГДЗПН, при оценке эффективности индукционного этапа терапии общего ГемО достигли 19 (48,7%) пациентов, ПочО – 23 (59%) пациента. В качестве индукционной противоопухолевой терапии 18 (46,2%) пациентов получили схемы на основе бортезомиба (12 (30,8%) – VCD (бортезомиб, циклофосфамид, дексаметазон), 6 (15,4%) – VCP (бортезомиб, циклофосфамид, преднизолон)).

По результатам исследования продемонстрировано, что применение бортезомибсодержащих схем индукционной противоопухолевой терапии у пациентов с ВД ММ, осложненной ГДЗПН, статистически значимо увеличивает вероятность достижения как ГемО, так и ПочО ( $p=0,035$  и  $p=0,046$  соответственно) по сравнению с использованием схем без включения бортезомиба, что согласуется с литературными данными [133, 151, 160].

При сравнении показателей достижения ГемО в зависимости от применяемых схем индукционной противоопухолевой терапии статистически значимо было больше случаев достижения ГемО у пациентов (81,2%), у которых в качестве режима индукционной противоопухолевой терапии применялись бортезомибсодержащие схемы, по сравнению с пациентами (30%), у которых использовались схемы без включения бортезомиба. У пациентов, получавших бортезомибсодержащие схемы противоопухолевой терапии, достижение ПочО диагностировано в 77,8% случаев по сравнению с 42,9% в группе пациентов, получавших противоопухолевую терапию без включения бортезомиба.

Во многих исследованиях достижение ПочО коррелирует с достижением ГемО на терапию индукции ремиссии [48, 123]. Проведенный сравнительный анализ в рамках настоящего исследования не выявил статистически достоверной взаимосвязи между показателями ГемО и вероятностью достижения ПочО ( $p=0,718$ ). Также не было установлено прогностической значимости цитогенетических aberrаций высокого риска в отношении достижения ГемО

( $p=0,278$ ) и ПочО ( $p=0,437$ ). Полученные результаты могут быть обусловлены ограниченным объемом выборки, что требует дальнейшего уточнения данных на большей когорте пациентов.

В работе С.В. Семочкина с соавт. было выявлено, что предиктором достижения ПочО выступает интервал между первым сеансом ГД и стартом специфической противоопухолевой терапии. Авторы отмечают, что при достижении ПочО данный период в среднем не превышал 8,6 дней (95% ДИ: 3,5–13,7 дней), в то время как у пациентов без ПочО – 42,5 дня (95% ДИ: 12,6–72,5 дней) ( $p=0,045$ ) [4]. В нашем исследовании медиана дней от старта сеансов ГД до инициации индукционной противоопухолевой терапии составила 1 день (95% ДИ: 0–9 дней). Быстрое установление диагноза и начало противоопухолевой терапии на фоне сеансов ГД обусловлено наличием в рамках одного центра отделения противоопухолевой лекарственной терапии, отделения реанимации и интенсивной терапии и необходимого для проведения сеансов ГД оборудования и специалистов.

Проведение этапа ВДХТ с последующей ауто-ТГСК способствует углублению противоопухолевого ответа в группе пациентов с ММ, осложненной ПН, в том числе и ГДЗПН [6, 32, 73], у трети пациентов отмечается улучшение почечной функции, а четверть достигает независимости от проведения сеансов ГД [27, 28]. При СКФ менее 30 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> на момент выполнения ауто-ТГСК рекомендовано снижение дозы мелфалана до 100–140 мг/м<sup>2</sup>. Это основано на результатах исследований, которые продемонстрировали сопоставимую эффективность терапии как при использовании мелфалана в дозе 200 мг/м<sup>2</sup>, так и при сниженной дозировке, сопровождающейся меньшей токсичностью [102]. Согласно данным французской группы SFGM-TC, изучавшей применение ауто-ТГСК в первой линии терапии у пациентов с ММ, осложненной ПН (СКФ <30 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>), доза мелфалана 140 мг/м<sup>2</sup> ассоциировалась с улучшением ВБП (75 месяцев,  $p=0,005$ ) по сравнению с дозами 100 мг/м<sup>2</sup> или более 140 мг/м<sup>2</sup>. Таким образом, использование мелфалана в дозе 140 мг/м<sup>2</sup> представляется оптимальным режимом кондиционирования для пациентов с ММ и ПН [56].

В рамках нашего исследования из 29 потенциальных кандидатов на проведение ВДХТ с последующей ауто-ТГСК в группе ГД в итоге процедура была выполнена у 7 (24,1%) пациентов (4 мужчины и 3 женщины). Все пациенты достигли как минимум минимального ПочО и не нуждались в ЗПТ на момент выполнения ауто-ТГСК. У двух пациентов (28,6%), достигших частичного ПочО и минимального ПочО на этапе индукционной противоопухолевой терапии, в качестве режима кондиционирования использовался мелфалан в дозе 140 мг/м<sup>2</sup>; у одной пациентки доза мелфалана составила 120 мг/м<sup>2</sup> в комбинации с бендамустином (мелфалан 120 мг/м<sup>2</sup> + бендамустин 100 мг/м<sup>2</sup>). Проведение этапа ВДХТ с последующей ауто-ТГСК привело к улучшению как ГемО, так и ПочО у одного пациента (14,3%), а гематологического ответа – у двух пациентов (28,6%) [1].

Однако выполнение ауто-ТГСК связано с повышенным риском развития осложнений, таких как фебрильная нейтропения и мукозит III–IV степени, что может ограничивать применение метода у пациентов с ММ, нуждающихся в проведении ГД [51]. Кроме того, у пациентов с ПН чаще развиваются посттрансплантационные осложнения со стороны сердечно-сосудистой и нервной систем по сравнению с пациентами без почечной дисфункции [104].

Безопасность и эффективность проведения ауто-ТГСК у пациентов с ММ, осложненной ГДЗПН, были изучены в ретроспективном исследовании DIADEM. В период с 1997 по 2017 год в базе данных EBMT было зарегистрировано 109 959 пациентов с ММ, которым выполнена ауто-ТГСК, включая 118 пациентов с ГДЗПН. Средний возраст составил 57 лет; 59% пациентов были мужчинами. У 110 пациентов проводился ГД, а у восьми – перитонеальный диализ. У большинства пациентов (57%) была диагностирована ММ с вовлечением СЛЦ. В качестве индукционной терапии 62% пациентов получали схемы на основе бортезомиба. Медиана ВВП после выполнения ауто-ТГСК составила 35 месяцев, медиана ОВ – 102 месяца. 20% пациентов после выполнения ауто-ТГСК достигли независимости от ГД. Показатели летальности, связанной с трансплантацией, составили 0% через 30 дней и 0,9% через 100 дней. Эти данные свидетельствуют о целесообразности

применения ауто-ТГСК у пациентов с ГДЗПН благодаря низкому уровню летальности и высоким показателям ВБП и ОВ [139].

В нашем исследовании для проведения сравнительного анализа и объективной оценки эффективности и безопасности этапа ВДХТ с последующей ауто-ТГСК у пациентов с ВД ММ с ГДЗПН и без почечной дисфункции в дебюте в исследование была включена контрольная группа: 14 пациентов с ВД ММ без признаков ГДЗПН, у которых выполнен этап ВДХТ с последующей ауто-ТГСК (соотношение 1:2) ( $n=14$ ). Группы были сопоставимы по основным клинико-демографическим характеристикам. Статистически достоверные различия касались только показателей азотистого обмена: в основной группе уровень креатинина был закономерно выше (175 против 70 мкмоль/л,  $p<0,001$ ), а СКФ – ниже (36 против 91 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>,  $p<0,001$ ). Динамика противоопухолевого ответа не имела статистически значимых межгрупповых различий во всех контрольных точках.

Анализ безопасности ауто-ТГСК показал, что наличие ГДЗПН в дебюте ассоциировано со статистически значимым замедлением восстановления уровня тромбоцитов (14 против 11 дней,  $p=0,047$ ) и более высокой частотой гастроинтестинальной токсичности (тошнота, рвота, диарея) (71,4% против 21,4%,  $p=0,025$ ). Несмотря на тенденцию к более частому развитию мукозитов III-IV степени и орофарингеальных микозов, частота инфекционных осложнений и общая длительность госпитализации ( $p=0,159$ ) в группах были сопоставимы. Отсутствие ассоциированной с трансплантацией летальности подтверждает приемлемый профиль безопасности ВДХТ у данной категории больных

Выполнение ВДХТ с последующей ауто-ТГСК эффективно и безопасно у пациентов моложе 65 лет с ВД ММ, осложненной ГДЗПН, в том числе у пациентов с сохранением ГДЗПН на момент выполнения ауто-ТГСК, способствует углублению гематологического и почечного ответов, а также улучшает показатели ВБП ( $p=0,001$ ) и ОВ ( $p<0,001$ ).

В ретроспективном одноцентровом исследовании Фирсовой М.В. с соавторами из 64 пациентов (медиана возраста 54 года) с ММ, осложненной ПН, у

23 (36%) пациентов диагностирована в дебюте ГДЗПН. После этапа индукционной противоопухолевой терапии 13 (57%) из 23 пациентов достигли независимости от сеансов ГД, общий ГемО достигнут у 91% пациентов (ПР – 45%), общий ПочО – у 80% (полный ПочО – 28%). На момент выполнения ВДХТ с последующей ауто-ТГСК у 10 пациентов сохранялась потребность в проведении сеансов ГД. Доза мелфалана у данной когорты пациентов была редуцирована до 140 мг/м<sup>2</sup>, тандемная ауто-ауто-ТГСК выполнена у 1 пациента. После этапа ВДХТ с ауто-ТГСК в раннем посттрансплантационном периоде 1 пациент достиг минимального ПочО и был снят с программного ГД. У пациентов, у которых не был достигнут ПочО после трансплантации, при дальнейшем наблюдении улучшения почечной функции не отмечено. Летальность, связанная с выполнением ауто-ТГСК, не зафиксирована. При анализе показателей БРВ и ОВ статистически значимых различий при применении доз мелфалана 140 мг/м<sup>2</sup> и 200 мг/м<sup>2</sup> не получено. При оценке эффективности через 100 дней после выполнения ауто-ТГСК, общий ГемО увеличился с 91 до 96%, полный ПочО – с 28% до 34%, однако показатели общего ПочО сохранились в пределах 80%. При медиане наблюдения 48 месяцев, 5-летняя ОВ пациентов равнялась 70%, 5-летняя БРВ – 42% [17].

Согласно полученным данным, у пациентов с ММ, нуждающихся в дебюте проведения сеансов ГД, при медиане наблюдения 11 месяцев (95% ДИ: 1–64 месяцев) медиана ВБП составила 15 месяцев (95% ДИ: 8–26 месяцев), медиана ОВ – 29 месяцев (95% ДИ: 9–47 месяцев). Наиболее частой причиной летального исхода служило прогрессирование или рецидив ММ (48,7%).

При проведении многофакторного анализа продемонстрирована статистическая значимость благоприятного влияния достижения ГемО в отношении показателей ВБП (ОР = 4,734; 95% ДИ: 1,464–15,302, p=0,009) и ОВ (ОР = 3,749; 95% ДИ: 1,189–11,815, p=0,024), что согласуется с литературными данными [75].

В нашей работе при однофакторном анализе достижение ПочО достигло статистической значимости в отношении показателей ВБП (p=0,017) и ОВ (p=0,013), однако при проведении многофакторного анализа фактор достижения

ПочО утратил статистическую значимость ( $p=0,111$  и  $p=0,065$  соответственно). Также утратил свою статистическую значимость при проведении многофакторного анализа фактор применения бортезомибсодержащих схем противоопухолевой терапии в отношении показателей ВБП ( $p=0,118$ ) и ОВ ( $p=0,231$ ).

Проведен анализ данных комплексной терапии 32 пациентов с ВД ММ группы ПФ. В качестве индукционной противоопухолевой терапии 16 (50%) пациентов с ВД ММ группы ПФ получили бортезомибсодержащие схемы и 16 (50%) – без включения бортезомиба. Общий ГемО после индукционного этапа противоопухолевой терапии достигнут у 22 (68,8%) пациентов, эффект не оценен у 4 (12,5%) пациентов. В полученных нами данных обращает на себя внимание относительно невысокие показатели общего ГемО на этапе индукционной терапии (68,8%), лишь два случая сопровождались достижением ПР. Такой профиль ответа во многом обусловлен значительной гетерогенностью примененных схем противоопухолевой терапии. Уровень индукционной летальности (12,5%) объясняется высокой долей пациентов с исходно тяжелым соматическим статусом ( $ECOG \geq 3$  в 56,3% случаев).

Согласно рекомендациям ASFA, ПФ является терапией первой линии (Категория I), обеспечивающей стабилизацию состояния за счет купирования гиперпротеинемии и СГВ [66]. Анализ динамики функционального статуса пациентов продемонстрировал высокую клиническую эффективность ПФ. Полученные данные о статистически значимом снижении медианы балла по шкале ECOG с 3 до 1 ( $p<0,001$ ) свидетельствуют о качественном восстановлении способности пациентов к самообслуживанию. Особое значение для клинической практики имеет сокращение доли больных с тяжелым соматическим статусом ( $ECOG 3-4$ ) в 2,6 раза (с 56,3% до 21,8%). Это позволяет рассматривать ПФ как эффективный метод, расширяющий возможности проведения специфической противоопухолевой терапии у исходно тяжелой категории больных. Данное наблюдение согласуется с выводами М. А. Gertz, который указывает, что своевременная элиминация парапротеина является критическим фактором предупреждения и купирования СГВ и предотвращения необратимых органических

повреждений [62]. Особый интерес представляет выявленная нами прямая сильная корреляционная связь между интенсивностью снижения уровня общего белка и улучшением статуса по шкале ECOG. В литературе традиционно в качестве маркеров эффективности рассматривается снижение СЛЦ в сыворотке крови или вязкости плазмы [118]. Наши результаты доказывают, что уровень общего белка является доступным и высокоинформативным маркером для мониторинга эффективности ПФ и динамики восстановления функционального статуса пациентов по шкале ECOG.

Единственным выявленным фактором, влияющим на достижение ГемО у пациентов с ВД ММ группы ПФ, идентифицированным в рамках данного ретроспективного исследования, стал тип применяемых схем индукционной противоопухолевой терапии. Установлено статистически значимое благоприятное влияние бортезомибсодержащих схем противоопухолевой терапии у пациентов с ВД ММ группы ПФ ( $p=0,012$ ) на показатель ГемО. Так, у пациентов, получавших схемы противоопухолевой терапии с включением бортезомиба, достижение ГемО диагностировано у 16 (72,7%) пациентов по сравнению с 6 (27,3%) в группе пациентов, получавших противоопухолевую терапию без включения бортезомиба. Данные результаты согласуются с результатами фундаментальных международных исследований. В частности, в ходе опорного рандомизированного исследования III фазы APEx ( $n=669$ ), посвященного сравнительному анализу эффективности бортезомиба ( $1,3 \text{ мг/м}^2$ ) и терапии высокими дозами дексаметазона (40 мг) у пациентов с РР ММ, было доказано неоспоримое превосходство ингибиторов протеасом. Применение бортезомиба позволило увеличить частоту общего ГемО до 38% по сравнению с 18% в группе дексаметазона ( $p<0,001$ ). Данная работа стала фундаментальной в доказательстве превосходства бортезомиба [34]. Клиническое исследование III фазы VISTA под руководством J.F. San Miguel было посвящено сравнительной оценке эффективности схемы VMP (бортезомиб, мелфалан, преднизолон) и стандартного на тот момент режима MP (мелфалан, преднизолон) у пациентов с ВД ММ, не являющихся кандидатами на проведение ВДХТ с ауто-ТГСК. Результаты исследования продемонстрировали

статистически значимое преимущество триплета: доля пациентов, достигших общего ГемО, составила 71% в группе VMP и 35% в контрольной группе дуплета MP, частота ПР составила 30% и 4% соответственно ( $p < 0,001$ ). Медиана длительности ответа составила 19,9 месяца в группе бортезомиба и 13,1 месяца в контрольной группе. Данные исследования VISTA послужили основанием для изменения парадигмы лечения первичных больных, закрепив за бортезомибсодержащими схемами статус стандарта терапии первой линии [35].

В реальной клинической практике этап ВДХТ с последующей ауто-ТГСК у пациентов с ВД ММ группы ПФ выполнен у 12 (44%) из 27 пациентов, формально являвшихся кандидатами для выполнения данной процедуры, согласно стандартным критериям. При этом тандемная ауто-ауто-ТГСК выполнена у 3 пациентов, ауто-алло-ТГСК – у 2 пациентов. По результатам нашей работы после этапа ВДХТ с последующей ауто-ТГСК 8 (66,8%) из 12 пациентов улучшили показатели ГемО: 2 (16,6%) пациента с ОХЧР и 1 (8,3%) с ЧР достигли ПР после этапа ауто-ТГСК, 5 (41,7%) пациентов с ЧР достигли ОХЧР.

Проведен анализ показателей ВБП и ОВ у пациентов с ВД ММ группы ПФ. При медиане наблюдения 26,5 месяцев (95% ДИ: 1–119 месяцев) медиана ВБП составила 36 месяцев (95% ДИ: 15–56 месяцев), 5-летняя ВБП составила 20,5% (95% ДИ: 4,5–44,4%). Медиана ОВ составила 73 месяца (95% ДИ: 15–109 месяцев), 5-летняя ОВ составила 50,4% (95% ДИ: 29,2–68,3%). Наиболее частой причиной летального исхода служило прогрессирование ММ (43,6%).

В рамках нашего исследования при проведении многофакторного анализа для оценки независимых факторов, влияющих на показатели ВБП и ОВ, выявлено, что наличие костных плазмоцитом негативно влияет на показатели ВБП (OR = 0,090; ДИ: 0,018–0,466,  $p=0,011$ ) и ОВ (OR = 0,029; 95% ДИ: 0,002–0,345,  $p=0,005$ ), что также коррелирует с литературными данными [55]. В нашей работе костные плазмоцитомы диагностированы у 7 пациентов. Медиана ВБП в группе пациентов с наличием костных плазмоцитом составила 15 месяцев (95% ДИ: 1–36 месяцев) против 48 месяцев (95% ДИ: 15–108 месяцев) в группе пациентов без костных плазмоцитом ( $p=0,007$ ). Медиана ОВ в группе пациентов с наличием костных

плазмоцитом составила 15 месяцев (95% ДИ: 2–87 месяцев) против 109 месяцев (95% ДИ: 19–119 месяцев) в группе пациентов без костных плазмоцитом ( $p=0,022$ ). Результаты работы М.В. Фирсовой подтверждают, что наличие костных и экстрамедуллярных плазмоцитом на момент постановки диагноза серьезно ухудшает прогноз. Пациенты с такими образованиями сталкивались с рецидивом значительно быстрее — уже через 8 месяцев, в то время как при их отсутствии безрецидивный период длился до 14 месяцев. Аналогичная негативная динамика прослеживалась и в показателях выживаемости: 4-летняя ОВ в группе с плазмоцитомами составила лишь 38%, тогда как в группе без них этот показатель достигал 92% ( $p=0,009$ ) [18]. В соответствии с результатами, полученными турецкими исследователями, профиль больных с костными плазмоцитомами характеризовался промежуточными значениями показателей ВВП и ОВ по сравнению с пациентами без плазмоцитом и с наличием экстрамедуллярных плазмоцитом. Так, показатель 3-летней ВВП у пациентов из группы с диагностированными экстрамедуллярными плазмоцитомами составил 56%, в группе костных плазмоцитом — 81%, в группе пациентов без плазмоцитом — 81% ( $p=0,15$ ), показатель 3-летней ОВ составил 74% у пациентов с экстрамедуллярным поражением, 85% — у пациентов с костными плазмоцитомами и 95% — в группе пациентов без плазмоцитом ( $p=0,02$ ) [54]. Согласно ретроспективному анализу, проведенному Е.А. Мамаевой с соавт. на выборке из 40 первичных больных ММ (возрастной диапазон 24–63 года), наличие костных плазмоцитом ( $n=21$ ) негативно влияло на результаты индукционного этапа противоопухолевой терапии. Так, применение бортезомибсодержащих режимов позволило достичь общего ГемО в 28,6% случаев при наличии костных плазмоцитом, что статистически значимо уступало результатам группы без плазмоцитом (68,4%) ( $p=0,038$ ) [10].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведено ретроспективное исследование на базе крупнейшей онкологической клиники Российской Федерации – ФГБУ «НМИЦ онкологии имени Н.Н. Блохина» Минздрава России, где накоплен сравнительно большой опыт лечения больных ММ, в том числе с применением МЭГ.

ПН является самым частым осложнением ММ, при этом ГДЗПН диагностируется в 2–4% случаев. ПН, связанная с ММ, потенциально обратима. Наиболее частой причиной развития ПН при ММ является МКН [132]. ГДЗПН ассоциирована с низкими показателями ОВ, повышенным риском развития осложнений и ранней смерти, низким качеством жизни пациентов. Ранняя диагностика, незамедлительное начало индукционной противоопухолевой терапии, интенсивной сопроводительной терапии совместно с сеансами ГД для быстрого снижения уровня СЛЦ имеют решающее значение для успешного лечения пациентов с ВД ММ, осложненной ГДЗПН. ПН – фактор неблагоприятного прогноза течения ММ, однако при разрешении ПН в процессе лечения прогноз существенно улучшается [127, 143].

Применение схем противоопухолевой терапии с включением бортезомиба наряду с выполнением сеансов ГД в группе больных с ВД ММ, осложненной ГДЗПН, увеличивает вероятность достижения ГемО и приводит к улучшению почечной функции, углублению ПочО с последующим достижением независимости от ГД.

Несмотря на значительные достижения в лечении ММ, ВДХТ (мелфалан 200 мг/м<sup>2</sup>) с последующей ауто-ТГСК остаются стандартом терапии пациентов моложе 65–70 лет, не имеющих тяжелых сопутствующих заболеваний. Проведение ВДХТ с ауто-ТГСК способствует усилению эффекта противоопухолевой терапии, повышению частоты достижения глубоких гематологических ремиссий, МОБ-негативного статуса и увеличению показателей ВБП и ОВ [156]. Сохранение ГДЗПН при достижении ГемО не является противопоказанием для выполнения

ауто-ТГСК. При СКФ менее 30 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> на момент выполнения ауто-ТГСК рекомендовано снижение дозы мелфалана до 100–140 мг/м<sup>2</sup>.

В ходе проведенного диссертационного исследования была выполнена комплексная оценка применения ВДХТ с последующей ауто-ТГСК у наиболее тяжелой категории больных ММ – пациентов с ГДЗПН в дебюте заболевания. Полученные данные свидетельствуют об эффективности и безопасности проведения ВДХТ с последующей ауто-ТГСК у пациентов с ВД ММ, осложненной ГДЗПН. Выполнение ауто-ТГСК обеспечило углубление ГемО и ПочО. Летальность, связанная с трансплантацией, отсутствовала, возникавшие НЯ в раннем посттрансплантационном периоде были предсказуемыми. Анализ результатов показал, что проведение ВДХТ с последующей ауто-ТГСК обеспечивает стабильно высокие показатели ВБП и ОВ у пациентов с ВД ММ, у которых в дебюте была диагностирована ГДЗПН. Полученные нами результаты во многом обусловлены своевременным началом как противоопухолевого лекарственного лечения, так и ЗПТ. Персонализированный и мультидисциплинарный подход к ведению этой категории пациентов наряду с тщательным мониторингом осложнений в раннем посттрансплантационном периоде, несомненно, важны и обеспечивают улучшение как непосредственных, так и отдаленных результатов терапии.

Структура показаний к проведению сеансов ПФ была представлена развившимся СГВ у 3 (9,4%) пациентов и гиперпротеинемией (общий белок сыворотки крови >120 г/л) у 29 (90,6%) пациентов. Результаты проведенного ретроспективного исследования подтверждают высокую терапевтическую эффективность и безопасность применения ПФ в комплексном лечении больных ВД ММ. Оперативное снижение вязкости сыворотки крови в среднем на 25% от исходных значений (при медиане количества сеансов ПФ – 3) обеспечило благоприятный клинический прогноз и позволило избежать развития СГВ у остальных 29 пациентов группы ПФ. Продемонстрирована удовлетворительная переносимость процедур ПФ у всех пациентов. Важным фактом является отсутствие «феномена рикошета» (вторичного компенсаторного роста уровня

белка) во всех наблюдаемых случаях. Полученные результаты свидетельствуют о том, что реализация сочетанного подхода, включающего специфическую противоопухолевую терапию и сеансы ПФ, позволила в кратчайшие сроки купировать СГВ у 3 пациентов и предотвратить его манифестацию у остальных 29 пациентов.

Применение плазмафереза у пациентов с ВД ММ, осложненной гиперпротеинемией или СГВ, патогенетически обосновано и статистически значимо коррелирует с улучшением функционального статуса по шкале ECOG ( $p < 0,001$ ). Снижение общего объема парапротеина в сыворотке крови является ключевым предиктором перевода пациентов из категории тяжелых в группу соматически сохранных, что расширяет возможности для проведения программной противоопухолевой терапии.

Продемонстрировано, что наличие костных плазмоцитом выступает значимым предиктором неблагоприятного исхода, негативно влияющим на показатели как ВБП, так и ОВ.

Таким образом, своевременная интеграция ПФ в протоколы лечения ВД ММ с гиперпротеинемией является важной для профилактики тяжелых осложнений, таких как СГВ, значимо увеличивает вероятность благоприятного исхода и улучшает прогноз заболевания, позволяет проводить противоопухолевую терапию в полном объеме, включая этап ВДХТ с последующей ауто-ТГСК у молодых пациентов.

На основании полученных результатов проведенного исследования и литературных данных оптимизирован алгоритм применения методов экстракорпоральной гемокоррекции в комплексной терапии у первичных больных множественной миеломой (Приложение А).

## ВЫВОДЫ

1. Применение бортезомибсодержащих схем индукционной противоопухолевой терапии статистически значимо увеличивает вероятность достижения как гематологического противоопухолевого (частичная ремиссия и выше) (ОШ 84,15; 95% ДИ: 1,365–5187,463,  $p=0,035$ ), так и почечного (минимальный почечный ответ и выше) ответов (ОШ 7,892; 95% ДИ: 1,453–15,535,  $p=0,046$ ) у пациентов с впервые диагностированной множественной миеломой, осложненной гемодиализзависимой почечной недостаточностью. Общий гематологический противоопухолевый ответ (частичная ремиссия и выше) достигнут у 81,2% пациентов, общий почечный ответ (минимальный почечный ответ и выше) – у 77,8% пациентов.

У пациентов с впервые диагностированной множественной миеломой, осложненной гиперпротеинемией или синдромом гипервязкости, также установлено статистически значимое благоприятное влияние применяемых бортезомибсодержащих схем противоопухолевой терапии на частоту достижения гематологического противоопухолевого ответа (частичная ремиссия и выше) (ОШ 17,997; 95% ДИ: 1,876–172,777,  $p=0,012$ ). Общий гематологический противоопухолевый ответ (частичная ремиссия и выше) достигнут у 72,7% пациентов.

2. В группе пациентов с впервые диагностированной множественной миеломой, осложненной гемодиализзависимой почечной недостаточностью, этап высокодозной химиотерапии с последующей аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток был реализован у 7 (24,1%) пациентов. Углубление гематологического противоопухолевого и почечного ответов после высокодозного этапа отмечено у 42,9% и 14,2% пациентов соответственно. Установлено, что у пациентов с гемодиализзависимой почечной недостаточностью в раннем посттрансплантационном периоде значимо чаще развивалась гастроинтестинальная токсичность (тошнота, рвота, диарея) (71,4% против 21,4% в группе сравнения;  $p=0,025$ ), трансплантационная летальность отсутствовала.

Проведение высокодозной химиотерапии с последующей аутологичной трансплантацией эффективно и безопасно у пациентов с впервые диагностированной множественной миеломой, осложненной гемодиализзависимой почечной недостаточностью, обеспечивает увеличение показателей выживаемости без прогрессирования ( $p=0,001$ ) и общей выживаемости ( $p<0,001$ ). Для проведения комплексной терапии у данной тяжелой категории пациентов необходим персонализированный и мультидисциплинарный подход.

3. Применение плазмафереза в комплексном лечении пациентов с впервые диагностированной множественной миеломой, осложненной гиперпротеинемией или синдромом гипервязкости, характеризуется высокой терапевтической эффективностью и безопасностью. Установлено, что проведение короткого курса плазмафереза (медиана — 3 сеанса) обеспечивает оперативное снижение вязкости сыворотки крови на  $25\% \pm 10\%$  (95% ДИ: 22–29%), что позволяет предотвратить развитие синдрома гипервязкости и значительно улучшить функциональный статус пациентов. Доказано снижение доли больных с тяжелым функциональным статусом (ECOG 3–4) в 2,6 раза ( $p<0,001$ ), при этом выявлена прямая сильная корреляционная связь между интенсивностью снижения уровня общего белка в сыворотке крови и динамикой улучшения функционального статуса пациентов по шкале ECOG ( $r_s=0,790$ ,  $p<0,001$ ). Улучшение функционального статуса расширяет терапевтическое окно для проведения высокодозной специфической противоопухолевой терапии, включая высокодозный этап у молодых пациентов.

4. У пациентов с впервые диагностированной множественной миеломой, осложненной гиперпротеинемией или синдромом гипервязкости, медиана выживаемости без прогрессирования составила 36 месяцев (95% ДИ: 15–56 месяцев), медиана общей выживаемости – 73 месяца (95% ДИ: 15–109 месяцев). По результатам многофакторного анализа наличие костных плазмоцитом является фактором неблагоприятного прогноза, негативно влияющим на показатели выживаемости без прогрессирования (OR = 0,090; ДИ: 0,018–0,466,  $p=0,011$ ) и общей выживаемости (OR = 0,029; 95% ДИ: 0,002–0,345,  $p=0,005$ ) у данной категории пациентов.

У пациентов с впервые диагностированной множественной миеломой, осложненной гемодиализзависимой почечной недостаточностью, медиана выживаемости без прогрессирования составила 15 месяцев (95% ДИ, 8-26 месяцев), медиана общей выживаемости – 29 месяцев (95% ДИ: 9–47 месяцев). Достижение гематологического противоопухолевого ответа – фактор благоприятного прогноза в отношении показателей выживаемости без прогрессирования (ОР = 4,734; 95% ДИ: 1,464–15,302,  $p=0,009$ ) и общей выживаемости (ОР = 3,749; 95% ДИ: 1,189–11,815,  $p=0,024$ ) у данной категории пациентов.

## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Пациентам с впервые диагностированной множественной миеломой, осложненной гемодиализзависимой почечной недостаточностью, в качестве терапии первой линии следует назначать бортезомибсодержащие схемы, с включением препаратов, не требующих модификации дозы в зависимости от скорости клубочковой фильтрации.

2. У пациентов с впервые диагностированной множественной миеломой гемодиализзависимая почечная недостаточность не является противопоказанием для выполнения высокодозной химиотерапии с последующей аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток. В качестве режима кондиционирования на фоне программного гемодиализа рекомендована редукция дозы мелфалана до 140 мг/м<sup>2</sup> для обеспечения баланса между противоопухолевой эффективностью и токсичностью.

3. В качестве маркера эффективности проведения плазмафереза в комплексной терапии пациентов с впервые диагностированной множественной миеломой, осложненной гиперпротеинемией или синдромом гипервязкости, целесообразно использовать динамику снижения уровня общего белка, имеющую сильную прямую корреляцию с восстановлением функционального статуса пациента по шкале ECOG.

4. Для достижения оптимального гематологического ответа у пациентов с впервые диагностированной множественной миеломой, осложненной гиперпротеинемией или синдромом гипервязкости, рекомендуется применение лечебного плазмафереза как эффективного вспомогательного метода элиминации парапротеина и бортезомибсодержащих схем противоопухолевой терапии.

**СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ**

- Алло-ТГСК – аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток
- Ауто-ТГСК – аутологичная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток
- БОЛЦ – болезнь отложения легких цепей
- ВБП – выживаемость без прогрессирования
- ВД ММ – впервые диагностированная множественная миелома
- ВДХТ – высокодозная химиотерапия
- ВТЭО – венозные тромбоэмболические осложнения
- ГД – гемодиализ
- ГДЗП – гемодиализзависимая почечная недостаточность
- ГемО – гематологический ответ
- ГСК – гемопоэтические стволовые клетки
- ДИ – доверительный интервал
- ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота
- ЗПТ – заместительная почечная терапия
- КМ – костный мозг
- КТ – компьютерная томография
- ИГХ – иммуногистохимическое исследование
- ЛДГ – лактатдегидрогеназа
- МГНЗ – моноклональная гаммапатия неопределенного значения
- МГРЗ – моноклональная гаммапатия ренального значения
- ММ – множественная миелома
- МКН – миеломная каст-нефропатия
- МОБ – минимальная остаточная болезнь
- МРТ – магнитно-резонансная томография
- МЭГ – методы экстракорпоральной гемокоррекции
- НПВС – нестероидные противовоспалительные средства
- НЯ – нежелательные явления
- ОВ – общая выживаемость

ОПП – острое повреждение почек

ОХЧР – очень хорошая частичная ремиссия

ПЖК – подкожная жировая клетчатка

ПК – плазматические клетки

ПН – почечная недостаточность

ПочО – почечный ответ

ПР – полная ремиссия

ПФ – плазмаферез

ПЭТ/КТ – позитронно-эмиссионная томография, совмещенная с компьютерной томографией

РР ММ – рецидивирующая/рефрактерная множественная миелома

рСКФ – расчетная скорость клубочковой фильтрации

СГВ – синдром гипервязкости

СКПК – стволовые клетки периферической крови

СКФ – скорость клубочковой фильтрации

СЛЦ – свободные легкие цепи

СОЭ – скорость оседания эритроцитов

СРБ – С-реактивный белок

ТЭЛА – тромбоэмболия легочной артерии

ХБП – хроническая болезнь почек

ЧР – частичная ремиссия

AKIN – Группа по изучению острого почечного повреждения (Acute Kidney Injury Network)

ASFA – Американское общество афереза (American Society for Apheresis)

СКД-ЕПИ – Сотрудничество в области эпидемиологии хронических заболеваний почек (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration)

CRAB – гиперкальциемия, почечная недостаточность, анемия, поражение костей

CrCl – клиренс креатинина

EBMT – Европейское общество по трансплантации костного мозга (European Society for Blood and Marrow Transplantation)

ECOG – Восточная кооперативная онкологическая группа (Eastern Cooperative Oncology Group)

FDA – Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (Food and Drug Administration)

FISH – флюоресцентная гибридизация in situ

IKMGR – Международная группа по изучению поражения почек и моноклональной гаммапатии (International Kidney and Monoclonal Gammopathy Research Group)

IMWG – Международная рабочая группа по изучению множественной миеломы (International Myeloma Working Group)

HLA – человеческий лейкоцитарный антиген (Human Leukocyte Antigen)

ISS – международная система стадирования множественной миеломы (International Staging System)

LCDD – болезнь отложения легких цепей (Light Chain Deposition Disease)

MAPK – митоген-активируемые протеинкиназы (mitogen-activated protein kinases)

MDRD – Группа по изучению модификации диеты при болезнях почек (Modification of Diet in Renal Disease)

RIFLE – система стратификации тяжести острого повреждения почек (Risk, Injury, Failure, Loss, End stage renal disease)

R-ISS – пересмотренная международная система стадирования множественной миеломы (revised International Staging System)

SD – стандартное отклонение

STAT – семейство транскрипционных факторов преобразователей сигналов и активаторов транскрипции (signal transducer and activator of transcription proteins)

**СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ**

1. Аутологичная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток у пациентов с множественной миеломой, осложненной в дебюте гемодиализзависимой почечной недостаточностью. Опыт одного центра / Ю.И. Ключагина, П.А. Зейналова, Е.Г. Громова [и др.] // Онкогематология. – 2024. – Т. 19, № 3. – С. 112–121.
2. Злокачественные новообразования в России в 2024 году (Заболеваемость и смертность) / Под редакцией А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой, Н.Ю. Золотарева. – М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2025. – 178 с.
3. Значение дополнительных иммунологических маркеров в диагностике минимальной остаточной болезни при множественной миеломе / Е.Э. Толстых, О.С. Чувадар, А.А. Семенова [и др.] // Клиническая онкогематология. – 2022. – Т. 15, № 4. – С. 388–395.
4. Клиническое значение восстановления функции почек у больных впервые диагностированной множественной миеломой, осложненной тяжелой и диализзависимой почечной недостаточностью / С.В. Семочкин, Е.И. Желнова, Е.Н. Мисюрина [и др.] // Гематология и трансфузиология. – 2019. – Т. 64, № 3. – С. 283–296.
5. Коморбидность и персонализированная терапия множественной миеломы в реальной клинической практике / Н.В. Скворцова, И.Б. Ковынев, К.В. Хальзов [и др.] // Клиническая онкогематология. – 2020. – Т. 13, № 3. – С. 322–334.
6. Множественная миелома: клинические рекомендации / Л.П. Менделеева, О.М. Вотякова, И.Г. Рехтина [и др.] // Современная онкология. – 2020. – Т. 22, № 4. – С. 6–28.
7. Моноклональная гаммапатия ренального значения: консенсус гематологов и нефрологов России по введению нозологии, диагностике и обоснованности клон-ориентированной терапии / А.В. Смирнов, Б.В. Афанасьев, И.В. Поддубная [и др.] // Архив внутренней медицины. – 2020. – Т. 10, № 2 (52). – С. 102–118.

8. Национальные клинические рекомендации по диагностике и лечению множественной миеломы / Л.П. Менделеева, О.М. Вотякова, О.С. Покровская [и др.] // Гематология и трансфузиология. – 2016. – Т. 61, № 1 (Приложение 2). – С. 1–24.
9. Опыт селективной элиминации свободных легких цепей иммуноглобулинов у пациентов с моноклональными гаммапатиями / Е.Г. Громова, П.А. Зейналова, Н.В. Любимова [и др.] // Онкогематология. – 2019. – Т. 14, № 2. – С. 8–12.
10. Особенности клинической картины множественной миеломы, осложненной костными плазмочитомами / Е.А. Мамаева, М.В. Соловьева, М.В. Соловьев [и др.] // Онкогематология. – 2023. – Т. 18, № 1. – С. 48–56.
11. Плазмаферез в терапии пациентов с впервые диагностированной множественной миеломой, осложненной гиперпротеинемией. Опыт одного центра / Ю.И. Ключагина, П.А. Зейналова, Е.Н. Мисюрина [и др.] // MD-Onco. – 2025. – № 5(3). – С. 38–48.
12. Применение даратумумаба в терапии пациентов с впервые диагностированной множественной миеломой, осложненной диализзависимой почечной недостаточностью: обзор литературы и клиническое наблюдение / Ю.Е. Рябухина, П.А. Зейналова, О.Л. Тимофеева [и др.] // MD-Onco. – 2023. – Т. 3, № 3. – С. 48–56.
13. Результаты лечения больных впервые диагностированной множественной миеломой, осложненной гемодиализзависимой почечной недостаточностью / Ю.И. Ключагина, П.А. Зейналова, Е.Г. Громова [и др.] // MD-Onco. – 2024. – Т. 4, № 3. – С. 104–113.
14. Рехтина, И.Г. Морфологические и иммуногистохимические предикторы почечного ответа на терапию у пациентов с потребностью в диализе / И.Г. Рехтина // Терапевтический архив. – 2020. – Т. 92, № 7. – С. 63–69.
15. Рехтина, И.Г. Современные подходы к лечению больных множественной миеломой с почечной недостаточностью: вопросы и доказательства / И.Г. Рехтина, Л.П. Менделеева // Терапевтический архив. – 2017. – Т. 89, № 7. – С. 112.

16. Строков, А.Г. Высокая проницаемость мембран для гемодиализа: плюсы и минусы / А.Г. Строков, Я.Л. Поз // Вестник трансплантологии и искусственных органов. – 2019. – Т. 20, № 4. – С. 100–106.
17. Трансплантация аутологичных гемопоэтических стволовых клеток при множественной миеломе с поражением почек / М.В. Фирсова, Л.П. Менделеева, М.В. Соловьев [и др.] // Клиническая онкогематология. – 2022. – Т. 15, № 1. – С. 97–106.
18. Фирсова, М.В. Клинико-морфологическая характеристика и молекулярно-биологические особенности опухолевого субстрата у пациентов с множественной миеломой, протекающей с плазмцитомой : специальность 14.01.21 «Гематология и переливание крови» : автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Фирсова Майя Валерьевна; ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации. – Москва, 2017. – 32 с.
19. Эпидемиология множественной миеломы в Новосибирске (Сибирский федеральный округ) / Н.В. Скворцова, Т.И. Поспелова, И.Б. Ковынев [и др.] // Клиническая онкогематология. – 2019. – Т. 12, № 1. – С. 86–94.
20. Эпидемиология множественной миеломы по данным анализа популяционного регистра Кировской области / А.С. Лучинин, С.В. Семочкин, Н.В. Минаева [и др.] // Онкогематология. – 2017. – Т. 12, № 3. – С. 50–56.
21. A comparative assessment of the RIFLE, AKIN and conventional criteria for acute kidney injury after hematopoietic SCT / M. Ando, J. Mori, K. Ohashi [et al.] // Bone Marrow Transplantation. – 2010. – Vol. 45, № 9. – P. 1427–1434.
22. A New equation to estimate glomerular filtration rate / A. Levey, L. Stevens, C. Schmid [et al.]; CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration) // Annals of Internal Medicine. – 2009. – Vol. 150, № 9. – P. 604–612.
23. A pharmacokinetics and safety Phase 1/1b study of oral ixazomib in patients with multiple myeloma and severe renal impairment or end-stage renal disease requiring haemodialysis / N. Gupta, M. J. Hanley, R. D. Harvey [et al.] // British Journal of Haematology. – 2016. – Vol. 174, № 5. – P. 748–759.

24. Acute Kidney Injury Network: report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury / R. Mehta, J. Kellum, S. Shah [et al.] // *Critical Care*. – 2007. – Vol. 11, № 2. – P. 31.
25. Allogeneic hematopoietic cell transplantation (allo-HCT) outcomes in myeloma patients on renal replacement therapy: a report from the Chronic Malignancy Working Party (CMWP) of the European Society of Blood and Marrow Transplantation (EBMT) / M. Beksac, N. Kröger, J.L. Byrne [et al.] // *Bone Marrow Transplantation*. – 2021. – Vol. 56, № 3. – P. 529–531.
26. Allograft and patient survival after sequential HSCT and kidney transplantation from the same donor-A multicenter analysis / M. Eder, C. Schwarz, M. Kammer [et al.] // *American Journal of Transplantation*. – 2019. – Vol. 19, № 2. – P. 475–487.
27. Autologous hematopoietic cell transplantation for multiple myeloma patients with renal insufficiency: a center for international blood and marrow transplant research analysis / A. Mahindra, P. Hari, R. Fraser [et al.] // *Bone Marrow Transplantation*. – 2017. – Vol. 52, № 12. – P. 1616–1622.
28. Autologous hematopoietic stem cell transplantation may reverse renal failure in patients with multiple myeloma / G. Parikh, A. Amjad, R. Saliba [et al.] // *Blood Marrow Transplantation*. – 2009. – Vol. 15, № 7. – P. 812–816.
29. Autologous stem-cell transplantation for multiple myeloma in the era of novel therapies / R. Parrondo, S. Ailawadhi, T. Sher [et al.] // *JCO Oncology Practice*. – 2020. – Vol. 16, № 2. – P. 56–66.
30. Beyond the CRAB symptoms: A study of presenting clinical manifestations of multiple myeloma / G. Talamo, U. Farooq, M. Zangari [et al.] // *Clinical Lymphoma, Myeloma and Leukemia*. – 2010. – Vol. 10. – P. 464–468.
31. Bone Working Group of the International Myeloma Working Group. Treatment of multiple myeloma-related bone disease: recommendations from the Bone Working Group of the International Myeloma Working Group / E. Terpos, E. Zamagni, S. Lentzsch [et al.] // *Lancet Oncology*. – 2021. – Vol. 22, № 3. – P. e119–e130.
32. Bortezomib before and after autologous stem cell transplantation overcomes the negative prognostic impact of renal impairment in newly diagnosed multiple myeloma: a

- subgroup analysis from the HOVON-65/GMMG-HD4 trial / C. Scheid, P. Sonneveld, I.G. Schmidt-Wolf [et al.] // *Haematologica*. – 2014. – Vol. 99, № 1. – P. 148–154.
33. Bortezomib for the Treatment of Multiple Myeloma / K. Scott, P. Hayden, A. Will [et al.] // *Cochrane Database of Systematic Reviews*. – 2016. – Vol 4, № 4. – P. CD010816.
34. Bortezomib or High-Dose Dexamethasone for Relapsed Multiple Myeloma / P.G. Richardson, P. Sonneveld, M.W. Schuster [et al.] // *New England Journal of Medicine*. – 2005. – Vol. 352, № 24. – P. 2487–2498.
35. Bortezomib Plus Melphalan and Prednisone for Initial Treatment of Multiple Myeloma / P.G. Richardson, J.F. San Miguel, R. Schlag [et al.] // *New England Journal of Medicine*. – 2008. – Vol. 359, № 9. – P. 906–917.
36. Bortezomib, thalidomide, and dexamethasone with or without daratumumab before and after autologous stem-cell transplantation for newly diagnosed multiple myeloma (CASSIOPEIA): a randomised, open-label, phase 3 study / P. Moreau, M. Attal, C. Hulin [et al.] // *Lancet*. – 2019. – Vol. 394, № 10192. – P. 29–38.
37. Bortezomib-based therapy combined with high cut-off hemodialysis is highly effective in newly diagnosed multiple myeloma patients with severe renal impairment / B.A. Zannetti, E. Zamagni, M. Santostefano [et al.] // *American Journal of Hematology*. – 2015. – Vol. 90, № 7. – P. 647–652.
38. Carfilzomib in multiple myeloma patients with renal impairment: pharmacokinetics and safety / A.Z. Badros, R. Vij, T. Martin [et al.] // *Leukemia*. – 2013. – Vol. 27, № 8. – P. 1707–1714.
39. Carfilzomib vs bortezomib in patients with multiple myeloma and renal failure: a subgroup analysis of ENDEAVOR / M.A. Dimopoulos, D. Siegel, D.J. White [et al.] // *Blood*. – 2019. – Vol. 133, № 2. – P. 147–155.
40. Clinicopathologic correlations in multiple myeloma: a case series of 190 patients with kidney biopsies / S. Nasr, A. Valeri, S. Sethi [et al.] // *American Journal of Kidney Diseases*. – 2012. – Vol. 59, № 6. – P. 786–794.

41. Continued improvement in survival in multiple myeloma: changes in early mortality and outcomes in older patients / S. Kumar, A. Dispenzieri, M. Lacy [et al.] // *Leukemia*. – 2014. – Vol. 28, № 5. – P. 1122–1128.
42. Current treatments for renal failure due to multiple myeloma / M. Gavriatopoulou, E. Terpos, E. Kastritis [et al.] // *Expert Opinion on Pharmacotherapy*. – 2016. – Vol. 17, № 16. – P. 2165–2177.
43. Daratumumab in dialysis-dependent multiple myeloma / P. Jeyaraman, A. Bhasin, N. Dayal [et al.] // *Blood Research*. – 2020. – Vol. 55, № 1. – P. 65–67.
44. Daratumumab plus lenalidomide and dexamethasone for untreated myeloma / T. Facon, S. Kumar, T. Plesner [et al.] // *The New England Journal of Medicine*. – 2019. – Vol. 380, № 22. – P. 2104–2115.
45. Denosumab for the management of hypercalcemia of malignancy in patients with multiple myeloma and renal dysfunction / J.D. Cicci, L. Buie, J. Bates [et al.] // *Clin. Lymphoma Myeloma Leuk.* – 2014. – Vol. 14, № 6. – P. e207–e211.
46. Disease-specific survival for patients with multiple myeloma: significant improvements over time in all age groups / E. Libby, D. Garcia, D. Quintana [et al.] // *Leukemia and Lymphoma*. – 2014. – Vol. 55, № 12. – P. 2850–2857.
47. 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 / B.G. Durie, S.E. Salmon // *Cancer*. – 1975. – Vol. 36, № 3. – P. 842–854.
48. Early reduction of serum-free light chains associates with renal recovery in myeloma kidney / C.A. Hutchison, P. Cockwell, S. Stringer [et al.] // *Journal of the American Society of Nephrology*. – 2011. – Vol. 22, № 6. – P. 1129–1136.
49. Effect of high-cutoff hemodialysis vs conventional hemodialysis on hemodialysis independence among patients with myeloma cast nephropathy: a randomized clinical trial / F. Bridoux, P.L. Carron, B. Pegourie [et al.] // *JAMA*. – 2017. – Vol. 318, № 21. – P. 2099–2110.
50. Efficacy and safety of bortezomib in patients with renal impairment: results from the APEX phase 3 study / J. San-Miguel, P. Richardson, P. Sonneveld [et al.] // *Leukemia*. – 2008. – Vol. 22, № 4. – P. 842–849.

51. Efficacy, toxicity and mortality of autologous SCT in multiple myeloma patients with dialysis-dependent renal failure / R. St Bernard, L. Chodirker, E. Masih-Khan [et al.] // *Bone Marrow Transplantation*. – 2015. – Vol. 50, № 1. – P. 95–99. DOI: 10.1038/bmt.2014.226.
52. Elotuzumab therapy for relapsed or refractory multiple myeloma / S. Lonial, M. Dimopoulos, A. Palumbo [et al.] // *New England Journal of Medicine*. – 2015. – Vol. 373, № 7. – P. 621–631.
53. Endocytosis of light chains induces cytokines through activation of NF-kappa B in human proximal tubule cells / S. Sengul, C. Zwizinski, E.E. Simon [et al.] // *Kidney International*. – 2002. – Vol. 62, № 6. – P. 1977–1988.
54. Evaluation of the Survival Outcomes of Multiple Myeloma Patients According to Their Plasmacytoma Presentation at Diagnosis / R. Çiftçiler, H. Göker, H. Demiroğlu [et al.] // *Turkish Journal of Haematology*. – 2020. – Vol. 37, № 4. – P. 256–262.
55. Expert Review on Soft-Tissue Plasmacytomas in Multiple Myeloma: Definition, Disease Assessment and Treatment Considerations / L. Rosiñol, M. Beksac, E. Zamagni [et al.] // *British Journal of Haematology*. – 2021. – Vol. 194, № 3. – P. 496–507.
56. Extending autologous transplantation as first line therapy in multiple myeloma patients with severe renal impairment: a retrospective study by the SFGM-TC / K. Augeul-Meunier, M. L. Chretien, A. M. Stoppa [et al.] // *Bone Marrow Transplantation*. – 2018. – Vol. 53, № 6. – P. 749–755.
57. Farnesyl pyrophosphate synthase is the molecular target of nitrogen-containing bisphosphonates / E. van Beek, E. Pieterman, L. Cohen [et al.] // *Biochemical and Biophysical Research Communications*. – 1999. – Vol. 264, № 1. – P. 108–111.
58. Fernández-Zarzoso, M. Therapeutic plasma exchange: review of current indications / M. Fernández-Zarzoso, I. Gómez-Seguí, J. de la Rubia // *Transfusion and Apheresis Science*. – 2019. – Vol. 58, № 3. – P. 247–253.
59. Fotiou, D. Managing renal complications in multiple myeloma / D. Fotiou, M. Dimopoulos, E. Kastiris // *Expert Review of Hematology*. – 2016. – Vol. 9, № 9. – P. 839–850.

60. From transplant to novel cellular therapies in multiple myeloma: European Myeloma Network Guidelines and future perspectives / F. Gay, M. Engelhardt, E. Terpos [et al.] // *Haematologica*. – 2018. – Vol. 103, № 2. – P. 197–211.
61. GBD Chronic Kidney Disease Collaboration. Global, regional, and national burden of chronic kidney disease, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017 / GBD Chronic Kidney Disease Collaboration // *Lancet*. – 2020. – Vol. 395, № 10225. – P. 709–733.
62. Gertz, M. A. Acute hyperviscosity: syndromes and management / M. A. Gertz // *Blood*. – 2018. – Vol. 132, № 13. – P. 1379–1385.
63. Global Burden of Multiple Myeloma: A Systematic Analysis for the Global Burden of Disease Study 2016 / A.J. Cowan, C. Allen, A. Barac [et al.] // *JAMA Oncology*. – 2018. – Vol. 4, № 9. – P. 1221–1227.
64. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries / H. Sung, J. Ferlay, R.L. Siegel [et al.] // *A Cancer Journal for Clinicians*. – 2021. – Vol. 71, № 3. – P. 209–249.
65. Guidelines on the use of therapeutic apheresis in clinical practice – evidence-based approach from the writing committee of the American Society for Apheresis: The eighth special issue / A. Padmanabhan, L. Connelly-Smith, N. Aqui [et al.] // *Journal of Clinical Apheresis*. – 2019. – Vol. 34. – P. 171–354.
66. Guidelines on the Use of Therapeutic Apheresis in Clinical Practice—Evidence-Based Approach from the Writing Committee of the American Society for Apheresis: The Seventh Special Issue / J. Schwartz, A. Padmanabhan, N. Aqui [et al.] // *Journal of Clinical Apheresis*. – 2016. – Vol. 31, № 3. – P. 149–162.
67. Hematopoietic Stem Cell Transplantation for Multiple Myeloma: Guidelines from the American Society for Blood and Marrow Transplantation / N. Shah, N. Callander, S. Ganguly [et al.] // *Biology of Blood and Marrow Transplantation*. – 2015. – Vol. 21, № 7. – P. 1155–1166.
68. Hemodialysis: principles and techniques / P. Kotanko, M. K. Kuhlmann, N. W. Levin [et al.] // *Hemodialysis International*. – 2005. – Vol. 9. – P. 30–36.

69. Hemodialysis-related headache and how to prevent it / G. Gozubatik-Celik, D. Uluduz, B. Goksan [et al.] // *European Journal of Neurology*. – 2019. – Vol. 26, № 1. – P. 100–105.
70. High cutoff versus high-flux haemodialysis for myeloma cast nephropathy in patients receiving bortezomib-based chemotherapy (EuLITE): a Phase 2 randomised controlled trial / C.A. Hutchison, P. Cockwell, V. Moroz [et al.] // *Lancet Haematology*. – 2019. – Vol. 6, № 4. – P. e217–e228.
71. Huskey, J.L. Kidney transplant in the era of modern therapy for multiple myeloma / J.L. Huskey, R.L. Heilman, H. Khamash // *Transplantation*. – 2018. – Vol. 102, № 12. – P. 1994–2001.
72. IgM Monoclonal gammopathy of undetermined significance and smoldering Waldenström's macroglobulinemia / R. Kyle, J. Benson, D. Larson [et al.] // *Clinical Lymphoma, Myeloma and Leukemia*. – 2009. – Vol. 9, № 1. – P. 17–18.
73. Impact of baseline renal function on efficacy and safety of daratumumab plus bortezomib-melphalan-prednisone (VMP) in patients (Pts) with newly diagnosed multiple myeloma (NDMM) ineligible for transplantation (ALCYONE) / M. Cavo, M. A. Dimopoulos, J. San-Miguel [et al.] // *Journal of Clinical Oncology*. – 2018. – Vol. 36, № 15. – P. e20024-e20024.
74. Impact of high-cut-off dialysis on renal recovery in dialysis-dependent multiple myeloma patients: results from a case-control study / H. U. Gerth, M. Pohlen, D. Görlich [et al.] // *PLoS One*. – 2016. – Vol. 11, № 5. – P. e0154993.
75. Impact of quality of response on survival outcomes among multiple myeloma patients treated with novel agents - a retrospective analysis / I. Čojbašić, M. Vučić, I. Tijanić [et al.] // *Sao Paulo Medical Journal*. – 2022. – Vol. 140, № 2. – P. 222–228.
76. Improvement in renal function and its impact on survival in patients with newly diagnosed multiple myeloma / W. I. Gonsalves, N. Leung, S. V. Rajkumar [et al.] // *Blood Cancer Journal*. – 2015. – Vol. 5, № 3. – P. e296.
77. Incidence and outcome of patients starting renal replacement therapy for end-stage renal disease due to multiple myeloma or light-chain deposit disease: an ERA-EDTA

Registry study / D.J. Tsakiris, V.S. Stel, P. Finne [et al.] // *Nephrology Dialysis Transplantation*. – 2010. – Vol. 25, № 4. – P. 1200–1206.

78. Indications for haematopoietic cell transplantation for haematological diseases, solid tumours and immune disorders: current practice in Europe, 2022 / J. Snowden, I. Sánchez-Ortega, S. Corbacioglu [et al.] // *Bone Marrow Transplantation*. – 2022. – Vol. 57, № 8. – P. 1217–1239.

79. Innovations and technological advances in hemodialysis / C. Basile, A. Davenport, S. Mitra [et al.] // *Artificial Organs*. – 2021. – Vol. 45, № 2. – P. 175–182.

80. International Myeloma Working Group consensus criteria for response and minimal residual disease assessment in multiple myeloma / S. Kumar, B. Paiva, K.C. Anderson [et al.] // *Lancet Oncology*. – 2016. – Vol. 17, № 8. – P. e328–e346.

81. International Myeloma Working Group Recommendations for the Diagnosis and Management of Myeloma-Related Renal Impairment / M.A. Dimopoulos, P. Sonneveld, N. Leung [et al.] // *Journal of Clinical Oncology*. – 2016. – Vol. 34, № 13. – P. 1544–1557.

82. International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma / S. Rajkumar, M. Dimopoulos, A. Palumbo [et al.] // *Lancet Oncology*. – 2014. – Vol. 15, № 12. – P. e538–e548.

83. International Staging System for Multiple Myeloma / P. R. Greipp, J. San Miguel, B. G. Durie [et al.] // *Journal of Clinical Oncology*. – 2005. – Vol. 23, № 15. – P. 3412–3420.

84. Iodine-based contrast media, multiple myeloma and monoclonal gammopathies: literature review and ESUR Contrast Media Safety Committee guidelines / F. Stacul, M. Bertolotto, H. S. Thomsen [et al.] // *European Radiology*. – 2018. – Vol. 28, № 2. – P. 683–691.

85. Isatuximab plus carfilzomib and dexamethasone versus darfilzomib and Dexamethasone in relapsed multiple myeloma patients with renal impairment: IKEMA Subgroup Analysis / M. Capra, T. Martin, P. Moreau [et al.] // *Haematologica*. – 2022. – Vol. 107, № 6. – P. 1397–1409.

86. Isatuximab plus pomalidomide and low-dose dexamethasone versus pomalidomide and low-dose dexamethasone in patients with relapsed and refractory multiple myeloma (ICARIA-MM): follow-up analysis of a randomised, phase 3 study / P.G. Richardson, A. Perrot, J. San-Miguel [et al.] // *Lancet Oncology*. – 2022. – Vol. 23, № 3. – P. 416–427.
87. Kalayoglu-Besisik, S. The use of emergency apheresis in the management of plasma cell disorders / S. Kalayoglu-Besisik // *Transfusion and Apheresis Science*. – 2018. – Vol. 57, № 1. – P. 35–39.
88. Kastritis, E. Current treatments for renal failure due to multiple myeloma / E. Kastritis, E. Terpos, M. A. Dimopoulos // *Expert Opinion on Pharmacotherapy*. – 2013. – Vol. 14, № 11. – P. 1477–1495.
89. KDOQI Clinical Practice Guideline for Hemodialysis Adequacy: 2015 update / National Kidney Foundation // *American Journal of Kidney Diseases*. – 2015. – Vol. 66, № 5. – P. 884–930.
90. Khwaja, A. KDIGO Clinical Practice Guidelines for Acute Kidney Injury / A. Khwaja // *Nephron Clinical Practice*. – 2012. – Vol. 120, № 4. – P. c179–c184.
91. Kidney transplant outcomes of patients with multiple myeloma / C. Heybeli, A. J. Bentall, M.P. Alexander [et al.] // *Kidney International Reports*. – 2022. – Vol. 7, № 4. – P. 752–762.
92. Kidney transplantation after hematopoietic cell transplantation in plasma cell dyscrasias: case reports / V. Domínguez-Pimentel, A. Rodríguez-Muñoz, M. Froment-Brum [et al.] // *Transplantation Proceedings*. – 2019. – Vol. 51, № 2. – P. 383–385.
93. Kidney transplantation in patients with multiple myeloma: narrative analysis and review of the last two decades / D.W. Chitty, M.A. Hartley-Brown, M. Abate [et al.] // *Nephrology Dialysis Transplantation*. – 2022. – Vol. 37, № 9. – P. 1616–1626.
94. Kinetics of renal function during Induction in newly diagnosed multiple myeloma: results of two prospective studies by the German Myeloma Study Group DSMM / F. Bachmann, M. Schreder, M. Engelhardt [et al.] // *Cancers (Basel)*. – 2021. – Vol. 13, № 6. – P. 1322.

95. Korbet, S. Multiple myeloma / S.M. Korbet, M.M. Schwartz // *Journal of the American Society of Nephrology*. – 2006. – Vol. 17, № 9. – P. 2533–2545.
96. Kyle, R. A. Epidemiology of the plasma-cell disorders / R. A. Kyle, S. V. Rajkumar // *Best Practice and Research Clinical Haematology*. – 2007. – Vol. 20, № 4. – P. 637–664.
97. Landgren, O. Patterns of monoclonal gammopathy of undetermined significance and multiple myeloma in various ethnic/racial groups: support for genetic factors in pathogenesis / O. Landgren, B.M. Weiss // *Leukemia*. – 2009. – Vol. 23, № 10. – P. 1691–1697.
98. Lenalidomide and dexamethasone for acute light chain-induced renal failure: a phase II study / H. Ludwig, E. Rauch, T. Kuehr [et al.] // *Haematologica*. – 2015. – Vol. 100, № 3. – P. 385–391.
99. Lenalidomide maintenance after autologous stem-cell transplantation in newly diagnosed multiple myeloma: a meta-analysis / P. McCarthy, S. Holstein, M. Petrucci [et al.] // *Journal of Clinical Oncology*. – 2017. – Vol. 35, № 29. – P. 3279–3289.
100. Leung, N. To biopsy or not to biopsy, that is the question in myeloma cast nephropathy / N. Leung // *Nephrology Dialysis Transplantation*. – 2016. – Vol. 31, № 1. – P. 1–3.
101. Management and treatment of glomerular diseases (part 2): conclusions from a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Controversies Conference / B.H. Rovin, D.J. Caster, D.C. Cattran [et al.] // *Kidney International*. – 2019. – Vol. 95, № 2. – P. 281–295.
102. Management of Multiple Myeloma-Related Renal Impairment: Recommendations from the International Myeloma Working Group / M.A. Dimopoulos, G. Merlini, F. Bridoux [et al.] // *Lancet Oncology*. – 2023. – Vol. 24, № 7. – P. e293–e311.
103. Mehta, J. Hyperviscosity syndrome in plasma cell dyscrasias / J. Mehta, S. Singhal // *Seminars in Thrombosis and Hemostasis*. – 2003. – Vol. 29, № 5. – P. 467–471.
104. Melphalan 200 mg/m<sup>2</sup> in patients with renal impairment is associated with increased short-term toxicity but improved response and longer treatment-free survival /

- K. Sweiss, S. Patel, K. Culos [et al.] // Bone Marrow Transplantation. – 2016. – Vol. 51, № 10. – P. 1337–1341.
105. Merlini, G. Dangerous small B-cell clones / G. Merlini, M. Stone // Blood. – 2006. – Vol. 108, № 8. – P. 2520–2530.
106. Mikhael, J. Real-world renal function among patients with multiple myeloma in the United States / J. Mikhael, E. Singh, M. S. Rice // Blood Cancer Journal. – 2021. – Vol. 11, № 5. – P. 99.
107. Monoclonal gammopathy of renal significance: when MGUS is no longer undetermined or insignificant / N. Leung, F. Bridoux, C.A. Hutchison [et al.]; International Kidney and Monoclonal Gammopathy Research Group // Blood. – 2012. – Vol. 120, № 22. – P. 4292–4295.
108. Multiple myeloma: EHA-ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up / M.A. Dimopoulos, P. Moreau, E. Terpos [et al.] // Annals of Oncology. – 2021. – Vol. 32, № 3. – P. 309–322.
109. Mussap, M. Pathogenesis of renal failure in multiple myeloma: any role of contrast media? / M. Mussap, G. Merlini // BioMed Research International. – 2014. – Vol. 2014. – P. 167125.
110. Myeloma light chains induce epithelial-mesenchymal transition in human renal proximal tubule epithelial cells / M. Li, K. S. Hering-Smith, E. E. Simon [et al.] // Nephrology Dialysis Transplantation. – 2008. – Vol. 23, № 3. – P. 860–870.
111. Neurological complications of renal dialysis and transplantation / K. Karunaratne, D. Taube, N. Khalil [et al.] // Practical Neurology. – 2018. – Vol. 18, № 2. – P. 115–125.
112. New markers of renal failure in multiple myeloma and monoclonal gammopathies / K. Woziwodzka, D.H. Vesole, J. Małyszko [et al.] // Journal of Clinical Medicine. – 2020. – Vol. 9, № 6. – P. 1652.
113. Offidani, M. Triplet vs. doublet drug regimens for managing multiple myeloma / M. Offidani, L. Corvatta, S. Gentili // Expert Opinion on Pharmacotherapy. – 2018. – Vol. 19, № 2. – P. 137–149.

114. Oral ixazomib, lenalidomide, and dexamethasone for multiple myeloma / P. Moreau, T. Masszi, N. Grzasko [et al.] // *New England Journal of Medicine*. – 2016. – Vol. 374, № 17. – P. 1621–1634.
115. Ostermann, M. Acute kidney injury 2016: diagnosis and diagnostic workup / M. Ostermann, M. Joannidis // *Critical Care*. – 2016. – Vol. 20, № 1. – P. 299.
116. Palumbo, A. Multiple myeloma / A. Palumbo, K. Anderson // *New England Journal of Medicine*. – 2011. – Vol. 364, № 11. – P. 1046–1060.
117. Pathogenesis and treatment of renal failure in multiple myeloma / M.A. Dimopoulos, E. Kastritis, L. Rosinol [et al.] // *Leukemia*. – 2008. – Vol. 22, № 8. – P. 1485–1493.
118. Plasma exchange combined with bortezomib-based chemotherapy is effective for early renal recovery in patients with multiple myeloma / N. Leung, K. J. Jevremovic, S. K. Sethi [et al.] // *Kidney International*. – 2020. – Vol. 97, № 2. – P. 251–254/
119. Pomalidomide plus low-dose dexamethasone in patients with relapsed/refractory multiple myeloma and renal impairment: results from a phase II trial / M. Dimopoulos, K. Weisel, N.W. van de Donk [et al.] // *Journal of Clinical Oncology*. – 2018. – Vol. 36, № 20. – P. 2035–2043.
120. Population-based study of the impact of dialysis on mortality in multiple myeloma / F. Evison, J. Sangha, P. Yadav [et al.] // *British Journal of Haematology*. – 2018. – Vol. 180, № 4.
121. Presentation and survival of patients with severe acute kidney injury and multiple myeloma: a 20-year experience from a single centre / R.J. Haynes, S. Read, G.P. Collins [et al.] // *Nephrology Dialysis Transplantation*. – 2010. – Vol. 25, № 2. – P. 419–426.
122. Prognosis of hyperviscosity syndrome in newly diagnosed multiple myeloma in modern-era therapy: A real-life study / P.-E. Debureaux, S. Harel, N. Parquet [et al.] // *Frontiers in Immunology*. – 2022. – №13. – C. 1069360.
123. Prognostic value of kidney biopsy in myeloma cast nephropathy: a retrospective study of 70 patients / L. Ecotièrre, A. Thierry, C. Debiais-Delpech [et al.] // *Nephrology Dialysis Transplantation*. – 2016. – Vol. 31, № 1. – P. 64–72.

124. Prospective phase 2 trial of daratumumab with dexamethasone in patients with relapsed/refractory multiple myeloma and severe renal impairment or on dialysis: The DARE study / E. Kastiris, E. Terpos, A. Symeonidis [et al.] // *American Journal of Hematology*. – 2023. – Vol. 98, № 9. – P. E226–E229.
125. Racial disparities in incidence and outcome in multiple myeloma: a population-based study / A. Waxman, P. Mink, S. Devesa [et al.] // *Blood*. – 2010. – Vol. 116, № 25. – P. 5501–5506.
126. Recent advances in the pathogenesis and management of cast nephropathy (myeloma kidney) / S. Stringer, K. Basnayake, C. Hutchison [et al.] // *Bone Marrow Research*. – 2011. – Vol. 2011. – P. 493697.
127. Renal failure in multiple myeloma: incidence, correlations, and prognostic significance / V. Eleutherakis-Papaiakovou, A. Bamias, D. Gika [et al.] // *Leukemia and Lymphoma*. – 2007. – Vol. 48, № 2. – P. 337–341.
128. Renal Impairment in Patients with Multiple Myeloma: A Consensus Statement on Behalf of the International Myeloma Working Group / M. Dimopoulos, E. Terpos, A. Chanan-Khan [et al.] // *Journal of Clinical Oncology*. – 2010. – Vol. 28, № 33. – P. 4976–4984.
129. Renal pathologic spectrum in an autopsy series of patients with plasma cell dyscrasia / G.A. Herrera, L. Joseph, X. Gu [et al.] // *Archives of Pathology and Laboratory Medicine*. – 2004. – Vol. 128, № 8. – P. 875–879.
130. Results of autologous stem cell transplant in multiple myeloma patients with renal failure / A. Badros, B. Barlogie, E. Siegel [et al.] // *British Journal of Haematology*. – 2001. – Vol. 114, № 4. – P. 822–829.
131. Reversibility of renal failure in newly diagnosed multiple myeloma patients treated with high-dose dexamethasone-containing regimens and the impact of novel agents / E. Kastiris, M. Roussou, D. Gika [et al.] // *Haematologica*. – 2007. – Vol. 92, № 4. – P. 546–549.
132. Reversibility of renal failure in newly diagnosed patients with multiple myeloma and the role of novel agents / M. Roussou, E. Kastiris, D. Christoulas [et al.] // *Leukemia Research*. – 2010. – Vol. 34, № 10. – P. 1395–1397.

133. Reversibility of renal impairment in patients with multiple myeloma treated with bortezomib-based regimens: identification of predictive factors / M.A. Dimopoulos, M. Roussou, M. Gavriatopoulou [et al.] // *Clinical Lymphoma, Myeloma and Leukemia*. – 2009. – Vol. 9, № 4. – P. 302–306.
134. Review of 1027 patients with newly diagnosed multiple myeloma / R. Kyle, M. Gertz, T. Witzig [et al.] // *Mayo Clinic Proceedings*. – 2003. – Vol. 78, № 1. – P. 21–33.
135. Revised International Staging System for Multiple Myeloma: A Report From International Myeloma Working Group / A. Palumbo, H. Avet-Loiseau, S. Oliva [et al.] // *Journal of Clinical Oncology*. – 2015. – Vol. 33, № 26. – P. 2863–2869.
136. Ricci, Z. Classification and staging of acute kidney injury: beyond the RIFLE and AKIN criteria / Z. Ricci, D.N. Cruz, C. Ronco // *Nature Reviews Nephrology*. – 2011. – Vol. 7, № 4. – P. 201–208.
137. Risk of relapse of multiple myeloma following kidney transplantation / S. Shah, M. Ibrahim, M. Delaney [et al.] // *Clinical Kidney Journal*. – 2019. – Vol. 12, № 2. – P. 216–223.
138. Robak, P. Bortezomib for the treatment of hematologic malignancies: 15 years later / P. Robak, T. Robak // *Drugs in R and D*. – 2019. – Vol. 19, № 2. – P. 73–92.
139. Safety and efficacy of autologous stem cell transplantation in dialysis-dependent myeloma patients – The DIADEM study from the chronic malignancies working party of the EBMT / A. Waszczuk-Gajda, L. Gras, L.C. de Wreede [et al.] // *Bone Marrow Transplantation*. – 2023. – Vol. 58, № 4. – P. 424–429.
140. Safety and efficacy of daratumumab in dialysis-dependent renal failure secondary to multiple myeloma / S. Rocchi, P. Tacchetti, L. Pantani [et al.] // *Haematologica*. – 2018. – Vol. 103, № 6. – P. e277–e278.
141. Sanders, P. Pathobiology of cast nephropathy from human Bence Jones proteins / P. Sanders, B. Booker // *Journal of Clinical Investigation*. – 1992. – Vol. 89, № 2. – P. 630–639.

142. Serum free light chain levels and renal function at diagnosis in patients with multiple myeloma / P. Yadav, P. Cockwell, M. Cook [et al.] // *BMC Nephrology*. – 2018. – Vol. 19, № 1. – P. 178.
143. Severe renal impairment as an adverse prognostic factor for survival in newly diagnosed multiple myeloma patients / X. Chen, X. Luo, Y. Zu [et al.] // *Journal of Clinical Laboratory Analysis*. – 2020. – Vol. 34, № 9. – P. e23416.
144. Significant improvement in the survival of patients with multiple myeloma presenting with severe Renal impairment after the introduction of novel agents / M.A. Dimopoulos, S. Delimpasi, E. Katodritou [et al.] // *Annals of Oncology*. – 2014. – Vol. 25, № 1. – P. 195–200.
145. Terpos, E. Myeloma bone disease: from biology findings to treatment approaches / E. Terpos, I. Ntanasis-Stathopoulos, M. Dimopoulos // *Blood*. – 2019. – Vol. 133, № 14. – P. 1534–1539.
146. Thajudeen, B. Advances in hemodialysis therapy / B. Thajudeen, D. Issa, P. Roy-Chaudhury // *Faculty Reviews*. – 2023. – Vol. 12. – P. 12. – doi: 10.12703/r/12-12.
147. The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms / S. Swerdlow, E. Campo, S. Pileri [et al.] // *Blood*. – 2016. – Vol. 127, № 20. – P. 2375–2390.
148. The evaluation of monoclonal gammopathy of renal significance: A Consensus Report of the International Kidney and Monoclonal Gammopathy Research Group / N. Leung, F. Bridoux, V. Batuman [et al.] // *Nature Reviews Nephrology*. – 2019. – Vol. 15, № 1. – P. 45–59.
149. The impact of age and comorbidities on practice patterns and outcomes in patients with relapsed/refractory multiple myeloma in the era of novel therapies / P. Hari, D. Romanus, K. Luptakova [et al.] // *Journal of Geriatric Oncology*. – 2018. – Vol. 9, № 2. – P. 138–144.
150. The incidence of major hemorrhagic complications after renal biopsies in patients with monoclonal gammopathies / R. Fish, J. Pinney, P. Jain [et al.] // *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*. – 2010. – Vol. 5, № 11. – P. 1977–1980.

151. The role of novel agents on the reversibility of renal impairment in newly diagnosed symptomatic patients with multiple myeloma / M. Dimopoulos, M. Roussou, M. Gkatzamanidou [et al.] // *Leukemia*. – 2013. – Vol. 27, № 2. – P. 423–429.
152. Therapeutic efficacy and cost effectiveness of High cut-off dialyzers compared to conventional dialysis in patients with cast nephropathy / A. Curti, A. Schwarz, J. Trachsler [et al.] // *PLoS One*. – 2016. – Vol. 11, № 7. – P. e0159942.
153. Therapeutic plasma exchange: for cancer patients / Y. Hu, H. Yang, S. Fu [et al.] // *Cancer Management and Research*. – 2022. – Vol. 14. – P. 411–425.
154. Treatment of acute kidney injury in cancer patients / P. Braet, G.V. Re Sartò, M. Pirovano [et al.] // *Clinical Kidney Journal*. – 2022. – Vol. 15, № 5. – P. 873–884.
155. Treatment of multiple myeloma with renal involvement: The nephrologist's view / A. Favà, X. Fulladosa, N. Montero [et al.] // *Clinical Kidney Journal*. – 2018. – Vol. 11, № 6. – P. 777–785.
156. Trends in Outcomes After Upfront Autologous Transplant for Multiple Myeloma Over Three Decades / O. Pasvolsky, C. Marcoux, J. Dai [et al.] // *Transplantation and Cellular Therapy*. – 2024. – Vol. 30, № 8. – P. 772.e1–772.e11.
157. Using the Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE – Version 5.0) to evaluate the severity of adverse events of anticancer therapies / A. Freitas-Martinez, N. Santana, S. Arias-Santiago [et al.] // *Actas Dermosifiliogr (Engl Ed)*. – 2021. – Vol. 112, № 1. – P. 90–92.
158. Yamabe, K. Epidemiology and burden of multiple myeloma in Japan: a systematic review / K. Yamabe, S. Inoue, C. Hiroshima // *Value Health*. – 2015. – Vol. 18, № 7. – P. A449.
159. Ying, W. Mapping the binding domain of immunoglobulin light chains for Tamm-Horsfall protein / W. Ying, P. Sanders // *The American Journal of Pathology*. – 2001. – Vol. 158, № 5. – P. 1859–1866.
160. Zhu, W. Bortezomib-based treatment for multiple myeloma patients with renal impairment: A systematic review and meta-analysis of observational studies / W. Zhu, W. Chen // *Medicine (Baltimore)*. – 2016. – Vol. 95, № 46. – P. e5202.

## ПРИЛОЖЕНИЕ А. АЛГОРИТМ ПРИМЕНЕНИЯ МЕТОДОВ ЭКСТРАКОРПОРАЛЬНОЙ ГЕМОКОРРЕКЦИИ



Примечание: ВД ММ – впервые диагностированная множественная миелома, ГД – гемодиализ, ПФ – плазмаферез, ПР – полная ремиссия, ОХЧР – очень хорошая частичная ремиссия, ЧР – частичная ремиссия, ППочО – полный почечный ответ, ЧПочО – частичный почечный ответ, МПочО – минимальный почечный ответ, ауто-ТГСК – аутологичная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток

\*Мелфалан 140 мг/м<sup>2</sup> – дозировка мелфалана при сохранении гемодиализзависимой почечной недостаточности во время выполнения ауто-ТГСК

Рисунок А.1 – Алгоритм применения методов экстракорпоральной гемокоррекции в комплексной терапии первичных больных множественной миеломой

# ПРИЛОЖЕНИЕ Б. СВИДЕТЕЛЬСТВО О ГОСУДАРСТВЕННОЙ РЕГИСТРАЦИИ БАЗЫ ДАННЫХ

РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ



## СВИДЕТЕЛЬСТВО

о государственной регистрации базы данных

№ 2026621031

**База данных персонифицированного учета клинических параметров и показателей выживаемости пациентов с впервые диагностированной множественной миеломой, осложненной гемодиализзависимой почечной недостаточностью**

Правообладатель: *Ключагина Юлия Ивановна (RU)*

Автор(ы): *Ключагина Юлия Ивановна (RU)*



Заявка № **2026620746**

Дата поступления **02 марта 2026 г.**

Дата государственной регистрации

в Реестре баз данных **11 марта 2026 г.**

*Руководитель Федеральной службы  
по интеллектуальной собственности*

ДОКУМЕНТ ПОДПИСАН ЭЛЕКТРОННОЙ ПОДПИСЬЮ  
Сертификат 00a570e477ad81e531b4b8818e75f29506  
Владелец **Зубов Юрий Сергеевич**  
Действителен с 04.03.2025 по 28.11.2026

*Ю.С. Зубов*

Рисунок Б.1 – Свидетельство о государственной регистрации базы данных