

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

Автореферат

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Москва – 2026

Работа выполнена в федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет) и федеральном государственном бюджетном учреждении «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научные руководители:

доктор медицинских наук, член-корреспондент РАН
кандидат медицинских наук

Зейналова Первин Айдын кызы
Мисюрина Елена Николаевна

Официальные оппоненты:

Дудина Галина Анатольевна – доктор медицинских наук, Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Московский Клинический Научно-практический Центр имени А.С. Логинова Департамента здравоохранения города Москвы», отдел онкогематологии и вторичных иммунодефицитных заболеваний, заведующий отделом, отделение трансплантации костного мозга, гемопоэтических стволовых клеток и высокодозной химиотерапии, заведующий отделением; заведующий окружным гематологическим центром

Саржевский Владислав Олегович – доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медико-хирургический Центр им. Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, заместитель главного врача по онкологии; врач-онколог (главный специалист); Институт усовершенствования врачей кафедра гематологии и клеточной терапии, профессор кафедры

Ведущая организация: федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита диссертации состоится «25» июня 2026 г. в 14:00 часов на заседании диссертационного совета ДСУ 208.001.15 при ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) по адресу: 119991, г. Москва, ул. Трубецкая, д.8, стр. 2

С диссертацией можно ознакомиться в Фундаментальной учебной библиотеке ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) (119034, г. Москва, Zubovskiy bulvar, d.37/1) и на сайте организации: <https://www.sechenov.ru>

Автореферат разослан « ____ » _____ 2026 г.

Ученый секретарь диссертационного совета
кандидат медицинских наук, доцент



Фатьянова Анастасия Сергеевна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

Методы экстракорпоральной гемокоррекции (МЭГ): гемодиализ и плазмаферез 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 и развитии синдрома гипервязкости (СГВ). Своевременное и адекватное применение современных МЭГ на ранних этапах позволяет значительно повысить эффективность терапии пациентов с ММ (Л.П. Менделеева и др., 2020, М.А. Dimopoulos et al., 2016).

Почечная недостаточность (ПН) — одно из наиболее частых осложнений течения симптоматической ММ. На момент диагностирования ММ, ПН выявляют у 20-50% пациентов, при этом 2-4% пациентов уже в дебюте заболевания имеют показания для проведения сеансов гемодиализа (М.А. Dimopoulos et al., 2023). ПН относят к факторам неблагоприятного прогноза течения ММ. Наличие ПН негативно влияет на показатели общей выживаемости (ОВ), оказывает влияние на выбор противоопухолевой терапии как в индукции, так и при последующих рецидивах, ассоциировано с повышенным риском развития нежелательных явлений, связанных с лечением, ранней летальностью (R.J. Haynes et al., 2010, A. Vamias et al., 2007, М.А. Dimopoulos et al., 2014, X. Chen et al., 2020). Самая частая причина развития ПН при ММ — это миеломная каст-нефропатия, которая развивается, когда избыточная секреция свободных легких цепей (СЛЦ) превышает способность клеток канальцев почек их реабсорбировать и катаболизировать (С. Zwizinski et al., 2002, E. Kastritis et al., 2013, М.В. Фирсова и др., 2022). ПН, вызванная миеломной каст-нефропатией, потенциально обратима, поэтому основной целью терапии является восстановление почечной функции (E. Kastritis et al., 2014, М.А. Dimopoulos et al., 2023). Незамедлительно должна быть инициирована противоопухолевая, симптоматическая терапия, рассмотрен вопрос об экстракорпоральной элиминации нефротоксичных СЛЦ. Достижение почечного ответа и независимости от сеансов гемодиализа коррелирует с улучшением показателей ОВ, приводит к повышению качества жизни пациентов, позволяет применять эффективную противоопухолевую терапию препаратами, не требующими коррекции доз в зависимости от скорости клубочковой фильтрации (СКФ). Нарушение почечной функции, в том числе ГДЗПН, не является противопоказанием для выполнения высокодозной химиотерапии (ВДХТ) с последующей аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток (ауто-ТГСК) (М.А. Dimopoulos et al., 2016, Л.П. Менделеева и др., 2020). Необратимость ПН ассоциирована со снижением показателей ОВ у пациентов с ММ (И.Г. Рехтина и др., 2017, М.А. Dimopoulos et al., 2023).

ММ часто сопровождается развитием гиперпротеинемии – повышенного уровня патологического белка в сыворотке крови, обусловленного избыточной секрецией СЛЦ или иммуноглобулинов клональными плазматическими клетками. Гиперпротеинемия ассоциирована с развитием жизнеугрожающих осложнений, таких как 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 плазмаферез выступает в роли патогенетически обоснованного метода экстренной гемокоррекции, позволяющего в кратчайшие сроки элиминировать избыточный пул парапротеина и СЛЦ (S. Kalayoglu-Besisik et al., 2018). Несмотря на многолетний опыт его использования, в эру ингибиторов протеасом (бортезомиба) роль и место плазмафереза требуют пересмотра и уточнения.

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 гемодиализзависимой 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 персонифицированного 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 (частичная ремиссия и выше) и почечного (минимальный почечный ответ и выше) 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.

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 плазмцитом 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

Исследование соответствует паспорту научной специальности 3.1.6. Онкология, лучевая терапия, а именно пункту 10 (оценка эффективности противоопухолевого лечения на основе анализа отдаленных результатов) и паспорту научной специальности 3.1.28. Гематология и переливание крови по пункту 8 (изучение показаний, методов предтрансплантационного лечения, этапов проведения трансплантации и ведения посттрансплантационного периода).

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: научно-образовательной конференции «Онкогематология» (Москва, 3-4 ноября 2020 г.), научно-практической конференции «Алгоритмы urgentных ситуаций в онкогематологии. Подходы и лечение» (Московская область, 10 сентября 2021 г.), научно-образовательной конференции «Множественная миелома» (Москва, 10 июня 2022 г.), круглом столе «Множественная миелома, вчера, сегодня, завтра» (Москва, 22 сентября 2023 г.), научно-практическом семинаре «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 2026г.).

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.

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 источников, в том числе 20 отечественных и 140 зарубежных, 2 приложений. Визуализация научных данных представлена 38 рисунками (из них 2 в приложениях) и 22 таблицами.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

Исследование выполнено на базе 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 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 (International Myeloma Working Group, Международная рабочая группа по изучению множественной миеломы) 2014 г.

Пациенты были разделены на две группы в зависимости от применяемого МЭГ: I группа (n=39) — пациенты с ВД ММ, осложненной ГДЗПН, получавшие гемодиализ; II группа (n=32) — пациенты с гиперпротеинемией или СГВ, получавшие плазмаферез. 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) (n=14) — пациенты с ВД ММ без признаков ГДЗПН, у которых выполнен этап ВДХТ с последующей ауто-ТГСК (соотношение 1:2).

Стадирование заболевания проводилось с использованием классификаций В. Durie и S. Salmon, а также ISS (International Staging System, Международная система стадирования) и R-ISS (Revised International Staging System, пересмотренная Международная система стадирования). Высокий цитогенетический риск устанавливали при детекции t(4;14), t(14;16) или

del(17p) методом флуоресцентной гибридизации in situ (FISH). Гематологический ответ (ГемО) оценивали по критериям IMWG 2016 г., почечный (ПочО) — по IMWG 2010 г. СКФ рассчитывали по формуле СКД-EPI. 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. Степень тяжести нежелательных явлений классифицировалась в соответствии с критериями CTCAE, Version 5.0.

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). Сравнительный анализ проводили с вычислением отношения шансов (ОШ), корреляционный — по Спирмену. Показатели ВП и ОВ оценивали методом Каплана–Майера с цензурированием данных; межгрупповые различия и влияние факторов прогноза определяли с помощью регрессионной модели Кокса. Различия считались статистически значимыми при уровне значимости $p < 0,05$.

ОСНОВНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ РАБОТЫ

Результаты лечения пациентов с впервые диагностированной множественной миеломой, осложненной гемодиализзависимой почечной недостаточностью

Анализ факторов, влияющих на достижение гематологического и почечного ответов у пациентов с впервые диагностированной множественной миеломой, осложненной гемодиализзависимой почечной недостаточностью

Индукционная противоопухолевая терапия с включением бортезомиба в группе пациентов с ВД ММ, осложненной ГДЗПН (n=39), была реализована у 18 (46,2%) пациентов; при этом 12 (30,8%) пациентов получили триплент VCD (бортезомиб, циклофосфамид, дексаметазон), 6 (15,4%) – VCP (бортезомиб, циклофосфамид, преднизолон).

При оценке эффективности индукционного этапа противоопухолевой терапии общий ГемО достигнут у 19 (48,7%) больных (ПР – 1 (2,6%), ОХЧР – 2 (5,2%), ЧР – 16 (41%)). Стабилизация процесса и прогрессирование заболевания отмечены у 9 (23%) и 7 (17,9%) пациентов соответственно. Эффект не оценен у 4 (10,3%) больных. Индукционная летальность зафиксирована у 4 (10,3%) пациентов.

Частота достижения общего ПочО по завершении индукционного этапа составила 59% (n=23), включая полный ПочО – у 5 (12,8%) пациентов, частичный ПочО – у 6 (15,4%) пациентов, минимальный ПочО – у 12 (30,8%) пациентов. ПочО отсутствовал у 12 (30,8%) пациентов; в 4 (10,3%) случаях эффект не оценен. Показатель независимости от ГД через 3 месяца противоопухолевой терапии составил 59% (n=23).

При анализе факторов, влияющих на достижение ПочО и ГемО, методом логистической регрессии установлено статистически значимое благоприятное влияние применяемых бортезомибсодержащих схем противоопухолевой терапии у пациентов с ВД ММ, осложненной ГДЗПН, на частоту достижения ГемО ($p=0,035$) (Таблица 1) и ПочО ($p=0,046$) (Таблица 2). Другие предикторы не достигли статистической значимости.

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

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%.

Таблица 2 – 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
Возраст: Старше 65 лет/Моложе 65 лет	0,529; 0,121 – 2,326	0,400	0,672; 0,076 – 5,924	0,721
Пол: Женский /Мужской	0,622; 0,155 – 2,492	0,503	0,515; 0,078 – 3,404	0,491
ЕСОГ статус: 1-2/3-4	0,578; 0,137 – 2,433	0,455	0,189; 0,026 – 1,376	0,100
Высокий цитогенетический риск: Наличие/Отсутствие	0,600; 0,074 – 4,836	0,631	0,319; 0,018 – 5,692	0,437

Продолжение таблицы 2

Костные плазмоцитомы: Наличие/Отсутствие	0,529; 0,121 – 2,326	0,400	0,254; 0,027 – 2,349	0,227
Противоопухолевая терапия: Бортезомибсодержащая/Без бортезомиба	0,189; 0,041 – 0,875	0,032*	7,892; 1,453 – 15,535	0,046*
Гематологический ответ: Наличие/Отсутствие	0,317; 0,079 – 1,283	0,107	0,688; 0,085 – 5,568	0,726
Уровень СЛЦ в сыворотке крови: ≥500 мг/л/< 500 мг/л	0,327; 0,071 – 1,508	0,152	1,036; 0,046 – 23,571	0,982
Количество дней от начала гемодиализа до старта терапии: ≥2 дней/<2 дней	1,111; 0,288 – 4,289	0,878	0,509; 0,079 – 3,294	0,478
Примечание: ОШ – отношение шансов, ДИ – доверительный интервал, СЛЦ – свободные легкие цепи, ECOG – Восточная кооперативная онкологическая группа; * – влияние предиктора статистически значимо (p < 0,05)				

ROC-анализ подтвердил зависимость достижения ПочО от применяемых схем противоопухолевой терапии: AUC = 0,787 (95% ДИ: 0,640–0,935), p=0,004. Чувствительность и специфичность полученной прогностической модели составили 72,7% и 71,4% соответственно.

Применение бортезомибсодержащих схем обеспечило статистически более высокую частоту достижения ответов в сравнении со схемами без включения бортезомиба: ГемО достигнут в 81,2% (n=13) против 30% (n=6) случаев, а ПочО — в 77,8% (n=14) против 42,9% (n=9) соответственно.

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

Из 39 пациентов с ВД ММ, осложненной ГДЗПН, 29 (74,4%) были моложе 65 лет и рассматривались как потенциальные кандидаты для выполнения ВДХТ с последующей ауто-ТГСК. Реализовать данный этап удалось у 7 пациентов (24,1% от числа кандидатов; 4 мужчин и 3 женщин). Основными лимитирующими факторами стали: недостаточная эффективность индукционной противоопухолевой терапии у 14 (48,3%) больных (стабилизация — 8 (27,6%), прогрессирование — 6 (20,7%)), тяжелая сопутствующая патология у 5 (17,2%) и летальность на этапе индукции у 3 (7,7%) 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: 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 клинко-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 плазмоцитом (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 на момент выполнения ауто-ТГСК: в основной группе медиана уровня креатинина был закономерно выше (175 против 70 мкмоль/л, $p < 0,001$), а СКФ – ниже (36 против 91 мл/мин/1,73 м², $p < 0,001$). 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 дальнейшего анализа.

Проведен сравнительный анализ параметров заготовки стволовых клеток, режимов кондиционирования и непосредственной эффективности проведенной ВДХТ с последующей ауто-ТГСК в двух группах (Таблица 3).

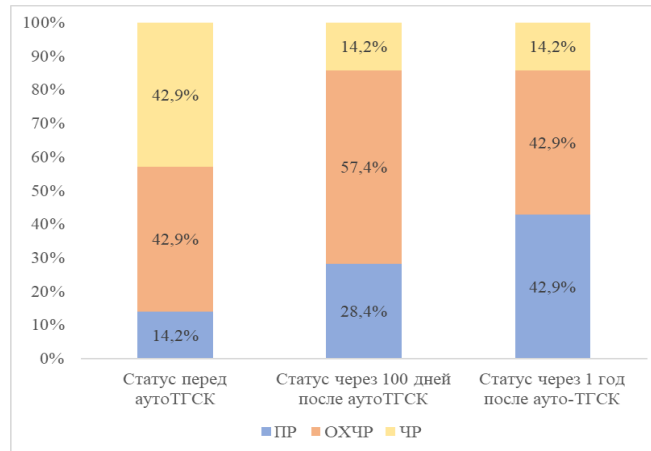
Таблица 3 – Основные данные по процедуре аутологичной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток у пациентов с впервые диагностированной множественной миеломой в зависимости от наличия гемодиализзависимой почечной недостаточности

Показатели	Гемодиализзависимая почечная недостаточность в дебюте		p
	Да (n=7)	Нет (n=14)	
Метод мобилизации СКПК G-CSF/Циклофосфамид 4 г/м ² +G-CSF	4 (57,4%)/3 (42,9%)	6 (42,9%)/8 (57,1%)	0,659
Медиана сеансов афереза, количество	2 (1-4)	2 (1-4)	0,485
Медиана количества заготовленных CD34+ клеток, ×10 ⁶ /кг	6,6 (3,16-18,84)	8,1 (5,9-11,89)	0,296
Доза мелфалана, мг/м² 200 мг/м ² /140 мг/м ² /120 мг/м ² *	4 (57,4%)/2 (28,4%)/1(14,2%)	14 (100%)	0,078
Ауто-ТГСК Одна/Тандемная	6 (85,8%)/1 (14,2%)	9 (64,3%)/5 (35,7%)	0,613
Статус перед ауто-ТГСК, абс. (%) ПР/ОХЧР/ЧР	1 (14,2%)/3 (42,9%)/3(42,9%)	2 (14,3%)/6 (42,9%)/6 (42,9%)	1,000
Статус через 100 дней после ауто-ТГСК, абс. (%) ПР/ОХЧР/ЧР	2 (28,4%)/4 (57,4%)/1(14,2%)	10 (71,4%)/3 (21,4%)1 (7,1%)	0,171
Статус через 1 год после ауто-ТГСК, абс. (%) ПР/ОХЧР/ЧР/Рецидив	3 (42,9%)/3 (42,9%)/ 1(14,2%)/0 (0,0%)	9 (64,3%)/4 (28,6%)/0 (0,0%)/ 1 (7,1%)	0,368
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; *режим кондиционирования: мелфалан 120 мг/м ² +бендамустин 100 мг/м ²			

При выборе режима кондиционирования у пациентов с ГДЗПН чаще применялась редукция дозы мелфалана до 140-120 мг/м² (42,6%), тогда как в контрольной группе во всех случаях использовалась стандартная доза 200 мг/м² ($p = 0,078$). Динамика противоопухолевого ответа не имела статистически значимых межгрупповых различий во всех контрольных точках.

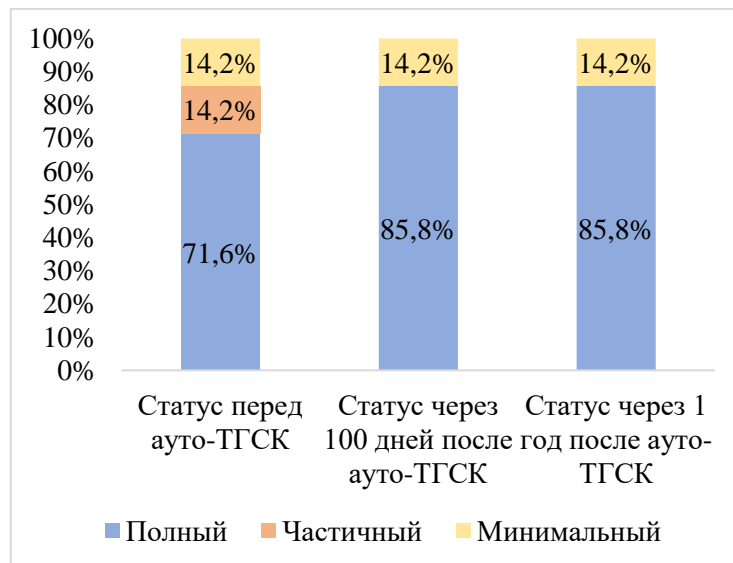
На момент выполнения ауто-ТГСК все пациенты (n=7) были независимы от ГД. При анализе эффективности индукционного этапа противоопухолевой терапии ПР была достигнута у 1 (14,2%) пациента, ОХЧР – у 3 (42,9%) пациентов, ЧР – также у 3 (42,9%) пациентов. При контрольном обследовании на 100-й день после проведения 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 3).



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

Рисунок 3 – Гематологический ответ на различных этапах терапии пациентов с впервые диагностированной множественной миеломой, осложненной гемодиализзависимой почечной недостаточностью



Примечание: ауто-ТГСК – аутологичная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток

Рисунок 4 – Почечный ответ на различных этапах терапии у пациентов с впервые диагностированной множественной миеломой, осложненной гемодиализзависимой почечной недостаточностью

В соответствии с критериями IMWG 2010 г., на этапе индукционной противоопухолевой 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 одной пациентки 1 (14,2%) сохранялся минимальный ПочО. 1 (14,2%) пациент с частичным ПочО улучшил показатель до полного ПочО (Рисунок 4).

Таким образом, 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.

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 4).

Таблица 4 – 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)	0,047*
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
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%)	0,025*
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 приживания тромбоцитарного ростка: медиана составила 14 дней против 11 дней в контрольной группе ($p=0,047$). Гастроинтестинальная токсичность (тошнота, рвота, диарея) достоверно чаще развивалась в группе ГДЗПН: 71,4% против 21,4% ($p=0,025$). 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.

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 ВД 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 ($p=0,001$).

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 ($p<0,001$).

Прогностические факторы, влияющие на показатели выживаемости без прогрессирования и общей выживаемости у пациентов с впервые диагностированной множественной миеломой, осложненной гемдиализзависимой почечной недостаточностью

При медиане периода наблюдения 11 месяцев (95% ДИ: 1–64 месяцев) медиана ВБП составила 15 месяцев (95% ДИ: 8–26 месяцев), 3-летняя ВБП составила 24,4% (95% ДИ: 10,9–40,8%), медиана ОВ – 29 месяцев (95% ДИ: 9–47 месяцев), 3-летняя ОВ – 39,2% (95% ДИ: 22,5–55,6%).

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. Также 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.

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.

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 ($p=0,014$) (Рисунок 5). Медиана ОБ 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 ОБ составила 52,7% (95% ДИ: 24,9–74,4%) против 9,3% (95% ДИ: 0,7–32,4%) соответственно ($p=0,027$) (Рисунок 6).

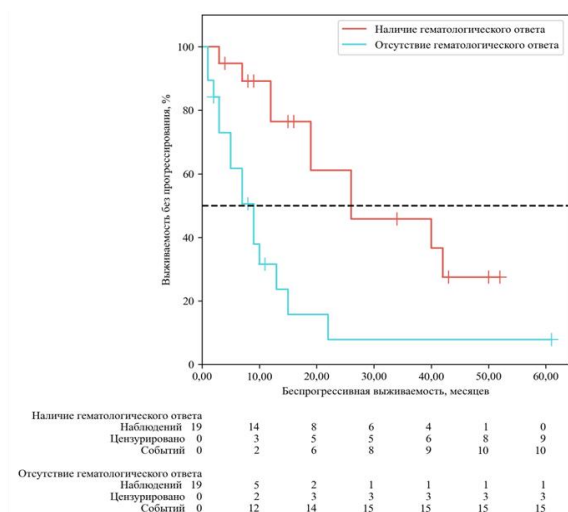


Рисунок 5 – Кривые выживаемости без прогрессирования в зависимости от достижения гематологического ответа

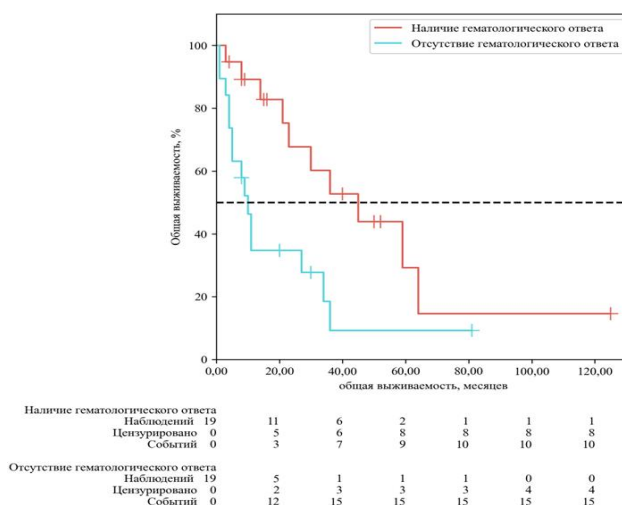


Рисунок 6 – Кривые общей выживаемости в зависимости от достижения гематологического ответа

Результаты лечения пациентов с впервые диагностированной множественной миеломой, осложненной гиперпротеинемией или синдромом гипервязкости

Анализ динамики функционального статуса по шкале ECOG у пациентов с впервые диагностированной множественной миеломой, осложненной гиперпротеинемией или синдромом гипервязкости

Спектр показаний к экстракорпоральной гемокоррекции методом ПФ в исследуемой группе ($n=32$) был представлен СГВ у 3 (9,3%) пациентов и повышением концентрации общего белка (≥ 120 г/л) в сыворотке крови у 29 (90,7%) пациентов. 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). Функциональное состояние больных ВД ММ, осложненной гиперпротеинемией или СГВ, на этапе госпитализации оценивалось в соответствии с критериями шкалы ECOG. В нашей работе проведен сравнительный анализ динамики функционального статуса по шкале ECOG до и после завершения сеансов ПФ (Таблица 5).

Таблица 5 – 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: * – 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 6, Рисунок 7).

Таблица 6 – 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
Δ ECOG – % снижения общего белка после сеансов плазмафереза	0,790	Высокая	<0,001*

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

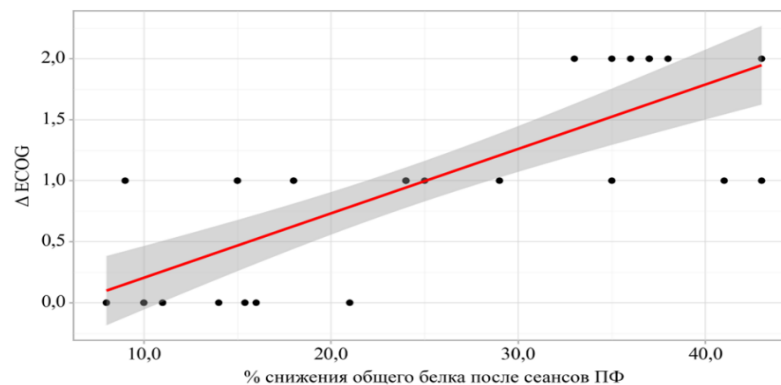


Рисунок 7 – График регрессионной функции, характеризующий зависимость Δ ECOG от % снижения общего белка после сеансов плазмафереза

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 ($r_s=0,790$, $p<0,001$).

Анализ факторов, влияющих на достижение гематологического ответа, у пациентов с впервые диагностированной множественной миеломой, осложненной гиперпротеинемией или синдромом гипервязкости

В группе ПФ ($n=32$) бортезомибсодержащие схемы и схемы без включения бортезомиба применялись с равной частотой — по 50% ($n=16$) пациентов. При оценке эффективности этапа индукционной противоопухолевой терапии общий ГемО достигнут у 22 (68,8%) пациентов: ПР — 2 (6,2%), ОХЧР — 3 (9,3%), ЧР — 17 (53,3%) пациентов. Стабилизация и прогрессирование отмечены у 4 (12,5%) и 2 (6,2%) больных соответственно; в 4 (12,5%) случаев эффект не оценен.

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 этап ВДХТ с последующей ауто-ТГСК в реальной клинической практике выполнен у 12 (44,4%) пациентов. При этом тандемная ауто-ауто-ТГСК выполнена у 3 (25%) пациентов. При оценке статуса на 100-й день после выполнения ВДХТ с 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.

Логистический регрессионный анализ подтвердил значимое благоприятное влияние бортезомибсодержащих схем на частоту достижения ГемО у пациентов с ВД ММ группы ПФ (ОШ 17,997; 95% ДИ: 1,876–172,777, $p=0,012$) (Таблица 7).

Таблица 7 – 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
Возраст: Моложе 65 лет/Старше 65 лет	0,190; 0,026 – 1,416	0,105	0,414; 0,019 – 8,793	0,572
Пол: Женский/Мужской	0,547; 0,112 – 2,672	0,456	0,500; 0,056 – 4,455	0,535
Уровень общего белка в сыворотке крови: ≥140 г/л/<140 г/л	0,706; 0,133 – 3,747	0,683	0,700; 0,066 – 7,471	0,768
Цитогенетический риск: Высокий/Стандартный	1,200; 0,108 – 13,316	0,882	0,382; 0,016 – 9,161	0,553
Костные плазмоцитомы: Наличие/Отсутствие	2,375; 0,410 – 13,749	0,334	1,804; 0,149 – 21,846	0,643
Количество дней от начала плазмафереза до старта терапии: ≥3 дней/<3 дней	0,737; 0,110 – 4,953	0,753	0,496; 0,045 – 5,409	0,565
Противоопухолевая терапия: Бортезомибсодержащая/ Без бортезомиба	13,334; 2,113 – 84,099	0,006*	17,997; 1,876 – 172,777	0,012*
Примечание: ОШ – отношение шансов, * – влияние предиктора статистически значимо ($p < 0,05$)				

Высокое качество регрессионной модели подтверждено результатами ROC-анализа: AUC = 0,841 (95% ДИ: 0,702–0,979), $p=0,003$, чувствительность — 87,0%, специфичность — 77,8%.

Включение бортезомиба в схемы терапии позволило увеличить частоту достижения ГемО с 27,3% ($n=6$) до 72,7% ($n=16$).

Прогностические факторы, влияющие на показатели выживаемости без прогрессирования и общей выживаемости у пациентов с впервые диагностированной множественной миеломой, осложненной гиперпротеинемией или синдромом гипервязкости

При медиане периода наблюдения 26,5 месяца (95% ДИ: 1–119 месяцев), медиана ВБП составила 36 месяцев (95% ДИ: 15–56 месяцев), 5-летняя ВБП – 20,5% (95% ДИ: 4,5–44,4%). Медиана ОВ достигла 73 месяцев (95% ДИ: 15–109 месяцев) при 5-летней ОВ, равной 50,4% (95% ДИ: 29,2–68,3%).

Согласно результатам однофакторного регрессионного анализа, наличие костных плазмоцитом в дебюте заболевания выступало значимым предиктором снижения показателей ВБП (ОР 0,192; 95% ДИ: 0,063–0,584, $p=0,004$) и ОВ (ОР 0,312; 95% ДИ: 0,110–0,885, $p=0,028$) у пациентов с ВД ММ группы плазмафереза.

При проведении многофакторного анализа данный показатель сохранил самостоятельное прогностическое значение, ассоциируясь с достоверным сокращением показателей ВБП (ОР = 0,090; ДИ: 0,018–0,466, $p=0,011$) и ОВ (ОР = 0,029; 95% ДИ: 0,002–0,345, $p=0,005$).

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 3-летняя ВБП составила 25% (95% ДИ: 3,7–55,8%) против 74,3% (95% ДИ: 48,8–88,4%) соответственно ($p=0,007$) (Рисунок 9).

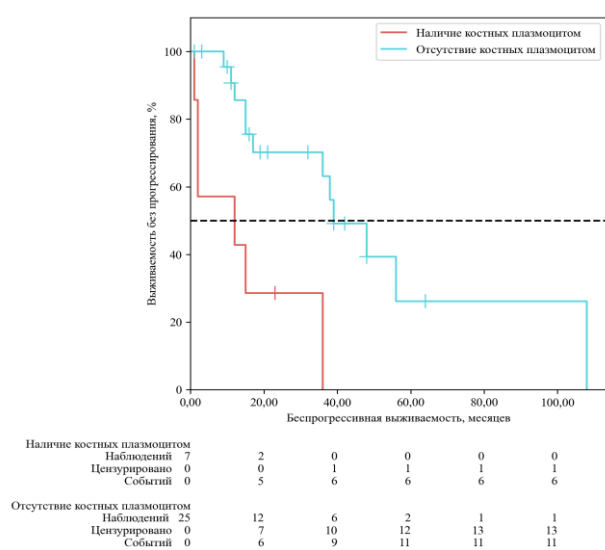


Рисунок 9 – Кривые выживаемости без прогрессирования в зависимости от наличия или отсутствия костных плазмоцитом

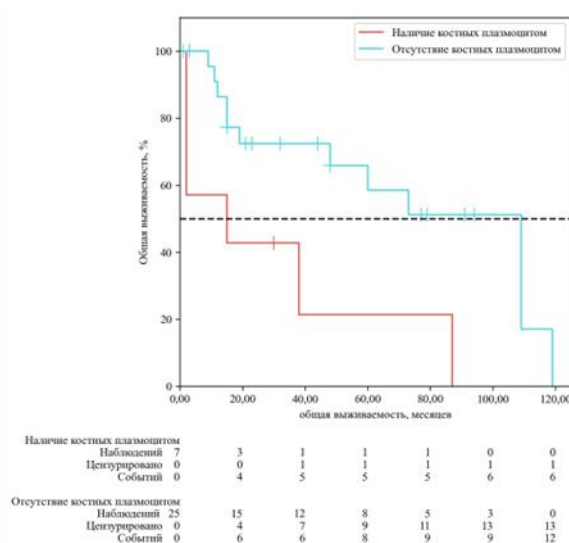


Рисунок 10 – Кривые общей выживаемости в зависимости от наличия или отсутствия костных плазмоцитом

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 10).

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 гемопоэтических стволовых клеток 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 значимо 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 полноценной 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 плазмцитом 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 (OR = 4,734; 95% ДИ: 1,464–15,302, $p = 0,009$) и общей выживаемости (OR = 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^2 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 активности 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 РАБОТ ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Опыт селективной элиминации свободных легких цепей иммуноглобулинов у пациентов с моноклональными гаммапатиями / Е.Г. Громова, П.А. Зейналова, Н.В. Любимова, Ю.С. Тимофеев, Н.Е. Кушлинский, А.А. Семенова, В.В. Лунин, **Ю.И. Ключагина** // **Онкогематология**. – 2019. – №14(2). – С. 8-12.

2. Результаты лечения больных впервые диагностированной множественной миеломой, осложненной гемодиализзависимой почечной недостаточностью / **Ю.И. Ключагина**, П.А. Зейналова, Е.Г. Громова, Т.Т. Валиев // **MD-Onco**. – 2024. №4(3). – С. 104-113.

3. 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, Т.Т. Валиев // **Онкогематология**. – 2024. - №19(3). – С. 112-121.

4. Плазмаферез в терапии пациентов с впервые диагностированной множественной миеломой, осложненной гиперпротеинемией. Опыт одного центра / **Ю.И. Ключагина**, П.А. Зейналова, Е.Н. Мисюрина, Е.Г. Громова, Т.Т. Валиев // **MD-Onco**. – 2025. №5(3). – С. 38-48.

5. **Свидетельство о государственной регистрации базы данных № 2026621031**, Российская Федерация. База данных персонифицированного учета клинических параметров и показателей выживаемости пациентов с впервые диагностированной множественной миеломой, осложненной гемодиализзависимой почечной недостаточностью / **Ключагина Ю. И.** – 2026620746, заявл. 02.03.2026, **опубл. 11.03.2026, Бюл. № 3.**

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

Ауто-ТГСК – аутологичная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток

ВБП – выживаемость без прогрессирования

ВД ММ – впервые диагностированная множественная миелома

ВДХТ – высокодозная химиотерапия

ГДЗПН – гемодиализзависимая почечная недостаточность

ГемО – гематологический ответ

ОВ – общая выживаемость

ПочО – почечный ответ

СГВ – синдром гипервязкости

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

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

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