ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
«РОССИЙСКИЙ НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ИНСТИТУТ ГЕМАТОЛОГИИ И ТРАНСФУЗИОЛОГИИ ФЕДЕРАЛЬНОГО МЕДИКО-БИОЛОГИЧЕСКОГО АГЕНТСТВА»

На правах рукописи

МИХАЙЛОВ ЕВГЕНИЙ СЕРГЕЕВИЧ

Влияние сопутствующей патологии на результаты лечения пациентов с множественной миеломой

3.1.28 – гематология и переливание крови

Диссертация
на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

НАУЧНЫЙ РУКОВОДИТЕЛЬ:
Бессмельцев Станислав Семенович
заслуженный деятель науки РФ,
доктор медицинских наук, профессор

Санкт-Петербург
2022

Оглавление

Введение *4*

Глава 1. Обзор литературы *13*

1.1. Общие положения: характеристика, эпидемиология, патобиология множественной миеломы 13

1.1. Современные тренды терапии множественной миеломы 19

1.1.1. Стратегия терапии и стратификация пациентов 19

1.1.2. Первая линия терапии пациентов-кандидатов для АТГСК 26

1.1.3. Терапия пациентов, не являющихся кандидатами для АТГСК 34

1.1.4. Рецидивная и рефрактерная множественная миелома 39

1.1.5. Новые препараты и методы лечения 41

1.2. Сопутствующая патология у пациентов с множественной миеломой 43

1.3. Коморбидность, методы ее оценки 45

1.4. Индексы коморбидности, специфичные для множественной миеломы 49

Глава 2. Материалы и методы исследования *55*

2.1. Дизайн исследования 55

2.2. Характеристика пациентов 63

2.3. Определение и оценка сопутствующей патологии 69

2.4. Расчет индексов коморбидности 76

2.5. Статистический анализ 86

Глава 3. Результаты исследования *88*

3.1. Частота сопутствующей патологии в исследуемой популяции 88

3.2. Оценка прогностической значимости сопутствующих заболеваний 97

3.3. Анализ индексов коморбидности 105

3.4. Разработка прогностической модели. 110

Заключение *120*

Выводы *127*

Практические рекомендации *129*

Список сокращений и условных обозначений *130*

Приложения *133*

Приложение 1. Кумулятивный индекс коморбидности (CIRS) 133

Список литературы *141*

Введение

Актуальность темы исследования

Множественная миелома (ММ) – второе по частоте онкогематологическое заболевание. Дебют ММ приходится в среднем на возраст 65-70 лет, у трети пациентов болезнь манифестирует после 75 лет [175]. Несмотря на успехи в фармакологической и клеточной терапии данного заболевания, ММ по-прежнему остается неизлечимой болезнью, медиана общей выживаемости колеблется в диапазоне 6-10 лет, а показатель 5-летней общей выживаемости составляет порядка 50% [8].

Популяция больных с ММ крайне гетерогенна. Пациентов отличает друг от друга возраст, клиническая картина заболевания, ведущий симптом, цитогенетическая группа риска, степень физической активности, ответ на терапию и другие факторы. Одним из наиболее значимых факторов для стратификации риска больного, определения возможностей его терапии является сопутствующая патология. ММ – болезнь преимущественно старшей возрастной группы, для которой наличие сопутствующих заболеваний ожидаемо. В крупнейшем популяционном исследовании Sverrisdóttir et al. было проанализировано более 13000 пациентов с ММ. В общей сложности 7404 (54,2%) пациента имели одно или более сопутствующих заболеваний в момент дебюта ММ [70].

Коморбидность ограничивает проведение некоторых вариантов терапии, применение различных групп препаратов, а также химиотерапевтическое лечение в полных дозах. Кроме того, сопутствующая патология сама по себе является фактором риска аддитивной летальности и увеличения частоты осложнений терапии.

В течение последних четырех десятилетий производятся попытки создания универсального метода количественной оценки коморбидности. Такие методы называются индексами коморбидности. Одним из первых был разработан индекс коморбидности Чарльсон (ИКЧ). Он был предложен в 1987 г. M.E. Charlson для оценки отдаленного прогноза у полиморбидных больных. Данный индекс

представляет собой балльную систему оценки (от 0 до 40), в которой определенному заболеванию присуждается фиксированное число баллов. Кроме того, при расчете данного индекса за каждое десятилетие, прожитое после 40 лет, добавляется один балл. Эта шкала очень часто используется в клинической практике, ее расчет входит в критерии включения пациентов в некоторые клинические исследования. В настоящее время разработано несколько десятков индексов коморбидности (ИК). Наиболее популярные – индекс Kaplan-Feinstein, индекс сопутствующих болезней (ICED), гериатрический индекс коморбидности (GIC), индекс TIBI (Total illness burden index), шкала хронических заболеваний CDS (Chronic Disease Score), система ACG (Adjusted Clinical groups), система CIRS (Cumulative Illness Rating Scale) и другие [16]. Существуют и специфичные для ММ индексы коморбидности: MCI, R-MCI, GA IMWG.

В 2011 году A. Palumbo et al. в статье «Personalized therapy in multiple myeloma according to patient age and vulnerability: a report of the European Myeloma Network (EMN)» предложила индивидуализировать терапию пациента с ММ на основании возраста, общесоматического статуса и сопутствующей патологии. M. Kleber et al. продемонстрировал негативное влияние на общую выживаемость патологии почек, легких и соматического статуса по Карновскому менее 70% - т.н. Freiburg Comorbidity Index.

Несмотря на увеличивающееся с годами количество публикаций, посвященных проблематике коморбидности при ММ, данная тема освещена слабо. Крупнейшая работа Н.В. Скворцовой (2020) посвящена разработке прогностической шкалы с включением в модель оценку соотношения свободных легких цепей.

Учитывая отсутствие каких-либо рекомендаций по оценке кумулятивной коморбидности у пациентов с множественной миеломой, а также отсутствие утвержденных к применению прогностических шкал с включением коморбидности на территории Российской Федерации и в мире, данная проблема является актуальной и требует активного изучения, т.к. в некоторых случаях сопутствующая патология имеет более тяжелое течение и вносит больший вклад в снижение ОВ у

пациентов с впервые выявленной ММ. Разработка оптимальных индексов коморбидности позволит стандартизировать критерии включения для использования высокодозных методов терапии. Данная проблема имеет малую освещенность в мировой литературе и в Российской Федерации.

Цель исследования. На основании оценки влияния сопутствующей патологии на результаты лечения пациентов с множественной миеломой разработать прогностическую модель стратификации риска множественной миеломы для персонификации терапии в условиях реальной клинической практики.

Задачи

1. Определить частоту и структуру сопутствующей патологии у пациентов с множественной миеломой в зависимости от возраста.
2. Определить прогностический потенциал оценки патологии отдельных органов и систем для выделения группы пациентов с множественной миеломой высокого риска неблагоприятного прогноза.
3. Установить значение существующих индексов коморбидности Чарльсон, Фрайбург, Каплан-Фейнштейн, CIRS, Сатариано в прогнозировании выживаемости больных множественной миеломой в реальной клинической практике.
4. Установить влияние сопутствующей патологии на частоту и тяжесть инфекционных осложнений у больных с впервые выявленной множественной миеломой в период аутологичной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток.
5. Разработать прогностическую модель комплексной оценки сопутствующей патологии у пациентов с множественной миеломой, стратифицирующую пациентов по группам риска с учетом сопутствующей патологии для персонифицированной терапии в реальной клинической практике.

Степень разработанности темы

Количество публикаций, посвященных исследованию коморбидности при множественной миеломе, растет с каждым годом и привлекает внимание ведущих лидеров мнений в области множественной миеломы. Негативное влияние сопутствующей патологии продемонстрировано в большом количестве работ. Есть публикации, посвященные определенной сопутствующей патологии (например, хронической болезни почек), встречаются исследования интегративных методов оценки коморбидности. На основании разрабатываемых моделей предлагаются варианты персонализации терапии. Свои концепции пациент-ориентированного подхода на основе коморбидности предложены впервые Palumbo et al в 2011 году, когда пациенты были разделены на fit (относительно здоровый), intermediate-fit (с промежуточным состоянием здоровья) и unfit (с неудовлетворительным состоянием здоровья).

Однако единого мнения по данному вопросу по-прежнему нет. Разрабатываемые методы часто включают не только оценку коморбидности, но и болезнь-связанные факторы, такие как цитогенетика (R-MCI) или исследование свободных легких цепей (Н.В. Скворцова, 2021).

Крайне малое количество работ посвящено влиянию ожирения на результаты терапии пациентов с ММ. Данный прогностический фактор практически не встречается в разрабатываемых индексах коморбидности, несмотря на эпидемию данного заболевания. Ожирение per se является неблагоприятным прогностическим фактором и резко снижает качество и продолжительность жизни больных, являясь пермиссивным фактором развития другой патологии, такой как сахарный диабет, ишемическая болезнь сердца и других.

Влияние сопутствующей патологии на результаты аутологичной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток в отечественной литературе практически не встречается. Не изучено влияние коморбидности на частоту и тяжесть инфекционных осложнений в период после АТГСК.

Научная новизна

Впервые показано, что сопутствующая патология напрямую влияет на частоту осложнений терапии множественной миеломы, что в свою очередь, приводит к увеличению интервалов между циклами лечения и снижению доз препаратов в структуре терапии.

Впервые проведено исследование прогностической значимости сразу 5 существующих индексов коморбидности (Фрайбург, Каплан-Фенштейн, Сатариано, Чарльсон, CIRS), что позволило выделить 2 из них – Чарльсон и Фрайбург, как наиболее валидных для стратификации риска больных ММ.

Впервые в РФ предложен алгоритм оценки инфекционного риска на этапе высокодозной химиотерапии с аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток на основании оценки сопутствующей патологии, включающие ожирение 2 и более степени (более 35 кг/м^2), ХОБЛ (ОФВ1 <80%), хроническую болезнь почек (СКФ<30 мл/мин/1,73 м^2) язвенную болезнь желудка и возраст старше 70 лет.

Разработана прогностическая модель стратификации риска ММ исключительно на основании пациент-связанных факторов, включающих ожирение 2 и более степени, ХОБЛ, хроническую болезнь почек, язвенную болезнь желудка и возраст старше 70 лет.

Впервые показано, что использование алкилирующих препаратов у пациентов, имеющих 2 и более фактора риска из 5 (ожирение 2 и более степени (более 35 кг/м^2), ХОБЛ (ОФВ1 <80%), хроническая болезнь почек (СКФ<30 мл/мин/1,73 м^2), язвенная болезнь желудка и возраст старше 70 лет) приводят к значимо худшим показателям общей выживаемости и времени до второй линии терапии.

Практическая и теоретическая значимость работы

В исследовании проведена комплексная оценка патологии отдельных органов и систем и установлено влияние сопутствующей патологии на общую выживаемость и время до второй линии терапии пациентов с ММ

Доказан механизм влияния коморбидности на результаты лечения больных ММ – увеличение интервалов между циклами терапии и снижение доз препаратов

Разработана система стратификации, позволяющая выделить группу больных ММ высокого риска с худшей выживаемостью

Выделена группа сопутствующих заболеваний, в наибольшей степени влияющих на риск инфекционных осложнений в период АТГСК

Установлено, что основными показателями в прогнозировании выживаемости у пациентов с ММ являются: ожирение 2 и более степени, ХОБЛ, хроническая болезнь почек 4-5 степени, язвенная болезнь и возраст старше 70 лет.

Методология и методы исследования

При выполнении исследования использовался ретроспективный анализ медицинской документации, клинических и лабораторных данных. Объект исследования – пациенты с впервые выявленной ММ. Для каждого пациента проводился анализ степени тяжести сопутствующей патологии путем расчета индексов коморбидности. Первичной конечной точкой явилась общая выживаемость. Вторичной конечной точкой явилось время до второй линии терапии. Изучаемые явления: влияние сопутствующей патологии на общую выживаемость и время до второй линии терапии у пациентов с ММ, оценка коморбидности перед АТГСК

Основные положения, выносимые на защиту

1. Сопутствующая патология приводит к увеличению частоты инфекционных осложнений в период проведения индукционной терапии, а также интервалов между курсами терапии, что в свою очередь оказывает влияние на время до второй линии терапии и общую выживаемость.

2. Для стратификации групп риска пациентов с ММ целесообразно использовать индексы коморбидности Freiburg, Charlson, позволяющие определить группу пациентов высокого риска инфекционных осложнений, увеличения интервалов между курсами терапии и, как следствие, худших показателей общей выживаемости.

3. Хроническая обструктивная болезнь легких с ОФВ1<80%, хроническая болезнь почек со скоростью клубочковой фильтрации <30 мл/мин/1,73м^2, ИМТ более 35 кг/м^2, возраст старше 70 лет и язвенная болезнь – факторы риска неблагоприятного прогноза у пациентов с ММ.

4. У пациентов, имеющих более 2 из указанных сопутствующих заболеваний (хроническая обструктивная болезнь легких с ОФВ1<80%, хроническая болезнь почек со скоростью клубочковой фильтрации <30 мл/мин/1,73м^2, ИМТ более 35 кг/м^2, возраст старше 70 лет и язвенная болезнь) индукционная терапия без алкилирующих препаратов приводит к лучшим показателям общей выживаемости.

Степень достоверности и апробация работы

Достоверность и обоснованность полученных результатов научной работы обусловлена детальным анализом проблемы, необходимым объёмом проведённых исследований и адекватным статистическим анализом данных.

Диссертационная работа включает в себя анализ результатов лечения 240 больных с множественной миеломой. Объем исследования, использование статистическим программ для обработки полученных данных подтверждают достоверность результатов проведенной работы.

Результаты, полученные в процессе выполнения работы, были представлены на конференции «Алмазовские чтения-2018» (выступление с устным докладом) – Санкт-Петербург 2018 г., Конференции молодых ученых под эгидой ФГБУ РосНИИГиТ ФМБА России – Санкт-Петербург – 2019 г. и 2022 г. Материалы также

были опубликованы в сборниках тезисов 24th Congress of European Hematology Association June 13-16 2019 Amsterdam, 25th Congress of European Hematology Association June 09-14 2020 Frankfurt, в сборнике тезисов по результатам конференции «Алмазовские чтения 2018» в журнале «Трансляционная медицина», а также представлены в качестве постерного доклада на Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Актуальные вопросы гематологии и трансфузиологии», посвященной 90-летию Российского научно-исследовательского института гематологии и трансфузиологии.

По теме диссертации опубликовано 7 работ, в том числе 3 статьи представлены в журналах, входящих в перечень ведущих рецензируемых научных журналов и изданий, рекомендованных ВАК Министерства науки и высшего образования Российской Федерации.

Внедрение

Практические рекомендации, полученные в результате проведения диссертационной работы внедрены в практическую и научно-исследовательскую работу ФГБУ «Российский НИИ гематологии и трансфузиологии ФМБА России», ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Министерства Здравоохранения Российской Федерации, а также ГБУЗ ГКБ им. С.П. Боткина ДЗМ.

Объем и структура работы

Диссертационная работа изложена на 170 страницах машинописного текста. Состоит из введения, основной части, включающей обзор литературы, главы о материалах и методах исследования, результатах исследования, заключения, выводов и практических рекомендаций. Список литературы содержит 261 источников, среди них 22 отечественных и 239 зарубежных. Работа включает 32 рисунка и 11 таблиц.

Личный вклад автора

Автором лично было выполнено: анализ имеющейся литературы, изучение и систематизация данных имеющейся медицинской документации, наблюдение за пациентами, отслеживание ответа на терапию и осложнений. Была создана база данных, включающая данные о диагнозе, сопутствующей патологии, ответе на терапию, длительность ответа, структуру осложнений. Выполнен анализ, статистическая обработка данных, интерпретация полученных данных.

Глава 1. Обзор литературы

1.1. Общие положения: характеристика, эпидемиология, патобиология множественной миеломы

Множественная миелома (ММ) – злокачественное заболевание из группы парапротеинемических гемобластозов. В основе данной патологии лежит пролиферация терминально дифференцированных клональных плазматических клеток (ПК) [198].

Опухолевые ПК обладают крайне низкой скоростью пролиферации и не способны поддерживать свою популяцию ex vivo. Данный факт объясняется возникновением первичных онкогенных событий на этапе герминативного центра и крайне высокой зависимостью клональных ПК от микроокружения [184].

Предполагается, что всем случаям ММ предшествует так называемая моноклональная гаммапатия неясного значения (МГНЗ) [166]. При скрининговых исследованиях в группах людей старше 50 лет МГНЗ выявляется в 3% случаев. Частота трансформации МГНЗ в ММ составляет 1% в год. Развитию МГНЗ способствует ряд событий в процессе созревания В-клетки, таких как соматическая гипермутация в вариабельной части гена иммуноглобулина. Мутагенный эффект описывается также и у фермента AID (индуцируемая активацией цитидин-дезаминаза), участвующая в переключении классов иммуноглобулинов (SWITCH-рекомбинация). Уже на этапе МГНЗ у пациентов можно выявить такие цитогенетические аберрации как транслокации с вовлечением генов тяжелых цепей иммуноглобулинов (t(x;14)), трисомии и гипердиплоидии. Развившиеся в герминативном центре «предзлокачественные» опухолевые клетки мигрируют в костный мозг, где процесс онкогенеза продолжается.

Основным промотором прогрессии МГНЗ в ММ является накопление генетических аберраций, наиболее важными из которых являются:

- реаранжировка гена MYC [180];

- TP53 делеция;
- активация RAS/MAPK сигнального пути;
- активация NFkB;
- дисрегуляция апоптоза, включая гиперэкспрессию MCL1 [41].

Кроме первичных и вторичных генетических событий важную роль в прогрессии МГНЗ в ММ играет костномозговое микроокружение. Данное понятие включает в себя клеточные элементы (мезенхимные клетки, остеобласты, остеокласты, адипоциты, гемопоэтические клетки), межклеточный матрикс и растворимые факторы (ростовые факторы, хемокины). Костномозговое микроокружение регулирует такие процессы как неоангиогенез, синтез цитокинов (например, интерлейкина-6) [50, 214].

Среди всех случаев онкологических заболеваний ММ составляет 1-2%. По данным популяционных исследований ММ занимает 12-17% в структуре онкогематологической патологии [60, 232]. В реестр США по надзору, эпидемиологии и конечным результатам (SEER) ежегодно вносится около 32000 новых случаев ММ и 12000 смертей, связанных с ММ. Согласно данным реестра заболеваемость оценивается как 7 новых случаев на 100000 населения в год. [232]. Сходные цифры сообщаются в реестрах Канады, Великобритании и Европы [27, 140, 168]. Согласно глобальному регистру Globocan в мире ежегодно регистрируется около 180000 новых случаев множественной миеломы и около 117000 летальных исходов в год [174]. В России в 2017 г. заболеваемость ММ составила 2,78 на 100 тыс. населения, впервые было диагностировано 4075 случая, умерли 2587 пациентов [6].

ММ является болезнью преимущественно старшей возрастной группы. Медиана возраста дебюта – 65 лет. Только у 10% пациентов заболевание развивается до 50 лет, а у 2% - до 40 [172, 225]. Соотношение заболевших мужчин и женщин – 1,4:1. Среди пациентов негроидной расы ММ развивается значимо чаще [172].

Для постановки диагноза ММ требуется соблюдение двух критериев, согласно Международной Рабочей Группе по изучению ММ (IMWG):

- наличие более 10% клональных ПК в костном мозге или гистологически верифицированная экстрамедуллярная плазмоцитома;
- один или более признаков поражения органов или тканей, связанных с плазмоклеточной пролиферацией;
  - гиперкальциемия уровень кальция сыворотки> 11 мг/дл (2,75 ммоль/л) или выше верхней границы нормы на 0.25 ммоль/л (1 мг/дл);
  - почечная недостаточность: клиренс креатинина ниже 40 мл/мин или уровень креатинина сыворотки выше 177 мкмоль/л;
  - анемия (гемоглобин <10 г/дл или на 2 г/дл ниже нормального уровня гемоглобина);
  - поражение костей: один или несколько остеолитических очагов по данным рентгенологического исследования, компьютерной томографии или ПЭТ/КТ. В случае, если количество плазматических клеток в миелограмме ниже 10% для постановки диагноза требуется более одного остеолитического очага [11, 144].

Поражение костей является отличительной чертой ММ. Несмотря на наличие данных, свидетельствующих об измененном костном метаболизме при МГНЗ, наличие остеолитических поражений костей относит заболевание в категорию ММ. Считается, что патогенез литического поражения костей, характерного для ММ, опосредован дисбалансом между активностью остеокластов и остеобластов. Этот дисбаланс обусловлен как повышенной активностью остеокластов, так и (в отличие от других злокачественных опухолей) выраженным подавлением активности остеобластов. Повышенная остеолитическая активность опосредована увеличением экспрессии RANKL (рецепторный активатор лиганда ядерного фактора каппа-B) остеобластами (и, возможно, плазматическими клетками), сопровождающимся снижением уровня его рецептора-приманки, остеопротегерина (OPG) [231]. Это приводит к увеличению соотношения

RANKL/OPG, что вызывает активацию остеокластов и костную резорбцию. Повышенный уровень макрофагального воспалительного протеина-1 альфа (MIP-1 alpha, CCL3), IL-3 и IL-6, продуцируемых стромальными клетками костного мозга, также способствует чрезмерной активности остеокластов. Наконец, наблюдается повышенная экспрессия производимого стромой фактора 1 альфа (SDF-1 альфа) [181]. SDF-1альфа вызывает активацию остеокластов путем связывания с CXCR4 на предшественниках остеокластов. Активное подавление остеобластов, скорее всего, связано с повышенным уровнем IL-3, IL-7 и dickkopf 1 (DKK1), которые ингибируют дифференцировку остеобластов при ММ [247]. Клетки ММ экспрессируют DKK1, ингибитор Wnt-сигнализации, и повышенная экспрессия DKK1 этими клетками была связана с наличием очаговых поражений костей при ММ [247].

Наиболее частым симптомом множественной миеломы является анемия. Чаще всего патогенез анемии объясняется замещением костного мозга опухолевыми клетками (миелофтиз). Однако накоплено много данных о ведущей роли микроокружения в развитии данного симптома. В исследовании Liu et al. [170] из 1363 пациентов с миеломой более 50% пациентов имели умеренную или тяжелую анемию на момент постановки диагноза. В ходе исследования продемонстрировано влияние опухолевых ПК на эритроидную дифференцировку клеток-предшественников. Выявлено снижение главных регуляторов эритропоэза - GATA1 и KLF1. Кроме того, была выявлена гиперэкспрессия гена CCL3, что подавляло эритропоэз через активацию CCL3/CCR1/p38 сигнального пути. Авторы приходят к выводу, что CCL3 является потенциальной мишенью для терапии анемии при ММ. Кроме описанных механизмов, дефицит эритропоэтина вследствие почечной недостаточности также ассоциирован с развитием вторичной анемии.

Ключевым регулятором эритропоэза является гормон эритропоэтин, продуцируемый перитубулярными клетками (фибробластоподобные клетки), которые локализуются в интерстициальных пространствах между извитыми

канальцами коркового вещества почек (более 70-90%), и в небольшом количестве – клетками печени (10%). Регулятором концентрации эритропоэтина. Крови является гипоксия любого генеза, в том числе анемической природы. Гипоксия стимулирует выработку субъединиц HIF-1 и HIF-2 (фактор, индуцированный гипоксией), которые регулируют экспрессию гена эритропоэтина и тем самым запускают транскрипцию мРНК эритропоэтина. Снижение синтеза эндогенного эритропоэтина вследствие почечной недостаточности является дополнительным фактором развития анемии у пациентов с ММ [13].

Поражение почек в виде острого повреждения почек (ОПП) или хронической болезни почек (ХБП) встречается у 50% пациентов с ММ на разных этапах заболевания [179]. У 12% пациентов возникает потребность в проведении заместительной почечной терапии. Наиболее часто поражение почек ассоциировано с развитием так называемой cast-нефропатии. Кроме того, гиперкальциемия и гиперурикемия являются частыми этиологическими факторами повреждения почек.

Cast-нефропатия может быть причиной как ОПП, так и ХБП. Свободные легкие цепи, отфильтрованные в почечных клубочках, захватываются эпителиальными клетками проксимальных канальцев почек через рецепторный комплекс кубилин-мегалин и клатрин-зависимый эндоцитоз, где они метаболизируются в лизосомах. Избыток свободных легких цепей превышает емкость лизосом, что приводит к активации окислительно-восстановительных путей, увеличению экспрессии NF-kappa-B и митоген-активированной протеинкиназы, а также выработке провоспалительных, профибротических цитокинов. Легкие цепи связываются с белком Тамма-Хорсфалла через свой вариабельный домен в просвете дистального канальца, где они осаждаются и образуют слепки. Впоследствии развивается тубулоинтерстициальное воспаление.

В исследовании Monsteny et al. биопсия почки была выполнена 118 пациентам с ММ. Cast-нефропатия, болезнь депозитов моноклональных

иммуноглобулинов и амилоидоз выявлялись в 41, 19 и 30% случаев соответственно. Риск развития cast-нефропатии напрямую связан с концентрацией свободных легких цепей (FLC) в моче и сродством легких цепей к уромодулину (белку Тамма-Хорсфалла) [160]. При анализе 2592 пациентов, включенных в многоцентровые исследования, поражение почек развилось у 54 процентов пациентов с очень высокой концентрацией FLC в моче (определяемой как >12 г/г креатинина), но менее чем у 2 процентов пациентов с отсутствием легких цепей в моче [104]. Риск развития почечной недостаточности составлял приблизительно от 8 до 18 процентов среди тех, у кого содержание легких цепей в моче составляло от 0 до 4 г/г креатинина, и от 29 до 38 процентов среди тех, у кого содержание легких цепей в моче составляло от 4 до 12 г/г креатинина.

Гиперкальциемия является частой находкой у пациентов с ММ, причем у 15 процентов пациентов концентрация кальция на момент постановки диагноза составляет >11 мг/дл (>2.75 ммоль/л). Ведущим механизмом развития гиперкальцемии является резорбция костной ткани вследствие избыточной остеокластической активности. Умеренная или тяжелая гиперкальциемия может способствовать развитию ОПП, вызывая почечную вазоконстрикцию, способствуя интратубулярному отложению кальция или повышая токсичность отфильтрованных легких цепей за счет полиурии и истощения объема [135]. Снижение функции почек может быть связано с жалобами пациентов на полиурию и полидипсию вследствие нефрогенного несахарного диабета. Нарушение функции почек и резистентность к антидиуретическому гормону (АДГ), вызванные гиперкальциемией, часто обратимы. Развитие терминальной почечной недостаточности способствует усугублению гиперкальцемии за счет вторичного гиперпаратиреоза.

Гиперурикемия выявляется у 50% пациентов с ММ в дебюте заболевания. Несмотря на медленную пролиферацию опухолевых ПК, а также крайне редкое развитие синдрома лизиса опухоли у пациентов с ММ, нередки случаи ОПП вследствие уратной нефропатии [86]

Описаны и иные причины нефропатии при ММ: вторичный амилоидоз, интерстициальный нефрит, инфильтрация почек моноклональными ПК, тромботическая микроангиопатия, кристаллический гистиоцитоз, иммунотактоидная гломерулопатия, моноклональный фибриллярный гломерулонефрит и другие.

1.1. Современные тренды терапии множественной миеломы

1.1.1. Стратегия терапии и стратификация пациентов

Несмотря на появление новых лекарственных препаратов и методов терапии, ММ по-прежнему остается неизлечимым заболеванием. Стратегия терапии ММ основана на разделении пациентов на группы риска в зависимости от выявленных цитогенетических аберраций, а также способности к выполнению высокодозной химиотерапии с аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток (АТГСК)

Современное представление о группах риска основано на классификации клиники Mayo mSMART 3.0. К высокой группе риска относятся случаи ММ с:

- del 17p;
- t(4;14);
- t(14;16);
- t(14;20);
- 1q gain;
- увеличением уровня лактатдегидрогеназы минимум в два раза выше нормы;
- признаками плазмоклеточного лейкоза, определяемые как более 2000 ПК/мкл или более 20% ПК в периферической крови;

Пациенты, не имеющие признаков ММ высокого риска, относятся к группе стандартного риска.

После постановки диагноза и стратификации риска для каждого пациента требуется решение вопроса о возможности выполнения АТГСК. АТГСК улучшает результаты терапии ММ, увеличивая как беспрогрессивную (БПВ), так и общую выживаемость (ОВ). Учитывая особенности мобилизации гемопоэтических стволовых клеток, снижение вероятности успешного афереза при увеличении количества курсов химиотерапии, мобилизация рекомендована во время проведения первой линии терапии, даже при планировании АТГСК в рецидиве. При этом первая линия терапии для пациентов-кандидатов для выполнения АТГСК не должна включать в себя препараты, снижающие мобилизационные свойства костного мозга (прежде всего, мелфалан).

Определение возможности выполнения АТГСК отличаются в различных рекомендациях. Критериями исключения могут явиться соматический статус пациента и «паспортный возраст».

«Паспортный» возраст пациента напрямую связан с его соматическим статусом, т.к. в большинстве случаев пациенты старшей возрастной группы имеют одно или несколько сопутствующих заболеваний. Однако возраст не может быть определяющим фактором в решении вопроса о возможности выполнения АТГСК.

В соответствии с российскими клиническими рекомендациях «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» [9]. Аналогичные рекомендации предлагаются и экспертами ESMO [177].

Существует ряд крупных исследований по оценке результатов АТГСК у пациентов старше 70 лет. В ретроспективном исследовании Badros et al. [38] у пациентов с ММ с медианой возраста 72 года (диапазон 70-83 года) полной ремиссии достигли 20% пациентов после первой АТГСК, 27% - после тандемной. Летальность, ассоциированная с лечением (ЛАЛ), составила 16% у пациентов, которые получили мелфалан в дозе 200 мг/м^2, 2% - в дозе 140 мг/м^2 и 10% в группе тандемной трансплантации (доза мелфалана при каждой из них составляла 140

мг/м^2). Следует отметить, что авторы уже в начале лечения отметили избыточную летальность при использовании дозы мелфалана 200 мг/м^2, поэтому впоследствии для всех пациентов доза препарата была снижена до 140 мг/м^2.

В исследовании Siegel et al. [32] проведено сравнение результатов тандемной АТГСК в группах пациентов моложе и старше 65 лет (медиана возраста – 67 лет, диапазон 65-76). У пациентов моложе 65 лет была получена более высокая частота достижения полных ответов (20 против 43%). Однако возраст не был предиктором худшего результата АТГСК, также не было продемонстрировано разницы между группами в ОВ и бессобытийной выживаемости, а также в длительности безрецидивной выживаемости. При этом авторы обращают внимание на то, что ведущими факторами прогноза были цитогенетические нарушения, характерные для высокого риска, а также стадия по ISS.

В работе Kumar S et al [39] результаты АТГСК в группах пациентов до 65 и старше 70 лет были сопоставимы по токсичности используемой терапии и общей частоте ответа, при этом у всех пациентов старше 70 лет использовалась доза мелфалана 140 мг/м^2.

Исследование CIBMTR продемонстрировало сопоставимый противомиеломный эффект у пациентов разного возраста [192]. При медиане времени наблюдения 3 года медиана ОВ не была достигнута во всех возрастных группах. Однако среди пациентов 60-69 лет при сопоставимой смертности от ММ была выявлена более высокая ЛАЛ и смертность, ассоциированная с причинами, не связанными с ММ по сравнению с группой пациентов моложе 60 лет.

Крупнейшее сравнительное исследование Auner et al. [253] по оценке результатов АТГСК у пациентов старшей возрастной группы с ММ ретроспективно проанализировало результаты 53675 АТГСК, выполненных в период с 1991 по 2010 год. Был показан общий тренд увеличения частоты выполняемых АТГСК у пациентов старше 70 лет с 3% в 1991-1995 годах до 18% в 2006-2010 годах. Авторы выделили ряд факторов, ассоциированных с худшими результатами. В их число вошли период выполнения трансплантации (наилучшие результаты в период 2006-2010 год), глубина ответа перед АТГСК, длительность

заболевания перед АТГСК и возраст. С каждым пятилетием результаты АТГСК по достижению оптимального ответа и длительности его удержания у пациентов старшей возрастной группы улучшаются.

Соматический статус также является фактором, ограничивающим возможность проведения АТГСК. В большинстве рекомендаций требования к соматическому статусу кандидатов для АТГСК определены как ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group performance status – соматический статус по определению восточной объединенной онкологической группы) ≤2 и соматический статус по Карнофскому (KPS – Karnofsky Performance Status) ≥60. Некоторые центры также используют индекс коморбидности, специфичный для трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (HCT-CI – hematopoietic stem cell transplantation specific comorbidity index. Однако до сих пор не установлено, является ли какой-либо индекс коморбидности более эффективным или прогнозирующим результаты, чем статусы ECOG или KPS в контексте АТГСК при ММ [126, 216, 258].

Инфекции – наиболее серьезное осложнений у пациентов, подвергающихся миелоаблативной химиотерапии с последующей АТГСК. Так, в работе В.Н. Чеботкевича и др. проанализирована частота инфекционных осложнений в раннем посттрансплантационном периоде. Частота реактивации цитомегаловируса (ЦМВ) выявлена у 5 (13,2%), вируса Эпштейна-Барра (ВЭБ) у 3-х (7,9%) пациентов. Пневмония диагностирована в 1 (2,6%) случае. Бактериальные инфекции кровотока выявлены у 3 (7,9%) пациентов [5].

Оценка пациентов перед АТСГК также включает оценку состояния органов и систем.

Оценка состояния сердечно-сосудистой системы включает стратификацию пациентов на основании Нью-Йоркской кардиологической Ассоциации (NYHA – New York Heart Association), а также эхокардиографической оценки глобальной сократительной способности миокарда. Кандидат на АТГСК не должен иметь хроническую сердечную недостаточность III или IV функционального класса по NYHA или фракцию выброса менее 40%. Кроме того, у пациента не должно быть

признаков неконтролируемой ишемической болезни сердца или неконтролируемых нарушений ритма. Всем пациентам перед АТГСК должны быть рекомендованы мероприятия по снижению влияния модифицируемых факторов риска сердечно-сосудистых осложнений (курение, ожирение, гипергликемия, гиперлипидемия). Следует отметить, что данные рекомендации справедливы и для пациентов с поражением сердца AL-амилоидозом, для которых АТГСК является одним из ключевых методов лечения.

Оценка состояния дыхательной системы основана на оценке диффузионной способности легких по монооксиду углерода. Согласно большинству рекомендаций, выполнение АТГСК возможно у пациентов с DLCO≥50%. Данный порог определен по результатам когортных исследований, в которых сообщалось о более низкой выживаемости и более высоком риске развития дыхательной недостаточности у пациентов с нарушением диффузионной способности легких [208]. Примерно у 3 процентов пациентов, перенесших АТГСК (независимо от нозологии), возникают тяжелые легочные осложнения, требующие механической вентиляции легких; у пациентов с предшествующей легочной дисфункцией частота потребности в протезировании дыхательной функции выше [212].

Хроническая болезнь почек (ХБП) является противопоказанием для АТГСК при большинстве нозологий. Однако, ХБП не является ограничением к проведению АТГСК при множественной миеломе и амилоидозе. Следует отметить, что преимущества АТГСК в рандомизированных исследованиях продемонстрированы у пациентов с сывороточным креатинином менее 2 мг/дл (177 мкмоль/л). Поэтому к АТГСК у пациентов с почечной недостаточностью следует подходить с осторожностью. Для пациентов с сывороточным креатинином >2,0 мг/дл предлагается снизить дозу мелфалана, используемого в качестве режима кондиционирования, до 140 мг/м^2.

В пользу снижения дозы мелфалана свидетельствует ретроспективный обзор 81 пациентов с ММ и почечной недостаточностью (креатинин сыворотки >2 мг/дл), которым была выполнена АТГСК. Шестьдесят пациентов получили мелфалан в дозе 200 мг/м^2. После того, как у этих пациентов была выявлена избыточная

токсичность, последующие 21 пациент получили мелфалан в дозе 140 мг/м^2. У пациентов, получивших мелфалан в дозе 200 мг/м^2, значительно выше были показатели тяжелой легочной токсичности (57 против 17 процентов) и мукозитов (93 против 67 процентов). Смертность, связанная с лечением и ОВ существенно не различались между двумя группами пациентов [224].

В многочисленных исследованиях сообщается о целесообразности и безопасности аутологичной АТГСК у больных ММ с легкой или умеренной почечной недостаточностью, однако данные о пациентах, находящихся на диализе, ограничены. Считается, что проведение АТГСК возможно у пациентов с ММ и диализозависимой почечной недостаточностью, однако это связано с более высокой смертностью, связанной с трансплантацией, и большей токсичностью, чем у пациентов без почечной дисфункции. В ретроспективном исследовании Bernard et al. проанализирована токсичность и эффективность лечения 33 пациентов с ММ с диализ-зависимой почечной недостаточностью, которым была выполнена АТГСК. Наиболее распространенными негематологическими токсическими эффектами 3 степени были мукозит (49%), инфекции (15%) и кровотечения (6%). Также часто встречались нарушения сердечного ритма (24%). Фебрильная нейтропения развилась у 88% пациентов. Смертность, связанная с трансплантацией, была высокой (15%), а ведущей причиной смерти был септический шок. В посттрансплантационном периоде 50% пациентов достигли очень хорошего частичного ответа (ОХЧО), 46,2 – частичного (ЧО). Семь пациентов стали независимыми от гемодиализа [107].

Изменения функционального состояния гепатобилиарной системы могут быть вследствие ряда причин. К ним относятся гепатиты различной этиологии, злоупотребление алкоголем, стеатоз печени, перегрузка железом. Пациенты с изменениями в лабораторных показателях функционального состояния гепатобилиарной системы должны оцениваться на предмет этиологии данного состояния. Цирроз стадии В или С по Чайлд-Пью является противопоказанием к АТГСК из-за избыточной смертности, ассоциированной с развитием синдрома синусоидальной обструкции.

В предтрансплантационном периоде должна быть выполнена оценка инфекционного статуса. Необходимо провести оценку на наличие активной ВИЧ-инфекции, вирусных гепатитов, а также COVID-19. Серопозитивность ВИЧ или вирусными гепатитами не является противопоказанием к АТГСК, однако вносит коррективы по тактике ее проведения. В перитрансплантационном периоде пациентам необходимо проводить мониторинг реактивации вирусных гепатитов ввиду высокого риска наступления данного события на данном этапе лечения.

Кроме описанных соматических противопоказаний, важна оценка психического статуса пациента. Пациент, имеющий неконтролируемое психическое заболевание не может быть признан кандидатом для АТГСК. В эту группу больных также должны быть отнесены пациенты, зависимые от психоактивных веществ, в том числе алкогольных напитков. Злоупотребление алкоголем может влиять на результаты трансплантации. У 754 пациентов с неходжкинскими лимфомами, которым была проведена трансплантация в период с 2000 по 2010 год, наряду с возрастом >50 лет и индексом коморбидности HCT-CI ≥3, в качестве факторов риска рассматривалась история злоупотребления алкоголем [71]. У пациентов с нулевым фактором риска (21 процент пациентов), одним фактором риска (48 процентов), двумя факторами риска (27 процентов) и тремя факторами риска (4 процента) пятилетняя ОВ составила 68, 56, 43 и 42 процента соответственно; показатели 100-дневной летальности, не связанной с рецидивом составили 1, 3, 6 и 27 процентов соответственно; а пятилетняя смертность, не связанная с рецидивом - 6, 11, 20 и 30 процентов соответственно.

Вес пациента и индекс массы тела не являются противопоказаниями к АТГСК. В большинстве центров пациенты получают химиотерапию из расчета на фактический вес. В исследование Brunstein et al. было включено более 1900 пациентов-реципиентов АТГСК. В данной группе пациенты имели избыточную массу тела и ожирение. При анализе полученных данных авторы пришли к выводу, что редукция доз препаратов не влияет на уровень смертности [100]. В исследование Vodi et al. было включено 1087 пациентов, которым была выполнена АТГСК по поводу ММ с использованием аблативных доз мелфалана. Результаты

(т.е. ОВ, БПВ, летальность, ассоциированная с лечением) не коррелировали с ИМТ даже несмотря на то, что пациенты с ожирением получали сниженную дозу мелфалана [102].

На основании группы риска, а также с учетом выполнения АТГСК на каком-либо этапе терапии должна быть основана стратегия первой линии терапии.

1.1.2. Первая линия терапии пациентов-кандидатов для АТГСК

Исторически ММ являлась опухолью с крайне неудовлетворительными результатами терапии. Во многом это было обусловлено отсутствием таргетных препаратов. Революцию в терапии ММ сделало появление нового класса препаратов – ингибиторов протеасом, первым из которых был бортезомиб. Будучи модифицированной борной кислотой, бортезомиб является обратимым ингибитором как конститутивных (β5) протеасом, так и иммунопротеасом (LMP7). Исследования бортезомиба in vitro показали, что он приводит к внутриклеточному накоплению белков, вызывая остановку клеточного цикла на стадии G2/M с последующим апоптозом клетки по внутреннему пути [165], будучи значительно более токсичным для клеток множественной миеломы, чем для здоровых плазматических клеток. Суть терапевтического эффекта всех ингибиторов протеасом и бортезомиба, в частности, также обусловлена блокадой активации ядерного фактора каппа B (NF-kB). В нормальных клетках NF-kB существует в неактивной форме, так как связан с ингибирующим белком Lkb. Протеасомы в опухолевых ПК катализируют разрушение ингибирующего белка Lkb, что приводит к активации NF-kB. Далее NF-kB проникает в ядро клетки и участвует в механизмах блока апоптоза и пролиферации опухолевых клеток. Ингибируя активность протеасом, бортезомиб тормозит процессинг NF-kB и останавливает пролиферацию опухолевых клеток [52]. Бортезомиб также оказывает влияние на опухолевый неоангиогенез за счет снижения секреции вазоэндотелиального фактора роста (VEGF) [105]. Продемонстрировано влияние бортезомиба на опухолевое микроокружение и паракринные механизмы опухолевой пролиферации [244].

К настоящему времени эффективность бортезомиба в терапии ММ не вызывает сомнений. Препарат включен в большинство одобренных схем терапии первой линии ММ.

Одним из первых исследований, подтверждающим эффективность бортезомиба было исследование VISTA. В данном исследовании сравнивались две группы больных: первая получала терапию по схеме бортезомиб, мелфалан, преднизолон (VMP), а вторая – мелфалан, преднизолон (MP). Медиана времени до прогрессирования (первичная конечная точка исследования) составила 24 месяца в группе больных, получавших бортезомиб, по сравнению с 16,6 месяцами в контрольной группе ($p < 0,001$). 71% пациентов достигли как минимум частичного ответа в группе бортезомиба против 35% в группе MP ($p < 0,001$), а полный ответ наблюдался у 30% против 4%, соответственно ($p < 0,001$). Медиана продолжительности ответа в обеих группах составила 19,9 и 13,1 месяца, соответственно. Эти результаты подтвердили превосходство комбинации VMP над терапией MP у пациентов с впервые выявленной множественной миеломой (ВВММ), не являющихся кандидатами для выполнения АТГСК.

В Российских клинических рекомендациях в качестве первой линии терапии пациентов-кандидатов на АТГСК рекомендуется использование одного из следующих режимов химиотерапии (ПХТ):

- VCD (бортезомиб, циклофосфамид, дексаметазон);
- PAD (бортезомиб, доксорубицин [адриамицин], дексаметазон);
- VD (бортезомиб, дексаметазон).

Эффективность терапии в режиме VCD продемонстрирована в исследовании DSMM XI. Как минимум ЧО достигли 85,4% пациентов, при этом значимых различий в частоте ответа между пациентами с цитогенетическими аномалиями высокого риска или без них не выявлено (86,2% против 84,3%), медиана БПВ составила 35,3 мес., а медиана ОВ достигнута не была. Таким образом, VCD представляется эффективным индукционным режимом [203].

ПХТ в режиме PAD, включающая комбинацию ингибиторов протеасом, антрациклиновых антибиотиков и глюкокортикостероидов, также продемонстрировала свою эффективность в ряде исследований. Так, в исследование HOVON-95 было включено 825 пациентов с ВВММ. Первая рандомизированная группа получала ПХТ PAD, вторая – VAD (винкристин, доксорубицин, дексаметазон). Пациенты, получающие бортезомиб-содержащий режим ПХТ чаще достигали ОХЧО (62 против 36%). После медианы наблюдения в течение 41 мес. пациенты, получавшие PAD, имели более продолжительную медиану БПВ (35 против 28 мес.), а 5-летняя ОВ составила 61 против 55% соответственно [53].

Наиболее привлекательной терапией первой линии пациентов-кандидатов на АТГСК является комбинация бортезомиба, леналидомида и дексаметазона (VRD). Данный курс продемонстрировал удовлетворительную переносимость и высокую эффективность в проспективных исследованиях has demonstrated tolerability and efficacy in prospective phase 2 studies [154, 218].

Леналидомид относится к группе иммуномодулирующих препаратов. В 2010 году Ito et al. определили цереблон (CRBN) в качестве основной молекулярной мишени талидомида – первого доступного препарата из группы иммуномодуляторов. CRBN образует Е3 убиквитин-лигазный комплекс с поврежденным ДНК-связывающим белком 1 (DDB1), куллином-4А (CUL4A) и регулятором куллинов 1 (ROC1) [164]. Этот комплекс в присутствии леналидомида убиквитинирует ряд белков, таких как IKZF1, IKZF3 и CK1α к CRL4CRBN. После убиквитинирования IKZF1, IKZF3 и CK1α деградируют под действием протеасомы. Деградация IKZF1 и IKZF3 обеспечивает механизм действия леналидомида при множественной миеломе. IKZF1 и IKZF3 являются транскрипционными факторами, которые необходимы для дифференцировки В-клеток, а клетки множественной миеломы требуют постоянной экспрессии IKZF1 и IKZF3 для выживания. В частности, IKZF3 регулирует экспрессию интерферон-регулирующего фактора 4 (IRF4), транскрипционного фактора, который, как было

показано ранее, является важным геном при множественной миеломе [148]. IRF4 является главным регулятором аберрантной программы генов, специфичной для миеломы, которая включает в себя петлю положительной обратной связи с онкогеном MYC, а также многие другие гены, важные для выживания опухолевых ПК. IKZF3 также является транскрипционным репрессором гена интерлейкина 2 (IL2). Вызванная леналидомидом деградация IKZF3 связана с увеличением транскрипции и продукции IL2, что позволяет объяснить, по крайней мере, некоторые иммуномодулирующие эффекты леналидомида. На модели хронического лимфолейкоза было показано, что повышенная продукция IL-2 увеличивает пролиферацию естественных киллеров (NK), NK/T-клеток и CD4+ T-клеток [151]. Учитывая механизм действия леналидомида, интересен тот факт, что IMiDs и ингибиторы протеасомы являются синергистами при лечении множественной миеломы. In vito ингибиторы протеасом могут блокировать леналидомид-опосредованную деградацию IKZF1 и IKZF3. Однако при одновременном введении препаратов леналидомид-опосредованные эффекты происходят до начала протеасомной блокады *[217.]*. Аналогично, низкие дозы ингибитора протеасом вызывают гибель клеток миеломы, при этом сохраняется возможность протеасомной деградации субстратов леналидомида [214]

В исследовании 3 фазы SWOG S0777 525 пациентов случайно распределены на две группы. Первая получала комбинацию бортезомиба, леналидомида и дексаметазона (VRd), вторая – комбинацию леналидомида и дексаметазона (Rd). В группе пациентов, получивших триплет была выше частота прекращения лечения из-за токсичности. При медиане времени наблюдения 84 месяца были получены следующие результаты:

- В группе VRD была выше частота общего ответа (ОО) (82 против 72%) и полного ответа (ПО) (16 против 8%)
- В группе VRD была выше медиана БПВ (41 против 29 месяцев, отношение рисков [ОР] 0.74, 95% доверительный интервал [ДИ] 0.59-0.93)

- В группе VRD медиана ОВ не была достигнута, тогда как в группе Rd медиана ОВ составила 69 месяцев (ОР 0.71; 95% ДИ 0.54-0.93)

Преимущество VRd также наблюдалось у пациентов высокой группы риска: медиана БПВ была выше при использовании VRd (38 против 16 месяцев), хотя эти различия не были статистически значимыми из-за небольшого числа пациентов. В целом, результаты исследования SWOG S0777 поддерживают использование VRd в качестве первой линии терапии пациентов с ММ.

Дополнительные данные об использовании VRd получены в ходе исследования II фазы (исследование EVOLUTION), в котором 140 пациентов с ВВММ были рандомизированы на три группы: VRd, VCD и четырехкомпонентный режим, включающий бортезомиб, леналидомид, циклофосфамид и дексаметазон (VDCR) [218]. После четырех циклов терапии показатели ОО составили 73, 68 и 80 процентов у пациентов, получавших VRd, VCd и VDCR, соответственно. Показатели очень хорошего частичного ответа (VGPR) или лучше составили 32, 22 и 33 процента соответственно.

Внедрение моноклональных антител (МАТ), особенно даратумумаба, значительно улучшило результаты. Так, в исследовании III фазы CASSIOPEIA 4 цикла индукции с применением бортезомиба, талидомида и дексаметазона (VTD) сравнивались с 4 циклами комбинации VTD с даратумумабом (DaraVTD); затем пациенты получали одну АТГСК с последующей консолидацией и поддержкой [57]. БПВ через 18 месяцев в группе DaraVTD составила 93% против 85% в группе VTD ($p< 0,0001$). Комбинация даратумумаба и VRd (DaraVRd) демонстрирует лучшие результаты. В рандомизированном исследовании II фазы GRIFFIN 207 пациентов были рандомизированы на 2 группы – DaraVRd и VRd. БПВ на 24 месяца составила 95,8% для DaraVRd и 89,8% для VRd [91]

Замена бортезомиба на карфилзомиб в комбинации с леналидомидом и дексаметазоном приводит к более высокой частоте достижения МОБ-негативного статуса, особенно у пациентов с R-ISS III [106]. Однако в исследовании Kumar et

al. под эгидой ECOG (Endurance study) не было получено данных в пользу более высокой БПВ в группе KRd по сравнению с VRd, однако имела место более высокая токсичность. У 5% пациентов в группе KRd имело место развитие кардиальных нежелательных явлений. Кроме того, использование KRd в первой линии значительно увеличивает стоимость лечения [62, 64].

Несмотря на появление новых высокоэффективных лекарственных препаратов, АТГСК является важной частью терапии данного заболевания. Данный метод увеличивает ОВ и БПВ при сравнительно невысокой летальности, ассоциированной с лечением. Эффективность данного метода продемонстрирована в ряде исследований.

Анализ АТГСК у 1156 пациентов с ММ показал, что летальность, не связанная с рецидивом в течение одного года, составила 2% (95% ДИ 1-4%) [126]. Приблизительно 25 процентов пациентов в этом исследовании были живы через 15 лет после первой АТГСК.

В рандомизированных исследованиях, сравнивающих стратегию первой линии терапии ММ с включением АТГСК и без нее, продемонстрировано преимущество использования АТГСК. В группе АТГСК пациенты имели более высокую БПВ и ОВ [66]. АТГСК имеет преимущественно и над консолидирующей терапией (эффективность и целесообразность которой по-прежнему не доказаны). Так, в исследование Palumbo et al. [40] было включено 273 пациента с ВВММ. Всем пациентам проведено 4 курса терапии леналидомидом и дексаметазоном с последующим аферезом периферических гемопоэтических стволовых клеток. Далее пациенты были рандомизированы. Первая группа получала консолидирующую терапию мелфаланом, преднизолоном и леналидомидом. Второй группе выполнена высокодозная химиотерапия мелфаланом в дозе 200 мг/м^2 с последующей АТГСК. При медиане наблюдения в 51 месяц АТГСК привела к более длительной медиане БПВ (43 против 22 месяцев; ОР 0,44; 95% ДИ 0,32-0,61) и ОВ (82 против 65%; ОР 0,55; 95% ДИ 0,32-0,93).

Использование тандемной АТГСК (ТАТГСК) в качестве консолидации также было проверено в клинических исследованиях. В исследовании EMN02/HO95 пациенты, которым была выполнена ТАТГСК имели более длительную БПВ по сравнению с пациентами, которым была выполнена одна АТГСК: 3-летняя БПВ составила 53,5% в группе ТАТГСК против 44,9% в группе одной АТГСК. Важно отметить, что ТАТГСК значительно улучшила исход пациентов с цитогенетикой высокого риска (медиана БПВ: 46 и 26,7 месяцев для ТАТГСК и одной АТГСК, соответственно; ОР 0,59). В том же исследовании ОВ была значительно выше при проведении ТАТГСК по сравнению с одной АТГСК (3-летний показатель: 89% против 82%; ОР 0,52). [96]

Однако положительное влияние ТАТГСК не так однозначно. Так, в исследовании Bone Marrow Transplantation Clinical Trial Network не продемонстрировано положительного влияния ТАТГСК по сравнению с одной АТГСК. В Соединенных Штатах Америки вне клинических исследований ТАТГСК рекомендована только молодым пациентам с del17p [167].

В обзоре профессора Бессмельцева С.С. [8] также продемонстрированы противоречивые результаты тандемной АТГСК. Приводятся ссылки на исследование STAMINA и работу И.И. Костромы. Так, в исследовании STAMINA среди пациентов, получивших ТАТГСК 6-летние БПВ и ОВ составили 43,9% и 73,1%, в группе пациентов с одной АТГСК и 4 консолидирующими курсами VRD эти показатели составили – 39,7% и 74,9%, если же после АТГСК начиналась поддерживающая терапия 6-летние БПВ и ОВ составляли 40,9% и 76,4%. То есть, консолидирующая терапия и ТАТГСК не улучшили результаты лечения в сравнении с АТГСК в сочетании с поддерживающей терапией леналидомидом. Различия были обнаружены только при использовании ТАТГСК у пациентов высокой группы риска [8, 77, 156]

С результатами исследования StaMINA согласуется ретроспективный анализ, опубликованный И.И. Костромой и соавт. [12] в 2021 г. Была произведена оценка выживаемости общей и выживаемости без прогрессирования больных ММ

после одиночной и двойной АутоТГСК, которые выполнялись в период 2010-2019 гг. [12]. В анализ вошли данные 83 пациентов с ММ, которые получили АутоТГСК, в том числе одну (n=41) и двойную (n=42). Правда, данное исследование характеризовалось отсутствием рандомизации, недоступностью в большинстве случаев информации о хромосомных аберрациях, разнообразием схем и длительностью предшествующей аутоТГСК индукционной терапии. Согласно представленному анализу, несмотря на большее число больных с ≥ ОХЧО перед проведением повторной АутоТГСК, обнаружено отсутствие улучшения беспрогрессивной выживаемости, одинаковая частота ранних рецидивов/ прогрессирования и практически идентичная медиана времени до развития рецидива/прогрессирования среди больных, получивших АутоТГСК-1 или АутоТГСК-2 [8].

Использование аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток вне клинических исследований для пациентов с ММ не рекомендовано. Рациональность использования этого метода лимитирована популяцией молодых пациентов с цитогенетикой высокого или ультравысокого риска [167]

Также нет убедительных доказательств эффективности консолидирующей терапии после АТГСК. В исследовании Bone Marrow Transplantation Clinical Trial Network не выявлено преимущества использования дополнительных курсов VRD после АТГСК. [77]. Основной парадигмой является использование поддерживающей терапии после АТГСК, а не консолидация дополнительными курсами VRD.

Поддерживающая терапия леналидомидом после АТГСК имеет преимущества в БПВ и ОВ по сравнению с плацебо, о чем сообщалось в двух крупных рандомизированных исследованиях [149, 152]. Мета-анализ, включающий более 1200 пациентов с медианой наблюдения 79,5 месяцев, показал, что поддерживающая терапия леналидомидом увеличивает БПВ более чем на 2 года (52,8 против 23,5 месяцев) и ОВ на 2,5 года по сравнению с плацебо. В этом

исследовании не было выявлено преимуществ у пациентов с ISS-III или цитогенетикой высокого риска [149]. В исследовании Medical Research Council (MRC) myeloma-XI, было показано, что у пациентов высокого риска 3-летняя ОВ составила 75% в группе, получающей поддержку леналидомидом, по сравнению с 64% в группе наблюдения, а у пациентов ультравысокого риска - 63% против 43,5% соответственно [153]

Поддерживающая терапия бортезомибом рекомендована пациентам высокой группы риска. В исследовании Sonneveld et al. [53] продемонстрировано преимущество бортезомиба над талидомидом в группе пациентов высокого риска. Пациентам, которым невозможно продолжать терапию бортезомибом ввиду непереносимой токсичности, может быть рекомендован иксазомиб в качестве терапии поддержки [194].

1.1.3. Терапия пациентов, не являющихся кандидатами для АТГСК

В российских клинических рекомендациях по терапии ММ пациентам с впервые диагностированной ММ – не кандидатам на АТГСК − рекомендуется лечение по протоколу бортезомиб, мелфалан, преднизолон (VMP) или комбинацией бортезомиба и дексаметазона (Vd). Эффективность программы VMP продемонстрировано в пилотном исследовании VISTA, где сравнивались две группы больных: первая получала терапию по схеме бортезомиб, мелфалан, преднизолон (VMP), а вторая – мелфалан, преднизолон (MP). Медиана времени до прогрессирования (первичная конечная точка исследования) составила 24 месяца в группе больных, получавших бортезомиб, по сравнению с 16,6 месяцами в контрольной группе ($p < 0,001$). 71% пациентов достигли как минимум частичного ответа в группе бортезомиба против 35% в группе MP ($p < 0,001$), а полный ответ наблюдался у 30% против 4%, соответственно ($p < 0,001$).

Кроме терапии по протоколам VMP и Vd пациентам с ВВММ, не являющимся кандидатами для АТГСК в качестве альтернативной опции, а также при наличии противопоказаний к применению бортезомиба Российскими

клиническими рекомендациями предложено проведение терапии комбинациями с включением леналидомида (Rd, MPR). В рандомизированном исследовании FIRST [117] сравнивались результаты терапии пациентов с ММ, не являющихся кандидатами на АТГСК, в зависимости от различных индукционных режимов. Первая группа получала ПХТ мелфалан, преднизолон, талидомид (МРТ), вторая 18 циклов Rd и третья Rd постоянно до прогрессии. Было показано, что длительная непрерывная терапия по схеме Rd улучшает БПВ по сравнению с фиксированным числом курсов Rd и МРТ. Так, в группе пациентов, получавших терапию Rd непрерывно, медиана БПВ составила 26 мес, а показатель 4-летней БПВ – 33 %, в то время как при лечении Rd-18 эти показатели равнялись 21 месяц и 14% соответственно. При этом в группе пациентов, получавших Rd до прогрессии и достигших как минимум ОХЧО 4-летняя БПВ составила 53%.

Пациентам с ВВММ – не кандидатам для АТГСК − в качестве альтернативной опции Российскими клиническими рекомендациями предложено добавление даратумумаба к программе VMP. В исследовании Mateos et al. была изучена эффективность комбинации даратумумаба и ПХТ в режиме VMP (DaraVMP) по сравнению с комбинацией VMP. При медиане времени наблюдения 27,8 месяцев 30-месячная БПВ в группе DaraVMP составила 60 %. В группе VMP медиана БПВ составила 19,1 мес. (p <0,0001). ОО в группе DaraVMP составил 91 %, в группе VMP – 74 %, при этом полного ответа достигли 45 и 25% больных соответственно. В первой группе МОБ-негативного статуса достигли 27% пациентов (по сравнению с 7% в группе VMP). [89]

До 2019 года в Европе VMP и Rd были стандартами лечения пациентов с ВВММ, не являющихся кандидатами для АТГСК. Исследование III фазы, сравнивающее VRd и Rd у 525 пациентов с ВВММ (43% были моложе 65 лет), показало превосходство VRd в отношении БПВ (медиана БПВ: 41 против 29 месяцев; p=0,003) и ОВ (медиана ОВ не достигнута против 69 месяцев; p=0,0114] [55] На основании этих результатов ЕМА одобрила VRd в апреле 2019 года для использования у пациентов с ВВММ, не являющихся кандидатами для выполнения АТГСК. Замена бортезомиба на карфилзомиб в комбинации с леналидомидом и

дексаметазоном, по-видимому, не улучшает результаты. Исследование ENDURANCE, в котором сравнивались KRd и VRd у пациентов с ВВММ, которым не может быть выполнена АТГСК, не показало превосходства KRd в отношении БПВ [62].

В октябре 2019 года DaraVMP и DaraRd были одобрены EMA на основании результатов двух крупных исследований III фазы. В исследовании ALCYONE 706 пациентов с ВВММ, не являющихся кандидатами на АТГСК, были рандомизированы на две группы: VMP против DaraVMP с последующей поддержкой даратумумабом. При медиане наблюдения 40 месяцев медиана БПВ составила 19,3 против 36,4 месяцев для групп VMP и DaraVMP, соответственно, а 36-месячная ОВ составила 68 и 78% для этих двух групп [195]

В исследовании MAIA 737 пациентов с ВВММ, которым не могла быть выполнена АТГСК, были рандомизированы для получения DaraRd или Rd до прогрессирования заболевания. При медиане наблюдения 28 месяцев предполагаемая 30 месячная БПВ составила 70,6% в группе DaraRd и 55,6% в группе Rd (ОР 0,56; P < 0,001) [90]

Kumar et al. предлагают отказаться от использования мелфалана для лечения пожилых пациентов из-за риска формирования вторичного миелодиспластического синдрома и острого лейкоза, ассоциированных с предшествующей терапией [167]

Важно понимать, что одна треть пациентов старше 75 лет на момент постановки диагноза и не менее 30% являются немощными и ослабленными. Для таких пациентов проведение интенсивных режимов химиотерапии может сократить продолжительность жизни и ухудшить ее качество. Хотя достижение полного ответа очень важно и стало достижимой целью и у пожилых больных, токсичность может свести на нет преимущества, получаемые от достижения ПО.

У ослабленных пациентов, столкнувшихся с таким серьезным заболеванием, как ММ, выбор терапии должен быть сосредоточен не на качестве ответа, а на контроле симптомов, поддержании амбулаторного статуса, сохранении когнитивных функций и качества жизни. В этой группе больных в качестве цели

терапии должно рассматриваться достижение статуса, свободного от симптомов ММ. Лечение не должно вызывать чрезмерной токсичности, которая может привести к прерыванию лечения и снижению эффективности. Поэтому соблюдение баланса между контролем заболевания и токсичностью является основополагающим фактором [132].

Для принятия оптимального решения о стратегии терапии пожилых пациентов требуется учитывать ряд факторов — это паспортный возраст, а также соматический статус и оценка дневной активности. Субъективная оценка доктором является наиболее простой, но может варьироваться в зависимости от косвенных факторов, а также зависит от опыта. Следовательно, воспроизводимость этого метода низкая.

Для решения этой проблемы были разработаны стандартизированные баллы оценки эффективности, такие как Karnofsky Performance Status (KPS) или Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) Performance Scores, которые часто используются, в том числе в клинических исследованиях. Однако в ряде работ было показано, что только шкалы оценки соматического статуса не позволяют стратифицировать пациентов по группам риска, что подчеркивает необходимость разработки более точных прогностических шкал для принятия решений о лечении [35].

Как и для многих других видов онкологических заболеваний, для пациентов с ММ также были разработаны рекомендации по лечению в соответствии с уязвимостью пациента. Стратификация риска и стратегия лечения основаны на понятии frailty (уязвимость, хрупкость, дряхлость). Фрэйлти определяется тремя основными параметрами: коморбидностью, степенью активности и соматическим статусом.

Коморбидность определяется как сопутствующие патологические состояния (например, почечная недостаточность, сердечно-сосудистые заболевания, легочная патология, сахарный диабет, иные злокачественные заболевания), вносящие вклад в соматический статус пациента и увеличивающие риски нежелательных явлений (инфекций, токсичности терапии). Оценка степени выраженности коморбидности

проводится с использованием интегральных шкал коморбидности, например, с помощью индекса коморбидности Чарльсон [260].

Оценка дневной активность определяется на основании затруднений или зависимости от сторонней помощи в выполнении повседневных задач. Чаще всего дневная активность измеряется с помощью ADL-score (шкала оценки дневной активности) и IADL-score (инструментальная шкала оценки дневной активности) [257].

Для объективной оценки фрэйлти у очень пожилых пациентов Международная рабочая группа по миеломе (IMWG) ввела оценку хрупкости, полученную ретроспективно на основании трех многоцентровых исследований, включавших 869 пациентов с ММ, средний возраст которых составлял 74 года, из которых 46% были в возрасте 75 лет и более [121]. Эта оценка хрупкости IMWG основана на четырех различных параметрах: возраст, ADL, IADL и индекс коморбидности Чарльсон (ИКЧ). На основании этой оценки пациенты были разделены на три группы: здоровые (оценка = 0), промежуточные (оценка = 1) и ослабленные (оценка> 1). При медиане времени наблюдения в 18 месяцев была выявлена значительная корреляция между этими баллами и общей и беспрогрессивной выживаемостью. Показатели трехлетней ОВ в трех различных группах составили: 84% для здоровых, 76% для промежуточной группы (p = 0,042) и 57% для ослабленных пациентов (p <0,001). Показатели 3-летней БПВ составили 48%, 41% (p = 0,211) и 33% (p <0,001), соответственно. Риск негематологических нежелательных явлений 3 степени или выше был значительно повышен у ослабленных пациентов по сравнению с здоровыми (ОР = 1,57, p = 0,008). Кроме того, риск прекращения приема препарата был значительно повышен у слабых пациентов по сравнению с здоровыми (ОР 2,21, p <0,001).

Роль полной или комплексной гериатрической оценки уже доказана при солидных опухолях, но все еще изучается при ММ. Включение валидированной функциональной оценки может привести к более рациональному подходу к принятию решения о лечении пожилых пациентов с ММ, где интенсивность терапии может быть изменена в соответствии с баллом фрэйлти. Например,

стандартное дозирование химиопрепаратов настоятельно не рекомендуется у ослабленных пациентов. У пациентов со сниженной физической активностью и ослабленных пациентов рекомендуется снизить дозу антимиеломных препаратов или увеличить интервал между их приемами для препаратов с интервальной дозировкой, таких как бортезомиб. Так, в исследовании Kint и Delforge приведены рекомендации по дозировке противомиеломных препаратов в зависимости от оценки фрэйлти. Авторы разделяют пациентов на 3 группы: fit, intermediate-fit, unfit. Для каждой из групп приведены индивидуальные дозировки препаратов, что позволит индивидуализировать подход к терапии пожилых и ослабленных пациентов [83]

1.1.4. Рецидивная и рефрактерная множественная миелома

У всех пациентов с ММ в конечном итоге наступает рецидив. Фактически, ММ — это заболевание, характеризующееся множественными ремиссиями и рецидивами. При современной терапии первый рецидив ММ наступает через примерно через 3-4 года после первоначального диагноза. Каждая последующая ремиссия имеет меньшую продолжительность. Многие пациенты с ММ получают пять и более линий терапии последовательно в течение нескольких лет. Продолжительность каждой следующей ремиссии уменьшается с каждой линией терапии. На выбор лечения при каждом рецидиве влияет множество факторов. К ним относятся время возникновения рецидива, ответ на предшествующую терапию, агрессивность рецидива и соматический статус. Пациенты, которым может быть выполнена АТГСК, должны рассматриваться как кандидаты для трансплантации, если ранее АТГСК не выполнялась или если после предыдущей АТГСК был адекватный эффект. В статье Kumar et al. [167] в качестве такого ответа определена длительность ремиссии в 36 месяцев или более.

В качестве противорецидивной терапии рекомендовано использовать трехкомпонентные режимы. При каждом рецидиве следует рассмотреть

возможность применения схемы, содержащей не менее двух новых препаратов, к которым пациент не имеет рефрактерности.

При первом рецидиве у пациентов, не рефрактерных к леналидомиду, целесообразно рассмотреть трехкомпонентные режимы ПХТ с включением леналидомида, такие как DRd, KRd, иксазомиб, леналидомид, дексаметазон (IRd) и элотузумаб, леналидомид, дексаметазон. Каждая из этих схем показала превосходство над Rd в рандомизированных исследованиях.

У пациентов, рефрактерных к леналидомиду, варианты терапии при первом рецидиве состоят из нескольких комбинаций на основе помалидомида или бортезомиба. Комбинации на основе помалидомида включают даратумумаб, помалидомид, дексаметазон; карфилзомиб, помалидомид, дексаметазон (KPd); изатуксимаб, помалидомид, дексаметазон и элотузумаб, помалидомид, дексаметазон. Комбинации на основе бортезомиба включают даратумумаб, бортезомиб, дексаметазон (DVd), VCd и бортезомиб, помалидомид, дексаметазон. Также могут рассматриваться даратумумаб, карфилзомиб и дексаметазон. К сожалению, ни одна из этих схем не сравнивалась с другими в рандомизированных исследованиях. Следует отметить, что помалидомид обладает клинической активностью у пациентов, рефрактерных к леналидомиду, а карфилзомиб – у пациентов, рефрактерных к бортезомибу.

При каждом последующем рецидиве может быть рассмотрена любая из схем, которые были упомянуты для использования при первом рецидиве, с целью иметь по крайней мере два новых препарата, к которым у пациента нет рефрактерности, и желательно из разных классов препаратов. Важно отметить, что на этом этапе следует рассмотреть возможность применения схем, содержащих алкилирующие препараты. Для молодых пациентов высокого риска, имеющих подходящего донора, аллогенная трансплантация также является возможным вариантом.

Кроме того, пациенты с рецидивной и рефрактерной ММ должны быть мотивированы на участие в клинических исследованиях.

1.1.5. Новые препараты и методы лечения

Ряд лекарственных препаратов разрабатываются или уже внедряются в клиническую практику для терапии РРММ

Перспективными представляются комбинации с использованием перорального препарата селинексор. Селинексор является представителем селективных ингибиторов ядерного экспорта. Селинексор блокирует белок XPO1, участвующий в транспорте молекул между ядром и цитоплазмой. Считается, что при ММ имеет место гиперэкспрессия белка XPO1 с развитием повышенного экспорта антионкогенов из ядра опухолевой ПК. Комбинация селинексора, бортезомиба и дексаметазона (SVd) сравнивалась с бортезомибом плюс дексаметазон (Vd) в многоцентровом открытом исследовании фазы 3 (BOSTON) с участием 402 пациентов с РРММ (средний возраст 67 лет, 48% с цитогенетикой высокого риска, 76% с предшествующим воздействием ингибиторов протеасом). Терапия SVd привела к более высокому ОО (76 против 62 процентов) и более длительной БПВ (медиана 14 против 9,5 месяцев; ОР 0,70) [193]

Терапия венетоклаксом – ингибитором bcl-2 оказалась эффективной у пациентов с ММ с t(11;14). В раннем исследовании Bellini была показана эффективность венетоклакса у данной группы пациентов, однако продемонстрированы более низкие показатели ОВ в связи с высокой частотой инфекционных осложнений. Назначение профилактически препаратов с антипневмоцистной активностью должно редуцировать эти риски. В исследовании фазы 2 оценивались венетоклакс, карфилзомиб и дексаметазон у 49 пациентов с РРММ. ОО составил 80 процентов, а частота полного ответа ПО - 41 процент [202].

Пероральный ингибитор гистондеацетилазы (HDAC) одобрен в Европе в комбинации с бортезомибом и дексаметазоном для пациентов с ММ, получивших не менее двух предшествующих терапий. Одобрение этой комбинации было основано на результатах рандомизированного плацебо-контролируемого исследования фазы 3 PANORAMA 1, в котором панобиностат 20 мг назначался перорально один раз в два дня в течение трех приемов в неделю на 1-й и 2-й неделях

21-дневного цикла (в дни 1, 3, 5, 8, 10 и 12) в комбинации с бортезомибом и дексаметазоном. С учетом наличия все большего числа схем лечения, рецидивирующего ММ с большей активностью, чем панобиностат, этот препарат обычно резервируется для более поздних линий лечения [197].

Среди класса моноклональных антител наиболее перспективным представляется препарат белантамаба мафодотин. Данное моноклональное антитело является конъюгатом моноклонального антитела против BCMA с монометилауристатином E. В исследовании DREAMM-2 оценивались 2 дозы белантамаба мафодотина у 196 пациентов с PPMM. При медиане времени наблюдения 6 месяцев ОО составил 31% и 34% в группах 2,5 мг/кг и 3, мг/кг препарата. Медиана БПВ составила 2,9 и 4,9 месяцев соответственно. Развитие кератопатий – ведущий лимитирующий фактор использования этого препарата

Антиген BCMA используется в качестве таргета и для CAR-T клеточной терапии. Первые исследования показывают, что CAR-T терапия обладает активностью в отношении рецидивирующей или рефрактерной ММ, лечение связано со значительной токсичностью, а процесс производства сложен и дорог.

Idecabtagene vicleucel (ide-cel) — это BCMA-направленный CAR-T, для лечения PPMM. Он одобрен для пациентов после как минимум трех (Европа) или четырех (США) линий системной терапии, включая иммуномодулирующий препарат, ингибитор протеасомы и анти-CD38 моноклональное антитело. Информация о назначении ide-cel содержит предупреждения о синдроме высвобождения цитокинов (CRS) и синдроме нейротоксичности, связанной с иммунными эффекторными клетками.

CAR-T-клетки генерируются из собственных Т-лимфоцитов пациента, которые генетически модифицированы (трансфицированы) геном, кодирующим CAR, чтобы направить Т-клетки пациента против клеток ММ. Т-клетки генетически модифицируются ex vivo, обогащаются в производственном комплексе, а затем вливаются обратно пациенту в качестве терапии. Перед реинфузией пациенты получают подготовительный/кондиционирующий режим

химиотерапии с целью лимфодеплеции (комбинация циклофосфамида и флударабина).

В исследовании фазы 2 (KarMMa) оценивалась эффективность ide-cel у 128 пациентов с РРММ после как минимум трех предшествующих схем лечения, включавших ингибитор протеасомы, иммуномодулирующий препарат и анти-CD38 антитела. Показатели общего и полного ответа составили 73 и 33 процента, соответственно. Расчетная медиана БПВ и ОВ составила 8,8 и 19,4 месяца соответственно [136]

Анти-BCMA CAR-T препарат ciltacabtagene autoleucel (cilta-cel) также был оценен в исследовании фазы 2 (CARTITUDE-1) [67]. Препарат Cilta-cel был назначен 97 пациентам, имевшим в среднем шесть предшествующих терапий. Показатели общего и строгого полного ответа составили 97 и 65 процентов, соответственно. БПВ и ОВ через 12 месяцев составили 77 и 89 процентов, соответственно. Смерть наступила в результате нежелательных явлений (6 пациентов), прогрессирования заболевания (5 пациентов) и других причин (3 пациента).

Мета-анализ, включавший данные 950 пациентов, получавших CAR-T для лечения ММ, показал, что общая частота ответов составила 78% (95% ДИ 72-84%) [67]. Медиана БПВ варьировалась от 8 до 20 месяцев.

1.2. Сопутствующая патология у пациентов с множественной миеломой

Совершенствование медицинской и социальной помощи привели к феномену старения населения в развитых странах. При медиане возраста дебюта ММ 65 лет большая доля пациентов имеет одно или несколько сопутствующих заболеваний. Для всей сопутствующей патологии, имеющейся у пациента предложен термин «коморбидность». Впервые термин предложен A.R. Feinstein в 1970 г. Согласно Feinstein термин сопутствующая патология будет относиться к любой отдельной дополнительной клинической проблеме, которая существовала или будет

существовать в процессе терапии [243]. Данный термин был расширен H.C. Kraemer, M. van den Akker и А.Б. Смулевич. Было определено, что коморбидностью является сочетание у одного больного двух и/или более синдромов (транссиндромная коморбидность) или заболеваний (транснозологическая коморбидность), патогенетически взаимосвязанных между собой или совпадающих по времени (хронологическая коморбидность) [19].

Исследованию патологии отдельных органов и систем у пациентов с ММ посвящено большое количество публикаций. Так, в работах профессора Бессмельцева С.С проведен анализ структурной патологии миокарда [125] и патологии почек у пациентов с ММ [223].

Крупнейшее исследование, посвященное структуре сопутствующей патологии у пациентов с ММ в Российской Федерации выполнено Н.В. Скворцовой [7, 19]. Распространенность сопутствующей патологии у 164 пациентов с ММ в ее исследовании на момент постановки диагноза составила 80%. В структуре коморбидных состояний основное место занимали болезни желудочно-кишечного тракта (88,4 %), сердечно-сосудистой (78,6 %), мочевыделительной (44,5 %) и эндокринной (26,8 %) систем.

Самые крупные исследования, изучающие коморбидность у пациентов с ММ, выполнены в Швеции и Дании.

В крупнейшем популяционном исследовании Sverrisdóttir et al. было исследовано более 13000 пациентов с ММ. В общей сложности 7404 (54,2%) пациента имели одно или более сопутствующих заболеваний в момент дебюта ММ. Чаще всего встречались гипертоническая болезнь (20,4%), вторая опухоль (11,3%), нарушения сердечного ритма (11,3%) и хроническая ишемическая болезнь сердца (9,2%). Из всех пациентов 3355 (24,6%) имели только одно сопутствующее заболевание, 1922 (14,1%) - два сопутствующих заболевания, а 2126 (15,6%) - три или более сопутствующих заболеваний. Риск смерти был значительно повышен для пациентов с известными сопутствующими заболеваниями на момент диагностики ММ (ОР = 1,34, 95% ДИ: 1,29- 1,40). Наличие одного сопутствующего заболевания на момент постановки диагноза увеличивало риск смерти на 19% (Ор = 1,19, 95%

ДИ: 1,14-1,25), а наличие двух и трех и более коморбидных состояний увеличивало риск смерти в несколько раз (ОР = 1,38, 95% ДИ: 1,30-1,47 и ОР = 1,72, 95% ДИ: 1,62-1,83, соответственно). Наибольшее влияние на ОВ в исследовании оказали деменция, хроническая сердечная недостаточность, воспалительные заболевания кишечника, психологические расстройства, заболевания печени, легких, почек, периферических сосудов, язвенная болезнь, неврологические и цереброваскулярные заболевания, сахарный диабет, аритмии и вторые опухоли.

В шведском популяционном исследовании Mohammadi et al., включающем около 4500 пациентов с миеломой со средним возрастом 72 года, было подтверждено неблагоприятное прогностическое влияние ранее существовавших заболеваний почек и легких, сердечно-сосудистой и цереброваскулярной патологии [241].

Из 2190 пациентов, вошедших в датское популяционное исследование, сопутствующая патология была выявлена у 40,9% пациентов с ММ, что было выше популяционного контроля (ОР 1,4; ДИ 1,1-1,7). Распространенность коморбидности была выше у пациентов старше 65 лет по сравнению с более молодыми пациентами, например, три и более коморбидности у 226 (15,9%) пациентов >65 лет против 47 (6,1%) у пациентов моложе 65 лет (P <0,0001). Кроме того, коморбидность была выше у пациентов мужского пола (42,3%) по сравнению с пациентами женского пола (39,3%) (P = 0,04).

1.3. Коморбидность, методы ее оценки

В российских клинических рекомендациях по оценке коморбидности приводится определение данного понятия. Коморбидность – сочетание у одного больного двух или более хронических заболеваний, этиопатогенетически взаимосвязанных между собой или совпадающих по времени их появления вне зависимости от активности каждого из них. Существует множество синонимов понятия коморбидность (полиморбидность, мультиморбидность, полипатия, соболезненность, двойной диагноз, плюрипатология).

Выделяют внешние и внутренние причины полиморбидности. К внешним относят состояние экологии, воздействие лекарственных средств, образ жизни. К внутренним причинам – генетическую предрасположенность, сходный этиопатогенез, потенциирование одной болезни другой.

Влияние болезней друг на друга может быть трех видов. Синтропия («взаимное притяжение») – обусловлена общими этиопатогенетическими механизмами развития заболеваний. Дистропия – невозможность сочетания двух болезней. Нейтропия – случайное сочетание болезней. Наиболее часто выделяют три вида коморбидности – транссиндромальная, транснозологическая и трансхронологическая. Первые две формы описывают наличие у пациента двух и/или более заболеваний этиопатогенетически связанных между собой. Трансхронологическая коморбидность подразумевает временное совпадение или временную последовательность развития заболеваний.

В течение последних четырех десятилетий производятся попытки создания универсального метода количественной оценки коморбидности. Такие методы называются индексами коморбидности. Одним из первых был разработан индекс коморбидности Чарльсон (ИКЧ), оценивающий отдаленный прогноз у полиморбидных больных. Данный индекс представляет собой балльную систему оценки (от 0 до 40), в которой определенному заболеванию присуждается фиксированное число баллов. Кроме того, при расчете данного индекса за каждое десятилетие, прожитое после 40 лет, добавляется один балл. Данный индекс очень часто используется в клинической практике и входит в критерии включения пациентов в некоторые клинические исследования.

В настоящее время разработано несколько десятков индексов коморбидности (ИК). Наиболее популярные – индекс Kaplan-Feinstein, индекс сопутствующих болезней (ICED), гериатрический индекс коморбидности (GIC), индекс TIBI (Total illness burden index), шкала хронических заболеваний CDS (Chronic Disease Score), система ACG (Adjusted Clinical groups), система CIRS (Cumulative Illness Rating Scale) и другие [16]

Все ИК можно разделить по методам их подсчета

- Фиксированное количество баллов в зависимости от наличия/отсутствия определенной патологии (ИКЧ, Liu Index, Сатариано)
- Количество баллов изменяется в зависимости от степени тяжести сопутствующей патологии (CIRS, Kaplan-Feinstein)
- Оценка коморбидности на основе 3-4 шкал с разными категориями: Cornoni-Huntley Index и Hurwitz Index
- Калькуляция числа сочетанных патологий, например, DUSOI
- Субъективная оценка сопутствующей патологии (TIBI, например)

[17].

Наиболее часто употребимый ИКЧ имеет свои недостатки. Так, например, не существует доказанного порогового значения ИКЧ, которое разделяет пациентов на группы низкого или высокого риска. Недостатком данного индекса также является отсутствие учета степени тяжести заболевания. С другой стороны, прогноз ряда заболеваний, таких как ВИЧ (ВИЧ имеет наибольшее количество баллов в ИКЧ) изменился с восьмидесятых годов.

Использование индексов коморбидности со взвешенной шкалой является альтернативой ИК с невзвешенными шкалами. Чаще всего в литературе встречаются исследования ИК CIRS, разработанного в 1968 г. B. S. Linn, который позволяет оценить не только количество, но и тяжесть хронических заболеваний. В 1991 г. M. D. Miller опубликовал модифицированную шкалу CIRS для пожилых пациентов – CIRS-G (Cumulative Illness Rating Scale for Geriatrics). В шкале оценивается состояние каждой из систем органов, при этом «0» соответствует отсутствию заболеваний выбранной системы, «1» – легким отклонениям от нормы или перенесенным в прошлом заболеваниям, «2» – болезни, нуждающейся в назначении медикаментозной терапии, «3» – заболеванию, ставшему причиной инвалидности, а «4» – тяжелой органной недостаточности, требующей проведения неотложной терапии. Сумма баллов может варьировать от 0 до 56. Пациенты высокого риска (имеющие 6 и более баллов согласно данным литературы), не являются кандидатами для интенсивной терапии.

Основным недостатком индекса CIRS-G является его относительная сложность и избыточность. Недостаточная валидация порогового значения балла, разделяющего пациентов на прогностические группы, приводят к тому, что она редко используется вне клинических исследований.

Индекс Каплана-Файнштейна (ИКФ) также группирует сопутствующие заболевания в 12 категорий, каждая из которых имеет степень тяжести от 0 до 3 баллов. Первично ИКФ разрабатывался на модели мужчин с сахарным диабетом второго типа. Однако впоследствии данный индекс изучался в группах онкологических больных и продемонстрировал удовлетворительные результаты по прогнозированию результатов лечения [77]. Недостатком этого способа оценки коморбидности является обобщенность нозологий и отсутствие в шкале большого количества заболеваний, что уменьшает объективность и результативность этого метода.

Наряду с разработкой общих индексов коморбидности, существуют и специализированные ИК. К одним из таких индексов относится индекс коморбидности, специфичный для трансплантации гемопоэтических стволовых клеток. В исследовании M. Pasquini et al ретроспективно оценены результаты АТГСК у 11,5 тысяч пациентов. HCT-CI выявил сопутствующие заболевания у 49 % пациентов (заболевания бронхолегочной системы – у 21 %, психиатрические диагнозы – у 11 %, инсулинозависимый сахарный диабет – у 8 % пациентов). Исходя из наличия и тяжести сопутствующих заболеваний, общий балл HCT-CI варьировал в данном исследовании от 0 до 15. Пациенты были разделены на группы риска согласно суммарных баллов: 0 (n = 5,851), 1–2 (n = 3,089) и ≥ 3 (n = 2645), которые коррелировали со смертностью, связанной с лечением и ОВ. Кумулятивная частота 3-летней летальности, связанной с лечением, у пациентов с показателями HCT-CI 0, 1–2 и ≥ 3 балла составила 5 %, 6 % и 9 % соответственно ($p < 0,001$), а 3-летняя ОВ – 79 %, 73 % и 70 % для пациентов с показателями HCT-CI 0, 1–2 и ≥ 3 баллов соответственно ($p < 0,001$), что указывает на высокую предсказательную способность данного ИК [74].

Также широкое распространение получили исследования и разработка ИК, специфичных для ММ

1.4. Индексы коморбидности, специфичные для множественной миеломы

Применимые в клинике системы стадирования и стратификации риска основаны исключительно на болезнь-связанных факторов. Все эти шкалы (Durie-Salmon, ISS, R-ISS, mSMART и другие) ставят своей задачей определить прогноз пациента на основании характеристик и биологии самой ММ. Однако особенность пациентов с ММ, а именно частая встречаемость сопутствующей патологии, высокий средний возраст, диктуют необходимость разработки комплексных шкал оценки состояния здоровья пациента.

Одной из первых публикаций, посвященной разработке ИК, специфичного для ММ, была статья Kleber et al. На основании проведенного однофакторного анализа выделено три неблагоприятных фактора: соматический статус по Карнофскому ниже 70%, наличие хронической болезни почек и хронической бронхолегочной патологии. В результате проведенного многофакторного анализа была разработана прогностическая шкала, названная индексом коморбидности Фрайбург (ИКФ). В ИКФ каждому фактору присуждается по одному баллу (максимум 3 балла). Медиана ОВ у пациентов с 0, 1 и 2-3 баллами составила 118, 53 и 25 месяцев соответственно ($p<0,01$) [72].

Исследовательской группой Мартины Клебер проведена валидация ИКФ на 466 пациентах. В данной работе ИКФ также называют индексом коморбидности, специфичным для ММ (MCI). Валидация MCI подтвердила различия в выживаемости в зависимости от количества набранных баллов: у пациентов с 0 баллов медиана ОВ не была достигнута, у пациентов с 1 и 2-3 баллами медиана ОВ составила 86 и 39 месяцев соответственно. Поскольку у пациентов с MCI 0 ОВ была значительно лучше, чем у пациентов с MCI 1 или 2-3, последние два были объединены в одну группу. Пациенты с MCI 0 были классифицированы как пациенты "низкого риска", а пациентов с MCI 1-3 - как пациенты "высокого риска".

Расчетная 5-летняя выживаемость составила 85%, 74% и 42% у пациентов с 0, 1 и 2-3 баллами соответственно [261].

Следующей вехой стала разработка пересмотренного индекса коморбидности при ММ. Принципиальным отличием данного индекса является включение в оценку болезнь связанных факторов, таких как цитогенетические аберрации. В исследовании Edelhard et al. Проведена комплексная оценка коморбидности у 801 пациента с ММ на основании сопутствующей патологии. На основании многофакторного анализа выявлено, что патология почек, легких, снижение KPS, фрэйлти, цитогенетика высокого риска и возраст являются наиболее значимыми факторами неблагоприятного прогноза. Они были объединены во взвешенный пересмотренный индекс коморбидности миеломы с максимальным количеством баллов 9. Все пациенты были разделены на три группы в зависимости от количества набранных баллов. что позволило выделить fit (R-MCI ≤3 [n=247, 30,8%]), intermediate-fit (R-MCI 4-6 [n=446, 55. 7%]) и unfit пациентов (R-MCI >6 [n=108, 13,5%]). Медиана ОВ в этих группах составила 10,1, 4,4 и 1,2 года соответственно. Медиана БПВ в этих группах составила 4,1, 1,9 и 0,9 года, соответственно.

К сожалению, R-MCI не является универсальной шкалой. В исследовании Isaac et al. сравнивались 3 наиболее часто используемые шкалы оценки коморбидности, специфичные для ММ: R-MCI, IMWG-фрэйлти индекс и Каролина Фрэйлти индекс. Все три индекса с разными подходами к определению ослабленности пациента продемонстрировали различные результаты, пациенты определялись в разные группы при расчете различных индексов [24].

Scheubeck et al. провели проспективный анализ 266 пациентов с ММ. Он включал 5 индексов коморбидности и 12 общепринятых гериатрических функциональных тестов. Чтобы оценить изменения в ходе лечения, авторы повторно оценили эти 17 показателей через 6 месяцев. На основе универиантного и многофакторного регрессионного анализа Кокса авторы определили 4 из 17 оцениваемых показателей и функциональных тестов как наиболее значимые: пересмотренный индекс коморбидности миеломы (R-MCI), активность

повседневной жизни (ADL), мини-экспертиза психического состояния (MMSE) и SF-12 PCS. Были продемонстрированы точные групповые различия для fit, intermediate-fit и unfit пациентов. 3-летняя ОВ составила 90%, 74% и 43% при оценке R-MCI, соответственно (p = 0, 0006); 80% и 66% по показателю ADL для пациентов с хорошей физической формой и немощных пациентов, соответственно (p = 0,0159); 78% и 48% по показателю MMSE для пациентов с хорошей физической формой и немощных пациентов, соответственно (p = 0,0001); и 86% и 66% по SF-12 PCS для пациентов с хорошей физической формой и немощных пациентов, соответственно (p = .0091). При последующем анализе 16 из 17 тестов FA улучшились, преимущественно у более молодых пациентов (<70 лет) и у пациентов, ответивших на лечение (частичная ремиссия или лучше). Авторы приходят к выводу, что R-MCI, ADL, MMSE и SF-12 PCS позволяют наиболее точно оценить прогноз и группу риска неблагоприятного прогноза при ММ.

Итогом создания любой прогностической шкалы должны быть практические рекомендации для разработки персонифицированной терапии ММ

1.5. Персонифицированная терапия множественной миеломы

Работы по персонализированной терапии ведутся в двух направлениях. С одной стороны, индивидуализация терапии основана на характеристиках самой опухоли, выявлении цитогенетических аберраций для использования таргетных препаратов. С другой стороны, стратегии лечения адаптируются в зависимости от возраста, немощности пациента и его соматического статуса с учетом нежелательных явлений предлагаемой терапии.

Неудовлетворительные результаты терапии пациентов высокого риска диктуют необходимость разработки принципиально иного подхода для этой группы больных.

Большой обзор литературы проведен в статье Аксеновой А.Ю. и соавт. Приводятся рекомендации по индивидуализации терапии в зависимости от

наличия таких генетических аберраций как перестройки генов IGH и MYC, а также при количественных нарушениях хромосом (трисомии, делеции и тд) [18].

Анализ подгрупп в ранее проведенных клинических исследованиях позволил предложить несколько подходов для пациентов с высоким риском. Так, использование ингибиторов протеасом продемонстрировало преимущество у пациентов с ММ с t(4;14) +/- del(17p) [51]. Исследования подтверждают преимущество и других ингибиторов протеасом (иксазомиба и карфилзомиба) в терапии пациентов высокой группы риска [62-64]. Получены данные о преимуществах тандемной трансплантации у данной группы пациентов [176].

Ряд исследований предлагают раннюю интенсификацию терапии больных ММ высокой группы риска: предлагается использование up-front аллогенной трансплантации и Т-клеток с химерным антигенным рецептором.

Пациенты высокой группы риска должны быть мотивированы на участие в клинических исследованиях. Ряд принципиально иных препаратов разрабатывается в настоящее время. К ним относятся CAR-NK-клетки, биспецифические антитела и конъюгаты антител с лекарственными препаратами.

Разрабатываются методы таргетного воздействия на опухолевые ПК.

Так, венетоклакс показал свою эффективность для терапии пациентов с ММ с t(11;14). В предыдущих исследованиях венетоклакса была выявлена высокая летальность, ассоциированная с высокой частотой пневмоцистной пневмонии. Однако профилактическая терапия ко-тримоксазолом должна сократить избыточную смертность при использовании венетоклакс-содержащих режимов химиотерапии.

Исследования секвенирования выявили мутации в RAS примерно у 50% пациентов с ММ (25% NRAS, 25% KRAS и 4% BRAF). К потенциально эффективным препаратам, ингибирующим данный путь относятся ингибиторы BRAF (например, вемурафениб и дабрафениб) и ингибиторы MEK (например, траметиниб и кобиметиниб).

Были выявлены и другие потенциальные мишени, на которые возможно воздействовать. Для мутаций IDH1/IDH2 существуют ингибиторы IDH, для

мутаций ATM/ATR - ингибиторы PARP46, для мутации FGFR3 - ингибиторы FGFR3.

Существуют работы, демонстрирующие потенциальную эффективность ингибиторов иммунных контрольных точек у пациентов с ММ с t(14;16) [249]

Кроме болезнь-связанных факторов, индивидуализация терапии и персонифицированная медицина должны ориентироваться на пациент-связанные факторы риска, такие как возраст, соматический статус и хрупкость

Возраст пациента ограничивает применение некоторых методов, таких как высокодозная терапия с АТГСК. Кроме того, у пожилых пациентов чаще развиваются нежелательные явления от проводимого лечения.

Существующие подходы включают стратификацию пациентов на fit, intermediate-fit, unfit. Стратификация групп риск основана на возрасте, соматическом статусе, оценке дневной активности, инструментальной оценке дневной активности и расчете индекса коморбидности Чарльсон. До сих пор подход к индивидуализации терапии заключался в изменении доз лекарств в зависимости от показателей ослабленности, но есть два нерешенных вопроса: возможна ли разработка многокомпонентной терапии, которую можно проводить у ослабленных пациентов без редукции доз, и, учитывая количество новейших препаратов и классов препаратов, существуют ли некоторые из них, обладающие благоприятным профилем безопасности для пожилых пациентов? Следует отметить, что важным аспектом терапии пожилых и ослабленных пациентов является необходимость сокращения количества госпитализаций и предпочтения пероральных форм терапии над парентеральными.

Сопутствующая патология также может ограничивать проведение некоторых вариантов терапии. В частности, кортикостероиды, являющиеся обычным компонентом современных схем лечения миеломы, могут оказывать пагубное влияние на контроль диабета, а также гипертонической болезни, в дополнение к обычным побочным эффектам, которые могут усиливаться у пожилых пациентов. Ускорение потери костной массы у пожилых пациентов с уже имеющимся остеопорозом может значительно повысить риск переломов. Важно рассмотреть

возможность начала лечения пожилых пациентов с более низких доз с тщательным мониторингом и быстрым снижением дозы по мере необходимости. Бортезомиб может привести к значительной периферической нейропатии и может ухудшить предсуществующую нейропатию, связанную с диабетом. Кардиотоксичность может наблюдаться как при использовании старых препаратов, таких как доксорубицин, так и более новых, таких как карфилзомиб, и может усугубить уже существующую сердечную недостаточность, поэтому очень важна тщательная оценка перед началом терапии и мониторинг во время лечения.

Таким образом, на сегодняшний день имеются данные, демонстрирующие необходимость изучения сопутствующей патологии у пациентов с множественной миеломой. Разработка прогностических моделей, совершенствование стратификации риска являются одним из трендов в изучении множественной миеломы. В то же время, отсутствие универсальной шкалы, отсутствие шкал изучения коморбидности на территории Российской Федерации, диктуют необходимость углубленной разработки данной проблемы с целью оптимизации стратификации риска больных и персонификации терапии, что и послужило основанием для проведения настоящего диссертационного исследования.

Глава 2. Материалы и методы исследования

2.1. Дизайн исследования

В настоящее исследование включено 240 пациентов с впервые выявленной множественной миеломой, установленной на основании актуальных критериев IMWG:

- наличие более 10% клональных ПК в костном мозге или гистологически верифицированная экстрамедуллярная плазмоцитома;
- один или более признаков поражения органов или тканей, связанных с плазмоклеточной пролиферацией;
  - гиперкальциемия уровень кальция сыворотки> 11 мг/дл (2,75 ммоль/л) или выше верхней границы нормы на 0.25 ммоль/л (1 мг/дл);
  - почечная недостаточность: клиренс креатинина ниже 40 мл/мин или уровень креатинина сыворотки выше 177 мкмоль/л;
  - анемия (гемоглобин <100 г/л или на 20 г/л ниже нормального уровня гемоглобина);
  - поражение костей: один или несколько остеолитических очагов по данным рентгенологического исследования, компьютерной томографии или ПЭТ/КТ. В случае, если количество плазматических клеток в миелограмме ниже 10% для постановки диагноза требуется более одного остеолитического очага [10, 144].
- Наличие одного из так называемых критериев злокачественности
  - более 60 % плазматических клеток в костном мозге;
  - соотношение вовлеченных/невовлеченных свободных легких цепей (СЛЦ) сыворотки более 100;
  - более 1 фокального очага поражения костей скелета по данным магнитно-резонансной томографии (МРТ), размером не менее 5 мм каждый.

Набор больных осуществлялся в ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова и НМИЦ им В.А. Алмазова в период с 2011 по 2019 год.

Стадия заболевания определялась по Durie и Salmon, а также по системе ISS при наличии достаточного количества данных в медицинской документации. Стадия по Durie-Salmon и ISS (International Staging System for multiple myeloma). Стадирование по Durie-Salmon представлено в таблице 1.

Таблица 1 - Стадирование множественной миеломы по Durie-Salmon.

Стадии	Признаки
I	Совокупность следующих признаков:
	1. Гемоглобин > 100 г/л
	2. Нормальный уровень кальция сыворотки
	3. Рентгенологически - нормальная структура костей или одиночный очаг поражения
	4. Низкий уровень М-протеина:
	a. IgG < 50 г/л
	b. IgA < 30 г/л
	5. Белок Бенс-Джонса < 4 г/сутки

Продолжение таблицы 1

Стадии	Признаки
II	Показатели, не соответствующие ни I, ни III стадиям
III	Один или более из следующих признаков:
	- Гемоглобин < 85 г/л
	- Уровень кальция сыворотки превышает нормальные значения
	- Множественные поражения костей (> 3 литических очагов)
	- Высокий уровень М-протеина:
	- IgG > 70 г/л
	- IgA > 50 г/л
	- Белок Бенс-Джонса > 12 г/сутки

Дополнительным признаком, определяющим подстадию, является состояние функции почек:

- А - нормальная (креатинин сыворотки менее 177 мкмоль/л или 2 г/дл).

- В - сниженная (креатинин сыворотки равен или более 177 мкмоль/л или 2 г/дл).

Система стадирования ISS основана на определении сывороточного бета2 микроглобулина и альбумина. I стадия по ISS характеризуется уровнем β2-микроглобулина сыворотки <3,5 мг/л и уровнем альбумина ≥ 3,5 мг/л, II стадия – β2-микроглобулин сыворотки < 3,5 мг/л и альбумина < 3,5 мг/л или β2-микроглобулин сыворотки 3,5–5,5 мг/л, III стадия – β2-микроглобулин сыворотки > 5,5 мг/л.

Подстадии А и В диагностировали на основе состояния функции почек, при уровне креатинина менее 177 мкмоль/л выставлялась подстадия А, при уровне более 177 мкмоль/л – подстадия В.

Всем пациентам проведено обследование на предмет выявления экстрамедуллярных проявлений заболевания.

Дизайн исследования представлен на рисунке 1

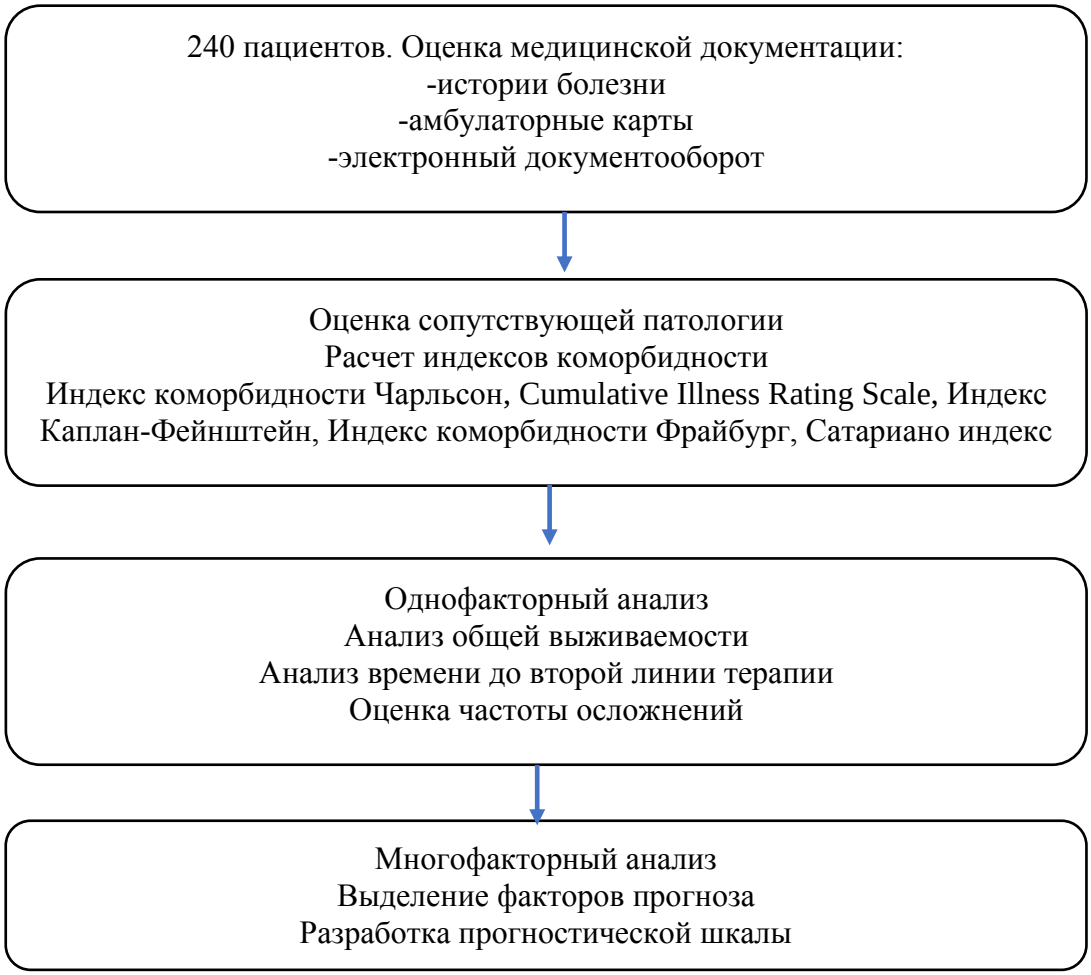


Рисунок 1 - Дизайн исследования

Соматический статус пациента оценивался по шкале Karnofsky (таблица 2). Данный способ представился как более предпочтительный, чем ECOG ввиду использования большего количества вариант при его расчете.

Таблица 2 - Оценка соматического статуса по Karnofsky

Нормальная физическая активность, больной не нуждается в специальном уходе	• 100% Состояние нормальное, нет жалоб и симптомов заболевания • 90% Нормальная активность сохранена, но имеются незначительные симптомы заболевания • 80% Нормальная активность возможна при дополнительных усилиях, при умеренно выраженных симптомах заболевания
Ограничение нормальной активности при сохранении полной независимости больного	• 70% Больной обслуживает себя самостоятельно, но не способен к нормальной деятельности или работе • 60% Больной иногда нуждается в помощи, но в основном обслуживает себя сам • 50% Больному часто требуется помощь и медицинское обслуживание

Продолжение таблицы 2

Больной не может обслуживать себя самостоятельно, необходим уход или госпитализация	• 40% Большую часть времени больной проводит в постели, необходим специальный уход и посторонняя помощь • 30% Больной прикован к постели, показана госпитализация, хотя терминальное состояние не обязательно • 20% Сильные проявления болезни, необходима госпитализация и поддерживающая терапия • 10% Умирающий больной, быстрое прогрессирование заболевания
	• 0% Смерть

Критерии включения в исследование:

1. Пациенты с установленным на основании актуальных критериев IMWG диагнозом множественная миелома
2. Наличие документированной истории болезни в дебюте заболевания, наличие обследований по ходу лечения пациента
3. Возраст старше 18 лет

Критериями исключения из исследования являлись:

1. Возраст пациента моложе 18 лет
2. Наличие сопутствующего AL-амилоидоза
3. Терминальное состояние пациента на момент постановки диагноза множественная миелома
4. Наличие POEMS-синдрома
5. Наличие плазмоклеточного лейкоза

6. Отсутствие первичной документации, позволяющей отследить историю болезни пациента

7. Выполнение аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток на одном из этапов лечения.

Ответ на проведенную терапию оценивался на основании критериев IMWG (таблица 3). Был произведен расчет ответа для каждого пациента, даже несмотря на наличие оценки ответа в медицинской документации

Таблица 3 - Оценка ответа на терапию множественной миеломы (IMWG criteria)

Ответ	Критерии оценки
Строгий полный ответ (сПО)	Соответствие критериям полного ответа в сочетании с достижением нормального соотношения свободных легких цепей. Кроме того, по результатам проточной цитометрии или иммуногистохимического исследования костного мозга не должны выявляться клональные плазматические клетки.
Полный ответ (ПО)	Отсутствие парапротеина по данным иммунофиксации сыворотки и мочи, отсутствие мягкотканных плазмоцитом, а также менее 5% плазматических клеток в костном мозге.
Очень хороший частичный ответ (ОХЧО)	М-протеин определяется в сыворотке и моче только по данным иммунофиксации, не определяется при электрофорезе или снижение М-протеина сыворотки более чем на 90% в сочетании со снижением М-градиента в суточной моче менее 100 мг/24 часа

Продолжение таблицы 3

Ответ	Критерии оценки
Частичный ответ (ЧО)	Снижение концентрации парапротеина сыворотки более чем на 50% и снижение М-градиента в суточной моче более чем на 90% или до уровня менее 200 мг/24 часа. Если измерить парапротеин в сыворотке и моче невозможно, то критерием достижения частичного ответа будет являться снижение разницы между вовлеченными и невовлеченными свободными легкими цепями более чем на 50%. В случае отсутствия измеряемой болезни в качестве критерия частичного ответа будет являться снижение количества плазматических клеток в костном мозге более чем на 50%. В дополнение к описанным критериям требуется редукция имеющихся мягкотканных плазмоцитом более чем на 50%.
Стабилизация заболевания (СЗ)	Отсутствие критериев полного ответа, строгого полного ответа, очень хорошего частичного ответа, частичного ответа, минимального ответа и прогрессии заболевания
Прогрессия заболевания (ПЗ)	Увеличение на 25% и более от минимального значения из следующих: -М-градиент сыворотки (абсолютное увеличение должно быть более 5 г/л) -М-градиент мочи (абсолютное увеличение должно быть более 200 мг/24 часа) -количество плазматических клеток в костном мозге (абсолютный прирост должен быть более 10%)

	Развитие новых остеолитических очагов или мягкотканных плазмоцитом Развитие гиперкальцемии (корригированный кальций сыворотки >11,5 мг/дл или 2,65 ммоль/л)

В исследовании не оценивался минимальный ответ согласно рекомендациям IMWG. Все случаи минимального ответа отнесены в группу стабилизации заболевания. Данный выбор продиктован рекомендациями по использованию минимального ответа лишь в исследовательских целях.

2.2. Характеристика пациентов

В исследование было включено 240 пациентов с ВВММ. Все пациенты соответствовали заявленным критериям включения. Среди пациентов не было случаев наличия критериев исключения. Характеристика пациентов представлена в таблице 4.

Таблица 4 - Характеристика пациентов, включенных в исследование

Всего пациентов n=240						
Характеристика	До 40 лет n=7 (2,9%)	40-49 лет n=22 (8,8%)	50-59 лет n=69 (28,8%)	60-69 лет n=91 (37,5%)	70-79 лет n=44 (19,2%)	Старше 80 лет n=7 (2,9%)
Мужчины	4 (57,1%)	11 (50%)	36 (52,2%)	25 (27,5%)	17 (38,6%)	5 (71,4%)
Женщины	3 (42,9%)	11 (50%)	33 (47,8%)	66 (72,5%)	27 (61,4%)	2 (28,6%)
Durie-Salmon						
IA	0 (0%)	1 (4,5%)	1 (16,7%)	2 (2,2%)	4 (9,1%)	0 (0%)
IIA	3 (42,9%)	4 (18,2%)	13 (18,8%)	22 (24,2%)	12 (27,3%)	0 (0%)
IIB	0 (0%)	1 (4,5%)	2 (2,9%)	1 (1,1%)	0 (0%)	0 (0%)
IIIA	3 (42,9%)	14 (63,6%)	43 (62,3%)	53 (58,2%)	19 (43,2%)	7 (100%)
IIIB	1 (14,3%)	2 (9,1%)	10 (14,5%)	13 (14,3%)	9 (20,5%)	0 (0%)
ISS						
I	1 (14,3%)	2 (9,1%)	17 (24,6%)	12 (13,2%)	5 (11,4%)	0 (0%)
II	2 (28,6%)	8 (36,4%)	16 (23,2%)	27(29,7%)	11 (25%)	2 (28,6%)
III	3 (42,9%)	7 (31,8%)	22 (31,9%)	36 (39,6%)	20 (45,5%)	4 (57,1%)
Не определен	1 (14,3%)	5 (22,7%)	14 (20,3%)	16 (17,6%)	8 (18,2%)	1 (14,3%)

Продолжение таблицы 4.

Характеристика	До 40 лет n=7 (2,9%)	40-49 лет n=22 (8,8%)	50-59 лет n=69 (28,8%)	60-69 лет n=91 (37,5%)	70-79 лет n=44 (19,2%)	Старше 80 лет n=7 (2,9%)
Тип секреции						
A kappa	0 (0%)	1 (4,5%)	5 (7,2%)	16 (17,6%)	1 (2,3%)	0 (0%)
A lambda	0 (0%)	2 (9,1%)	9 (13,0%)	6 (7,0%)	2 (4,5%)	0 (0%)
G kappa	2 (28,6%)	10 (45,5%)	29 (42,0%)	35 (38,5%)	20 (45,5%)	4 (57,1%)
G lambda	1 (14,3%)	5 (22,7%)	10 (14,5%)	15 (16,5%)	7 (15,9%)	1 (14,3%)
Bence-Jones Kappa	1 (14,3%)	2 (9,1%)	8 (11,6%)	10 (11,0%)	2 (4,5%)	0 (0%)
Bence-Jones lambda	3 (42,9%)	1 (4,5%)	6 (8,7%)	5 (5,5%)	10 (22,7%)	1 (14,3%)
Несекретирующая	0 (0%)	1 (4,5%)	2 (2,9%)	4 (4,4%)	2 (4,5%)	1 (14,3%)
Экстрамедуллярная плазмоцитома						
Есть	2 (28,6%)	8 (36,4%)	20 (28,9%)	20 (21,9%)	9 (20,5%)	1 (14,3%)
Нет	5 (71,4%)	14 (63,6%)	49 (71,1%)	71 (78,1%)	35 (79,5%)	6 (85,7%)

Продолжение таблицы 4

Характеристика	До 40 лет n=7 (2,9%)	40-49 лет n=22 (8,8%)	50-59 лет n=69 (28,8%)	60-69 лет n=91 (37,5%)	70-79 лет n=44 (19,2%)	Старше 80 лет n=7 (2,9%)
Первая линия терапии						
PAD	2 (28,6%)	3 (13,6%)	10 (14,5%)	3 (3,3%)	4 (9,1%)	0 (0%)
RD	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (1,1%)	0 (0%)	0 (0%)
VCD	5 (71,4%)	16 (72,7%)	51 (73,9%)	63 (69,2%)	27 (61,4%)	3 (42,9%)
VD	0 (0%)	3 (13,6%)	4 (5,8%)	12 (13,2%)	5 (11,4%)	2 (28,6%)
VMP	0 (0%)	0 (0%)	4 (5,8%)	10 (11,0%)	8 (18,2%)	2 (28,6%)
VRD	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	2 (2,2%)	0 (0%)	0 (0%)
АТГСК						
Да	4 (57,1%)	12 (54,5%)	37 (53,6%)	46 (50,5%)	1 (2,3%)	0 (0%)
Нет	3 (42,9%)	10 (45,5%)	32 (46,4%)	45 (49,5%)	0 (97,7%)	7 (100%)

Примечание. ISS – International Staging System – международная система стадирования. PAD – бортезомиб, доксорубицин, дексаметазон. RD – леналидомид, дексаметазон. VCD – бортезомиб, циклофосфамид, дексаметазон. VD – бортезомиб, дексаметазон.VMP – бортезомиб, мелфалан, преднизолон.VRD – бортезомиб, леналидомид, дексаметазон. АТГСК – аутологичная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток.

Среди пациентов, включенных в исследование большую часть составляли женщины (59,2%). Медиана возраста составила 63 года (колебания от 25 до 89 лет). Самому молодому пациенту было 25 лет на момент постановки диагноза, самому пожилому – 89. В интервале от 60 до 69 лет было наибольшее количество больных (37,5%), вторым по частоте был интервал 50-59 (28,8%), третьим 70-79 лет (19,2%). Наименьшую долю составляли молодые пациенты до 40 лет и лица старше 80 лет (по 2,9%). Характеристика больных, отличия в терапии отражены в таблице 4.

Большинству пациентов была диагностирована III стадия по Durie-Salmon (72,5%). Стадия B встречалась у 16,3% пациентов (4 пациента со стадией IIB, 35 пациентов со стадией IIIB). Расчет ISS у всех пациентов не представился возможным ввиду отсутствия у 45 пациентов данных о количестве бета2-микроглобулина в сыворотке в дебюте заболевания. По этой же причине не произведен расчет R-ISS. Кроме того, данные о цитогенетическом исследовании в дебюте заболевания представлены менее чем у половины пациентов, поэтому группа риска mSMART 3.0 в анализ не бралась. Несмотря на наличие у большинства пациентов данных об уровне лактатдегидрогеназы в дебюте, расчет R-ISS у большинства больных все равно не представляется возможным по вышеуказанным причинам.

Чаще всего встречались пациенты с секрецией парапротеина IgG (kappa – 41,7%, lambda 16,3%). Несколько реже встречались пациенты с секрецией парапротеина IgA (17,5%, из них kappa 9,6%, lambda 7,9%), а также с миеломой Бенс-Джонса (9,6% - kappa, 10,8% - lambda). Олигосекретирующие варианты миеломы выявлены у 10 пациентов.

Данные о наличии мягкотканных плазмоцитом имеются у довольно высокого процента пациентов (25%).

Все больные, включенные в исследование, в первой линии получали терапию с включением ингибиторов протеасом и/или иммуномодулирующих препаратов. Чаще всего применялся режим терапии VCD (65%): бортезомиб

1,3 мг/м^2 день 1,4,8,11, циклофосфамид 300 мг/м^2 дни 1,8,15, дексаметазон 20 мг в дни 1,2,4,5,8,9,11,12. Также использовались режимы терапии: VD (бортезомиб 1,3 мг/м^2 день 1,4,8,11, дексаметазон 20 мг в дни 1,2,4,5,8,9,11,12), PAD (бортезомиб 1,3 мг/м^2 день 1,4,8,11, доксорубицин 9 мг/м^2 дни 1-4, дексаметазон 20 мг в дни 1,2,4,5,8,9,11,12), VMP (бортезомиб 1,3 мг/м^2 день 1,4,8,11, мелфалан 9 мг/м^2 дни 1-4, дексаметазон 20 мг в дни 1,2,4,5,8,9,11,12), RD (леналидомид 25 мг дни 1-21, дексаметазон 40 мг 1 раз в неделю), VRD (бортезомиб 1,3 мг/м^2 день 1,4,8,11, леналидомид 25 мг дни 1-21, дексаметазон 40 мг 1 раз в неделю). Оценка ответа проводилась проводилась после третьего или четвертого курса терапии.

АТГСК в первой линии терапии выполнена 100 пациентам (41,7%). Среди них четверо были моложе 40 лет на момент постановки диагноза, 12 в возрасте от 40 до 49 лет, 37 – в диапазоне 50-59 лет, 46 пациентов были старше 60 и 1 в возрасте 70 лет. Мобилизация стволовых клеток проводилась либо с использованием Г-КСФ (филграстим 15 мкг/кг), либо с использованием хемомобилизационных режимов (высокие дозы циклофосфамида + Г-КСФ). Сепарация стволовых клеток из периферической крови проводилась методом автоматического аппаратного афереза CD34+CD45+ клеток. Кондиционирование перед АТГСК производилось с использованием миелоаблативных доз мелфалана (140-200 мг/м^2).

В качестве первичной конечной точки исследования оценивалась общая выживаемость. Вторичными конечными точками были время до второй линии терапии, частота осложнений первой линии терапии, увеличение интервалов между циклами или редукция доз препаратов. Время до третьей линии терапии не принималось в расчет, принимая во внимание ключевое значение длительности первой ремиссии для пациентов с множественной миеломой. Кроме того, данное событие наступило у небольшого количества больных

2.3. Определение и оценка сопутствующей патологии

Всем пациентам проведена оценка сопутствующей патологии. Оценивалась патология сердечно-сосудистой, дыхательной, пищеварительной систем, патология почек и мочевыводящих путей, центральной и периферической нервной системы, опорно-двигательной системы, психиатрическая патология, а также наличие вторых опухолей. Наличие сопутствующей патологии учитывалось, при наличии подтверждающей медицинской документации.

Среди заболеваний сердечно-сосудистой системы оценивалось наличие артериальной гипертензии, ишемической болезни сердца, хронической сердечной недостаточности, нарушений ритма, а также патологии периферических сосудов (артериальные аневризмы и хроническая артериальная недостаточность).

Критериями артериальной гипертензии было повышение уровня систолического артериального давления выше 140 мм.рт.ст и/или диастолического артериального давления выше 90 мм.рт.ст., определенные при 2 и более офисных визитах к врачу при исключении вторичных причин артериальной гипертензии.

Диагноз ишемической болезни сердца выставлялся при наличии либо стабильного коронарного синдрома (стабильная стенокардия, микроваскулярная стенокардия, стенокардия Принцметалла, стенокардия, вызванная мышечными мостиками над коронарными артериями) либо анамнеза острого коронарного синдрома (нестабильная стенокардия, инфаркт миокарда).

Клинически значимыми аритмиями считались любые нарушения ритма и проводимости, требующие лечения и/или амбулаторного или стационарного наблюдения.

Хроническая сердечная недостаточность – состояние, при котором в результате нарушения функции сердца снижается минутный объем относительно существующих метаболических потребностей организма или соответствующий минутный объем поддерживается с помощью повышенного давления наполнения камер сердца. В исследовании оценивалась как сердечная недостаточность со сниженной фракцией выброса, так и сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса (оцениваемая как диастолическая недостаточность разной степени).

Патология дыхательной системы была представлена бронхообструктивной патологией: бронхиальной астмой и хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ), а также их сочетанием (overlap-синдром). ХОБЛ характеризуется наличием постоянных симптомов со стороны дыхательной системы, а также стойким ограничением потока воздуха через дыхательные пути, причиной чего являются структурные аномалии дыхательных путей, вызванные контактом с вредными частицами или газами, в первую очередь (до 80% случаев) – с табачным дымом. Другие существенные факторы риска ХОБЛ – это контакт с пылью и аэрозолями по месту работы, а также с загрязненным воздухом внутри слабовентилируемых помещений. Редким фактором риска является генетически обусловленный дефицит альфа1-антитрипсина. Согласно рекомендациям GOLD диагноз ХОБЛ подтверждался результатом спирометрии – ОФВ1/ФЖЕЛ <0.7 после ингаляции бронхолитика. Следует отметить, что для верификации диагноза ХОБЛ требуется выявление факта необратимой бронхообструкции. ХОБЛ разделяется по степеням тяжести в зависимости от ОФВ1, оцененного по результатам спирометрического исследования:

-ОФВ1 ≥80% - легкая (GOLD1)

-≥50% <ОФВ1 <80% - умеренная (GOLD2)

-≥30% <ОФВ1 <50% - тяжелая (GOLD3)

-ОФВ1 <30% - крайне тяжелая (GOLD4)

Бронхиальная астма (БА) является гетерогенным заболеванием, как правило, характеризующееся хроническим воспалением дыхательных путей и наличием таких симптомов, как свистящее дыхание, одышка, чувство сжимания в грудной клетке и кашель, с переменной частотой и интенсивностью, связанных с различным по степени нарушением экспираторного потока воздуха через дыхательные пути. БА с точки зрения этиологии делится на аллергическую и неаллергическую. Для постановки диагноза БА (согласно критериям GINA) требуется наличие симптомов заболевания, а также обратимость бронхообструкции при функциональных исследованиях (положительный тест с бронхолитиком – прирост ОФВ1 на 12% или более 200 мл в сравнении с исходным значением).

Наибольший спектр сопутствующей патологии был в структуре болезней пищеварительной системы: кислото-зависимые заболевания желудочно-кишечного тракта, патология печени, желчевыводящих путей, нижних отделов желудочно-кишечного тракта, представленная группой воспалительных заболеваний кишечника. Диагноз устанавливался с учетом клинической картины на основании современных критериев, всем больным этой группы проводилось эндоскопическое обследование, при необходимости – биопсия с последующим гистологическим исследованием.

Среди болезней почек встречались острое повреждение почек, хроническая болезнь почек, хронические воспалительные заболевания почек. Среди патологии мочевыводящих путей оценивались хронические инфекции, патология уродинамики, а также доброкачественные опухоли мочевыводящих путей и половой системы.

Острое повреждение почек – патологическое состояние, развивающееся в результате непосредственного острого воздействия ренальных и/или экстраренальных повреждающих факторов, продолжающееся до 7-ми суток и характеризующееся быстрым (часы-дни) развитием признаков повреждения или дисфункции почек различной степени выраженности и определяется (по KDIGO 2012), как увеличение креатинина в сыворотке крови на 0.3 мг/дл (26.5

мкмоль/л) в течение 48 часов или же увеличение ≥1.5 мг/дл в течение последних 7 дней или же диурез менее 0.5 мл/кг/ч в течение 6 часов. Острое повреждение почек разделяется на три варианта по патогенезу: преренальное (на фоне снижения почечной перфузии), ренальное (паренхиматозное) – является следствием повреждения структур почек и вследствие воспалительных и невоспалительных причин, постренальное (является результатом проблем с уродинамикой). Острое повреждение почек разделяется на 3 степени по AKIN в зависимости от снижения темпа диуреза и роста уровня азотемии.

Хроническая болезнь почек (ХБП) по определению KDIGO 2012 – это патологическое состояние, возникающее либо в результате перманентного (первично хронического) воздействия ренальных и/или экстраренальных повреждающих факторов, либо являющегося исходом острой болезни почек, продолжающейся свыше 90 суток и характеризующееся персистенцией признаков повреждения или дисфункции почек различной степени выраженности.

Критерии диагностики хронической болезни почек представлены в таблице 5.

Таблица 5 - Критерии диагностики хронической болезни почек по KDIGO 2012

Критерий	Комментарий
Продолжительность >3 месяцев	Критерий необходим для постановки диагноза ХБП

Продолжение таблицы 5

СКФ <60 мл/мин/1.73 м^2 (категории G3a-G5)	Оценка СКФ, используя формулы, основанные на концентрации креатинина: 1) формула CKD-EPI – женщина европеоидной расы: рСКФ = 144 × [Skreat/0,7]a × 0,993возраст a = –0,329 для Skreat ≤0,7 мг/дл или a = –1,209 для Skreat >0,7 мг/дл – мужчина европеоидной расы: рСКФ = 141 × [Skreat/0,9]a × 0,993возраст a = –0,411 для Skreat ≤0,9 мг/дл или a = –1,209 для Skreat >0,9 мг/дл 2) сокращенная формула MDRD рСКФ = 186 × [Skreat]–1,154 × [возраст]–0,203 × [0,742 для женского пола] × [1,21 для негроидной расы]
Альбуминурия	– потеря с мочой ≥30 мг/сут. или индекс альбумин/креатинин ≥30 мг/г – категории/стадии альбуминурии
Изменения в осадке мочи	– изолированная микрогематурия с измененными эритроцитами – эритроцитарные, лейкоцитарные, жировые, зернистые цилиндры или эпителиальные клетки
Нарушение функции почечных канальцев	Почечные тубулярные ацидозы, почечный несахарный диабет, потеря почками калия или магния, синдром Фанкони, цистинурия, протеинурия за исключением альбуминурии

Продолжение таблицы 5

Структурные нарушения, выявляемые при визуализационных исследованиях	Поликистоз почека, дисплазия почек, гидронефроз как следствие препятствия оттоку мочи, рубцевание почечной коры вследствие инфарктов, пиелонефрита или пузырно-мочеточникового рефлюкса, опухоли почек или инфильтративные заболевания, стеноз почечной артерии, малые почки с повышенной эхогенностью (распространенная УЗИ-картина прогрессирующей ХБП при многих паренхиматозных заболеваниях)
Известные гистопатологические изменения (биопсия почки) или обоснованное подозрение на них	– гломерулопатии (ГН, сахарный диабет, аутоиммунные заболевания, амилоидоз, системная инфекция, лекарственные средства, новообразования) – сосудистые заболевания (атеросклероз, артериальная гипертензия, анемия, васкулит, тромботическая микроангиопатия, холестериновая эмболия) – тубулоинтерстициальные заболевания (ИМП, нефролитиаз, непроходимость мочевыводящих путей, саркоидоз, токсичность лекарственных средств, токсины, поступающие из окружающей среды) – болезни, сопровождающиеся кистозом, а также врожденные заболевания (болезнь Альпорта, болезнь Фабри)
Состояние после трансплантации почки	в большинстве случаев при биопсии трансплантированной почки обнаруживаются патологические изменения, даже если СКФ >60 мл/мин/1,73 м^2 и отсутствует альбуминурия

Примечание. CKD-EPI – Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (объединение по эпидемиологии хронической болезни почек). MDRD – Modification of Diet in Renal Disease Study (исследование модификации диету при патологии почек). Skreat – сывороточный креатинин. ГН – гломерулонефрит. СКФ – скорость клубочковой фильтрации.

Болезни периферической нервной системы были представлены группой периферических нейропатий различной этиологии. Острые нарушения мозгового кровообращения должны были быть документированы, кроме того, в медицинской документации должен был быть указан тип нарушения мозгового кровообращения (ишемический, геморрагический).

Среди болезней опорно-двигательной системы оценивалась патология костей и вспомогательного аппарата (мышц, суставов, связок).

В группу патологии обмена веществ оценивались метаболический синдром, ожирение, сахарный диабет, патология щитовидной железы, болезни надпочечников и иные нарушения.

Критериями сахарного диабета являлись:

-гликемия натощак ≥ 7 ммоль/л (126 мг/дл)

-гликемия на 120 минуте глюкозотолерантного теста более ≥ 11,1 ммоль/л

-гликемия при случайном определении ≥ 11.1 ммоль/л при наличии типичных симптомов гипергликемии (полидипсия, полиурия, слабость)

-уровень гликированного гемоглобина ≥ 6.5%

Индекс массы тела (ИМТ) определялся на основании отношения массы тела в килограммах к росту в метрах, возведенному в квадрат. Интерпретация ИМТ представлена в таблице 6.

Таблица 6 - Интерпретация индекса массы тела

Индекс массы тела (ИМТ)	Степень
ИМТ <18,5 кг/ м^2	Ниже нормального веса
ИМТ ≥18,5 и <25 кг/м^2	Нормальный вес
ИМТ ≥ 25 и <30 кг/ м^2	Избыточная масса тела
ИМТ ≥ 30 и <35 кг/ м^2	Ожирение I степени
ИМТ 35 и <40 кг/ м^2	Ожирение II степени
ИМТ ≥ 40 кг/ м^2	Ожирение III степени

Патология психиатрической сферы была представлена хронической алкогольной болезнью.

В анализ принималось наличие злокачественных опухолей. Разделение проводилось на основании линейности опухоли (опухоль из гемопоэтических клеток или негемопоэтическая опухоль). Среди солидных опухолей важнейшим показателем являлась распространенность опухоли. За распространенную опухоль принимались злокачественные новообразования с регионарным или отдаленным метастазированием. Сопутствующие гемопоэтические опухоли разделялись на три группы: острые лейкозы, хронические миело- или лимфопролиферативные заболевания, агрессивные лимфомы.

2.4. Расчет индексов коморбидности

Для объективной оценки коморбидности использовались специальные индексы коморбидности (ИК). В исследовании использовались 5 ИК: индекс коморбидности Чарльсон (ИКЧ), Cumulative Illness Rating Scale (CIRS), индекс Каплан-Фейнштейн (ИКФ), индекс коморбидности Фрайбург (он же Myeloma specific comorbidity index – MCI), индекс Сатариано

Индекс коморбидности М. Чарлсон (Charlson Comorbidity Index (CCI) является наиболее часто используемым инструментом оценки сопутствующей

патологии. Данный ИК охватывает широкий и разнообразный спектр соматических заболеваний. Индекс представляет собой балльную систему (от 0 до 39) оценки возраста и наличия определенных (19) сопутствующих заболеваний. За наличие каждого заболевания присуждается определенное (фиксированное) количество баллов (таблица 7).

Таблица 7 - Индекс коморбидности Чарльсон

Патология	Балл
Инфаркт миокарда	1
Хроническая сердечная недостаточность	1
Облитерирующий атеросклероз артерий нижних конечностей	1
Цереброваскулярная болезнь (без неврологического дефицита)	1
Деменция	1
Хроническая обструктивная болезнь легких	1
Болезни соединительной ткани	1
Язвенная болезнь	1
Цирроз печени без портальной гипертензии	1
Диабет без органных осложнений	1
Диабет с органными осложнениями	2
Цереброваскулярная болезнь с неврологическим дефицитом	2
Хроническая болезнь почек с креатинином >3мг%	2
Злокачественная опухоль без метастазирования	2
Лейкоз	2
Лимфома	2
Цирроз печени с портальной гипертензией	3
Злокачественная опухоль с метастазами	6
ВИЧ-инфекция	6

Кроме того, в расчете ИКЧ используются данные о возрасте пациента. За каждое десятилетие, прошедшее с момента достижения 49-летнего возраста добавляется один балл. Максимальная сумма баллов составляет 37 плюс балл за возраст. Сумма баллов 0-1 соответствует низкому уровню коморбидности, 2-3 – среднему, более 4 баллов – высокому.

Шкала CIRS стремится определить интуитивно понятные уровни тяжести в каждой нозологии. В индексе проводится оценка 14 систем (категорий) (болезни сердца, болезни сосудов, болезни крови, болезни органов дыхания, болезни органов верхних отделов пищеварительной системы (пищевод, желудок, двенадцатиперстная кишка, болезни поджелудочной железы – не включая сахарный диабет), болезни органов нижнего отдела пищеварительной системы (тонкий и толстый кишечник), болезни печени, болезни почек, болезни органов мочеполовой системы, болезни органов опорно-двигательной системы и кожных покровов, болезни органов ЦНС и периферической нервной системы, болезни органов эндокринной системы и нарушения метаболизма, психические нарушения). В каждой категории оценивается степень тяжести нарушения функции по пятибалльной шкале (от 0 до 4). «0» – соответствовало отсутствию заболевания выбранной системы, «1» – легкому отклонению от нормы или перенесенному в прошлом заболеванию, «2» – болезни, нуждающейся в назначении медикаментозной терапии, «3» – заболеванию, ставшему причиной инвалидности, а «4» – тяжелой органной недостаточности, требующей проведения неотложной терапии.

1 балл присуждался, если любая текущая медицинская проблема вызывает легкий дискомфорт или имеет периодические обострения, которые в целом незначительно влияют на состояние пациента. Примером может служить хиатальная грыжа с периодической изжогой, которая лечится антацидами. Медицинские проблемы, которые не активны в настоящее время, но были значительными проблемами в прошлом, также должны быть указаны как "1", например, почечная колика в анамнезе. Прошлые детские болезни,

незначительные операции, неосложненные зажившие переломы, незначительные травмы, удаление зубов или отдаленные события без последствий (например, один эпилептический припадок в детстве) вообще не нужно указывать.

2 балла - медицинские состояния, требующие ежедневного приема препаратов "первой линии" или амбулаторное наблюдение по поводу определенной нозологии.

3 балла выставляются при хронических заболеваниях, которые не компенсируются терапией «первой линии» или требуется периодическое стационарное лечение.

4 балла по CIRS выставляются в случае, когда заболевание требует неотложной помощи или требует наблюдение в условиях отделения интенсивной терапии по поводу данной нозологии. Как правило, этот уровень отражает неспособность остановить процесс заболевания с последующей инвалидностью, болью или ограничением повседневной жизнедеятельности (ADL).

Считается, что значение индекса CIRS $\leq$ 6 баллов соответствует низкому, а CIRS> 6 баллов – высокому уровню коморбидности. Помимо этого, CIRS допускает оценку любых заболеваний, в том числе не упомянутых в нем, так как предлагает простую и понятную шкалу для их классификации.

Подробный расчет индекса CIRS приведен в приложении 1.

Индекс Kaplan-Feinstein схож по расчету с индексом CIRS. В него включено 12 патологических коморбидных состояний, каждое из которых в зависимости от степени тяжести разделяется на легкое (1 балл), средней тяжести (2 балла), тяжелое (3 балла). Подробная характеристика ИКФ представлена в таблице 8. Максимальная сумма баллов при расчете ИКФ – 36. Точкой отсечения являлся порог 6 баллов. Пациенты, имеющие <6 баллов характеризовались низким уровнем коморбидности, пациенты с >5 баллами – высоким уровнем коморбидности.

Индекс Сатариано включает в себя 7 пунктов, за каждый из которых присуждается по одному баллу. Расчет индекса Сатариано представлен в таблице 9. Пациенты, имеющие <1 балла, характеризовались низким уровнем коморбидности, пациенты с >0 баллами – высоким уровнем коморбидности.

Индекс коморбидности Фрайбург, также называемый ИК, специфичным для ММ (Myeloma Comorbidity Index (MCI) включает в себя три показателя: почечная недостаточность, определяемая расчетной скоростью клубочковой фильтрации (СКФ) < 30 мл/мин/1,73 м^2 (по формуле CKD-EPI), неудовлетворительное общее состояние по шкале Карновского (KPS ≤ 70), ХОБЛ со средней (50 % ≤ ОФВ1 < 80 %) и тяжелой (30 % ≤ ОФВ1 < 50 %) степенью тяжести бронхиальной обструкции. При расчете индекса MCI каждая из его переменных соответствует 1 баллу, суммирование баллов дает группу риска индекса коморбидности MCI. Сумма баллов индекса MCI варьирует в диапазоне от 0 до 3 баллов. Значение индекса MCI = 0 баллов соответствует низкому, 1 балл – среднему, а 2–3 балла – высокому уровню коморбидности.

Таблица 8 - Расчет индекса Kaplan-Feinstein.

Сопутствующая патология	Тяжелая	Средней тяжести	Легкая
Артериальная гипертензия	Тяжелая или злокачественная. Энцефалопатия. Или диастолическое АД выше 130 мм.рт.ст.	Диастолическое давление 115-129 мм.рт.ст., сопровождающееся ассоциированными симптомами (такие как головная боль, головокружение, носовые кровотечения)	Диастолическое давление 90-114 мм.рт.ст. без ассоциированных клинических симптомов.
Сердечная патология	В течение 6 месяцев: ХСН, ИМ, клинические значимые нарушения ритма, госпитализация по поводу стенокардии	ХСН более 6 месяцев, стенокардия напряжения, не требующая госпитализации	ИМ более 6 месяцев назад, ЭКГ-признаки ИБС

Продолжение таблицы 8

Церебральная и психиатрическая патология	Недавнее ОНМК, кома или попытка суицида	ОНМК в анамнезе с резидуальным неврологическим дефицитом, недавняя транзиторная ишемическая атака, недавний эпизод эпилептического статуса	ОНМК в анамнезе без резидуальных отклонений, транзиторные ишемические атаки в анамнезе, частые эпилептические припадки
Патология дыхательной системы	Значительная легочная дыхательная недостаточность (дыхательная недостаточность, гиперкапния), рецидивирующий астматический статус.	Умеренная дыхательная недостаточность (одышка при слабой нагрузке), рецидивирующая пневмония, рецидивирующие обострения БА или ХОБЛ	Минимальная дыхательная недостаточность. Туберкулез в анамнезе. Патология легких, выявляемая только при инструментальных исследованиях
Почечная патология	Уремия	Азотемия, азот мочевины крови > 25 мг% и/или креатинин больше 3 мг%; нефротический синдром, рецидивирующие инфекции верхних отделов МВП	Протеинурия более 1 г/24 часа. Рецидивирующие инфекции нижних отделов МВП. Мочекаменная болезнь.

Продолжение таблицы 8

Патология печени	Печеночно-клеточная недостаточность (асцит, желтуха, энцефалопатия), варикозное расширение вен пищевода.	Компенсированная печеночная недостаточность (подкожные венозные коллатерали, пальмарная эритема, гепатомегалия)	Хроническая болезнь печени, проявляющаяся лишь лабораторно
Патология ЖКТ	Недавнее ЖКК, потребовавшее трансфузий более 6 единиц эритроцит-содержащих гемокомпонентов	Умеренное ЖКК, потребовавшее менее 6 единиц эритроцит-содержащих гемокомпонентов, недавний острый панкреатит, синдром мальабсорбции.	Слабое ЖКК, не требующее трансфузий. Эпизоды симптоматического холелитиаза, хронический панкреатит, язва желудка
Патология периферических сосудов	Не применимо	Недавняя ампутация или гангрена конечности	Ампутация конечности в анамнезе или перемежающаяся хромота
Злокачественные заболевания	Неконтролируемый рост опухоли	Контролируемый рост опухоли (например, успешная резекция или химиотерапия), саркома Капоши	Не применимо
Патология ОДС	Пациент прикован к постели	Постоянная потребность в уходе	Снижение дневной активности

Продолжение таблицы 8

Алкоголизм	Тяжелый алкоголизм (более одного эпизода алкогольного делирия или алкогольных судорог)	Умеренный алкоголизм (один эпизод алкогольного делирия или алкогольных судорог), рецидивирующие госпитализации в связи с алкоголь-связанными причинами, проблемы нутритивного статуса или серьезные проблемы поведения	Нет документально подтвержденных алкоголь ассоциированных осложнений или госпитализации. Умеренное потребление алкоголя.
Иные нарушения	Неконтролируемые коллагенозы (например, системная красная волчанка)	Контролируемые коллагенозы	Рецидивирующие носовые кровотечения, требующие трансфузии, хронические рецидивирующие инфекции, не уточненные в иных рубриках

Примечание. БА – бронхиальная астма. ИБС – ишемическая болезнь сердца. ИМ – инфаркт миокарда. ЖКТ – желудочно-кишечный тракт. МВП – мочевыделительные пути. ОДС – опорно-двигательная система. ОНМК – острое

нарушение мозгового кровообращения. ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких. ХСН -хроническая сердечная недостаточность. ЭКГ – электрокардиография.

Таблица 9 - Расчет индекса Сатариано

Показатель	Балл
Инфаркт миокарда	1
Патология сердца	1
Сахарный диабет	1
Патология дыхательной системы	1
Заболевания печени	1
Заболевания желчевыводящих путей	1
Вторая опухоль	1
Возможная сумма баллов	7

2.5. Статистический анализ

Первичное формирование базы данных выполнено в системе Microsoft Office Excel 2016. Помимо формирования базы данных программное обеспечение Microsoft Office Excel 2016 использовалось для построения графиков и диаграмм, расчета элементарных характеристик (средние значения).

Статистическая обработка полученных данных проводилась с использованием программного обеспечения Graph Pad Prism 8.0 и IBM SPSS Statistics 24.0. Дескриптивный анализ данных включал в себя определение медианы (Me) с интерквартильным размахом [Q1- Q3].

Соответствие данных нормальному распределению определено методом Колмогорова – Смирнова. Анализ общей выживаемости (ОВ) и времени до второй линии терапии (TTNT2) выполнен методом построения кривых Каплана-Мейер. Для сравнения кривых выживаемости использовали критерии log-rank test. Различия между показателями считали статистически значимыми при $p<0,05$. Отношение рисков рассчитывалось автоматическим методом на основании стандартных формул в программном обеспечении.

Для оценки влияния определенных независимых предикторов на ОВ и ВВЛТ и с целью прогнозирования риска наступления события применялся регрессионный анализ Кокса. На основании данных анализа регрессии Кокса разработана прогностическая модель.

Глава 3. Результаты исследования

3.1. Частота сопутствующей патологии в исследуемой популяции

Проведен анализ частоты сопутствующей патологии в исследуемой популяции. Дополнительно оценена частота сопутствующей патологии в разных возрастных группах. Между возрастом пациента и количеством сопутствующих заболеваний выявлена корреляционная взаимосвязь (коэффициент корреляции r=0.402, p<0.001) (рисунок 2).

Рисунок 2 - Взаимосвязь между возрастом пациента и количеством сопутствующих заболеваний.

В исследуемой популяции отсутствие какой-либо сопутствующей патологии отмечено у 20 пациентов (8,3%). Одно сопутствующее заболевание имелось у 21 пациента (8,75%), два – у 49 пациентов (20,4%), 3 – у 59 пациентов (24,6%), 4 – у 35 больных (14,6%), 5 и более – у 56 больных (23,3%).

Полиморбидность была более свойственна пациентам старшей возрастной группы (рисунок 3). Так, у пациентов старше 70 лет в 80% случаев имелась патология более 4 систем. Напротив, среди пациентов до 60 лет регистрировалось менее двух сопутствующих заболеваний в более чем половине случаев.

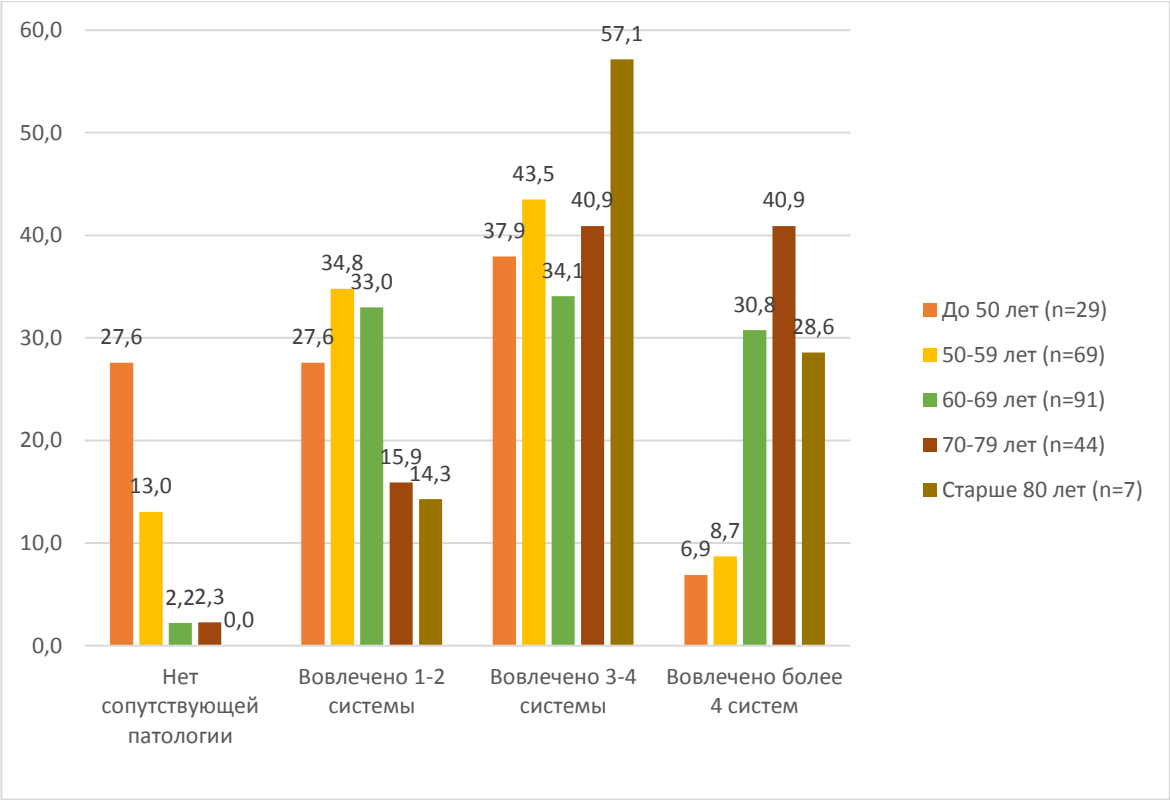


Рисунок 3 - Частота сопутствующей патологии в зависимости от возраста пациентов

Частота сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) росла с увеличением возраста пациентов (с 34,5% среди больных до 50 лет до 86,3% у пациентов старше 70) – таблица 10. Среди пациентов до 50 лет основной кардиологической патологией была эссенциальная гипертензия. Ни у одного больного не было вторичной артериальной гипертензии. С увеличением возраста наблюдалось существенное увеличение частоты артериальной гипертензии высоких градаций (с 3,4% у пациентов до 50 лет до 47,1% среди больных старше 70). Частота коронарных событий также увеличивалась с возрастом. Перенесенный инфаркт миокарда был у 2 пациентов (2,9%) из группы 50-59 лет, 3 пациентов (3,1%) из группы 60-69 лет и 6 больных (11,8%) среди пациентов старше 70 лет. Кроме того, наблюдалась закономерная тенденция по увеличению частоты хронической сердечной недостаточности. Так, среди больных до 60 лет, хроническая сердечная недостаточность

отмечалась у 7 пациентов (7,1%), в то время как у пациентов старше 60 - у 31% больных.

У пациентов старшей возрастной группы чаще встречалась патология дыхательной системы. Однако, с увеличением возраста не отмечалось роста случаев тяжелого течения хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ). Тяжелая ХОБЛ встречалась у 9,2% пациентов до 60 лет и у 9,9% старше 60 лет. В исследуемой группе больных крайне редко встречалась неконтролируемая бронхиальная астма – данное состояние отмечено у 3 пациентов.

Патология желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) явилась второй по частоте коморбидной патологией после ССЗ. С увеличением возраста увеличивалась частота как болезней верхних отделов ЖКТ, так и частота патологии нижних отделов ЖКТ. Среди кислотозависимых заболеваний отдельно рассмотрена язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки (ЯБЖ/ДПК). Среди пациентов до 50 лет данная патология выявлена у одного пациента (3,4%), у больных 50-59 лет в 5 случаях (7,2%). Среди пациентов старше 60 частота ЯБЖ/ДПК составила 12,1%. Патология печени, напротив, чаще встречалась у пациентов молодого возраста в виде вирусного гепатита В и/или С. До 60 лет патология печени зарегистрирована у 13,3% пациентов, а у больных старшей возрастной группы – у 4,9%.

Хроническая болезнь почек (ХБП) с уровнем креатинина свыше 177 мкмоль/л была выявлена у 17,9% больных, при этом среди пациентов до 60 лет ХБП выявлена у 19,4% больных, а у больных старше 60 – в 16,9% случаев ($p>0,05$).

Патология опорно-двигательной системы также чаще встречалась среди пациентов старшей возрастной группы. Остеопороз и дегенеративно-дистрофические заболевания позвоночника составили основную часть данной патологии. Среди пациентов старше 60 лет патология опорно-двигательной системы встречалась в 52,1% случаев, а у пациентов до 60 лет – в 34,7% случаев.

Анамнез нарушений мозгового кровообращения имелся исключительно у пациентов старше 60 лет. Наличие резидуальных изменений после перенесенного ОНМК имелось у 10 пациентов (4,2%).

Частота сахарного диабета 2 типа увеличивалась с возрастом. Среди пациентов моложе 60 сахарный диабет 2 типа отмечен у 6 больных (6,1%), из них у одного больного имела место диабетическая полинейропатия. В возрасте старше 60 данной патологией страал 21 больной (14,8%). Осложненный сахарный диабет 2 типа выявлен у 4 больных (2,8%). В исследуемой группе больных избыточная масса тела регистрировалась у 84 больных (35%). Ожирением 1 степени страдало 66 пациентов (27,5%), 2 степени – 33 (13,75%), а 3 степени – 7 больных (2,9%).

Соматический статус пожилых пациентов в среднем был значимо хуже. Так, среди пациентов моложе 60 соматический статус по Карнофскому ниже 70% зарегистрирован у 23 больных (23,5%), а у пациентов старше 60 – у 74 человек (52,1%).

Среди исследуемой популяции у 17 пациентов (7,1%) имело место развитие первично множественной неоплазии. В 3 случаях вторая опухоль была представлена гемопоэтическими опухолями (1 случай ХМЛ, 1 – ОМЛ, 1 случай неходжкинской лимфомы). У 14 больных в анамнезе были различные варианты карцином. Только у 1 пациента наряду с ММ был распространенный случай аденокарциномы. Не было получено данных в пользу увеличения частоты развития онкологических заболеваний с возрастом.

Таблица 10 - Частота встречаемости сопутствующей патологии

Патология	До 50 лет, n=29 n (%)	50-59 лет, n=69 n (%)	60-69 лет, n=91 n (%)	Старше 70 лет, n=51 n (%)
Кардиологическая патология	10 (34,5)	41 (59,4)	67 (73,6)	44 (86,3)
АГ 1 степени	0 (0)	2 (2,9)	1 (1,1)	1 (2,0)
АГ 2 степени	8 (27,6)	31 (44,9)	36 (39,6)	18 (35,3)
АГ 3 степени	1 (3,4)	5 (7,2)	26 (28,6)	24 (47,1)
ХСН	1 (3,4)	6 (8,7)	25 (27,5)	19 (37,3)
ИМ в анамнезе	0 (0)	2 (2,9)	3 (3,1)	6 (11,8)
Патология периферических сосудов	1 (3,4)	14 (20,3)	38 (41,8)	33 (64,7)
Гематологическая патология	0 (0)	3 (4,3)	3 (3,3)	2 (3,9)

Продолжение таблицы 10

Патология дыхательной системы	3 (10,3)	13 (18,8)	14 (15,4)	10 (19,6)
Неконтролируемая БА	0 (0)	0 (0)	3 (3,3)	0 (0)
ХОБЛ GOLD >2	0 (0)	9 (13,0)	8 (8,8)	6 (11,8)
ДБСТ	0 (0)	0 (0)	1 (1,1)	1 (2,0)
Болезни органов чувств	1 (3,4)	4 (5,8)	6 (6,6)	4 (7,8)
Патология верхних отделов ЖКТ	13 (44,8)	25 (36,2)	48 (52,7)	29 (56,9)
ЯБЖ/ДПК	1 (3,4)	5 (7,2)	9 (9,9)	8 (15,7)
Патология нижних отделов ЖКТ	3 (10,3)	3 (4,3)	10 (11,0)	4 (7,8)
Болезни печени	5 (17,2)	8 (11,6)	3 (3,3)	4 (7,8)
Патология почек	6 (20,7)	18 (26,1)	16 (17,6)	12 (23,5)
ХБП с креатинином 177 мкмоль/л	5 (17,2)	14 (20,3)	14 (15,4)	10 (19,6)

Продолжение таблицы 10

Патология мочеполовой системы	3 (10,3)	8 (11,6)	17 (18,7)	10 (19,6)
Патология опорно-двигательной системы	9 (31,0)	25 (36,2)	48 (52,7)	26 (51,0)
Патология ЦНС/ПНС ОНМК с резидуальными изменениями ОНМК без резидуальных изменений	0 (0) 0 (0) 0 (0)	2 (2,9) 0 (0) 0 (0)	21 (23,1) 2 (2,2) 4 (4,4)	12 (23,5) 6 (11,8) 6 (11,8)
Патология эндокринной системы СД 2 типа без осложнений Осложненный СД 2 типа	5 (17,2) 0 (0) 0 (0)	13 (18,8) 5 (7,2) 1 (1,4)	30 (33,0) 12 (13,2) 3 (3,3)	20 (39,2) 5 (9,8) 1 (2,0)

Продолжение таблицы 10

Психиатрические заболевания	0 (0)	0 (0)	2 (2,2)	6 (11,8)
Онкопатология ЗНО без МТС ЗНО с МТС Онкогематологическое заболевание	0 (0) 0 (0) 0 (0) 0 (0)	5 (7,2) 3 (4,3) 1 (1,4) 1 (1,4)	6 (6,6) 4 (4,4) 0 (0) 2 (2,2)	6 (11,8) 6 (11,8) 0 (0) 0 (0)
KPS <70	3 (10,3)	20 (29,0)	41 (45,1)	33 (64,7)
ВИЧ	1 (3,4)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Индекс массы тела До 25 кг/м^2 25-29,9 кг/м^2 30-34,9 кг/м^2 35-39,9 кг/м^2 Выше 40 кг/м^2	 5 (17,2) 12 (41,4) 7 (24,1) 4 (13,8) 1 (3,4)	 13 (18,8) 25 (36,2) 21 (30,4) 7 (10,1) 3 (4,3)	 18 (19,8) 35 (38,5) 22 (24,2) 14 (15,4) 2 (2,2)	 14 (27,5) 12 (23,5) 16 (31,4) 8 (15,7) 1 (2,0)

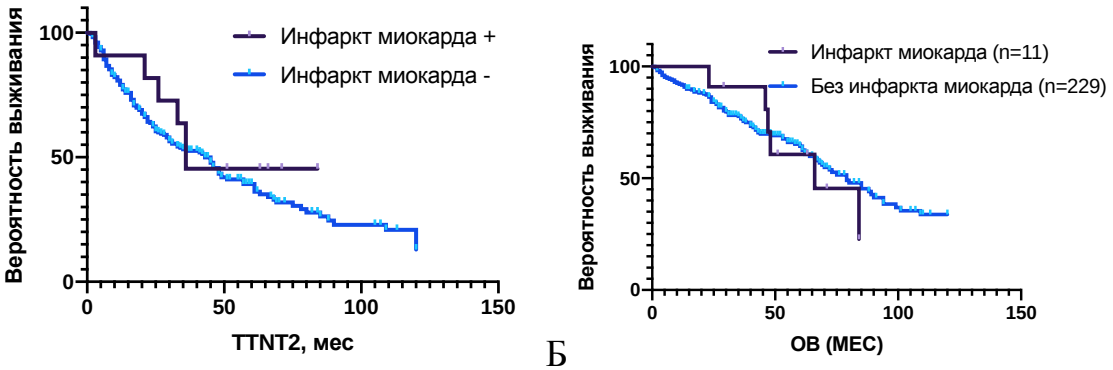
Примечание. БА – бронхиальная астма. ВИЧ – вирус иммунодефицита человека. ДБСТ – диффузные болезни соединительной ткани. ЖКТ – желудочно-кишечный тракт. ЗНО – злокачественное новообразование. ИМ – инфаркт миокарда. МТС – метастазы. ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения. ПНС – периферическая нервная

система. СД – сахарный диабет. ХБП – хроническая болезнь почек. ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких. ХСН – хроническая сердечная недостаточность. ЦНС – центральная нервная система. ЯБЖ/ДПК – язвенная болезнь желудка или двенадцатиперстной кишки. GOLD – Global Initiative for Chronic Obstructive Pulmonary Disease (глобальная инициатива по терапии хронической обструктивной болезни легких). KPS – Karnofsky Performance Score (соматический статус по Карнофскому).

3.2. Оценка прогностической значимости сопутствующих заболеваний

Проведен анализ результатов выживаемости пациентов с ММ в зависимости от наличия и отсутствия той или иной сопутствующей патологии.

Наличие сердечно-сосудистой патологии, в том числе ранее перенесенного инфаркта миокарда, хронической сердечной недостаточности, патологии периферических сосудов не на показатели общей выживаемости. Медиана ОВ у пациентов с анамнезом инфаркта миокарда составила 66 месяцев, тогда как у остальных пациентов – 79 месяцев (p=0,69, ОР =0,8 [0,33-1,99]). Среди 11 пациентов с анамнезом инфаркта откладывание терапии из-за развившихся осложнений потребовалось 4 пациентам (36,3%), инфекционные осложнения отметились в трех случаях (27,2%). Время до второй линии терапии в данной группе не отличалось – медиана TTNT2 составила 36 месяцев против 43 в остальной когорте (p=0,45, ОР =1,3 [0,64-2,70]) – рисунок 4.

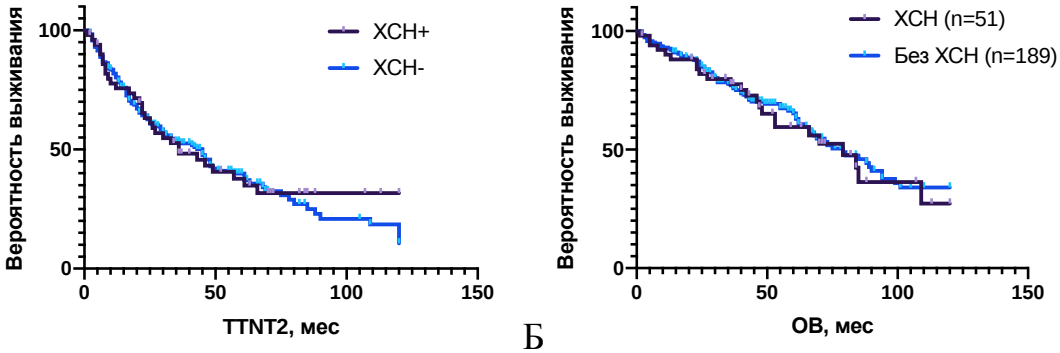


А Б

Рисунок 4 - Время до второй линии терапии (А) и общая выживаемость (Б) пациентов с множественной миеломой в зависимости от перенесенного инфаркта миокарда.

Не отличаются результаты ОВ и TTNT2 при оценке влияния хронической сердечной недостаточности. Медиана ОВ у пациентов с ХСН

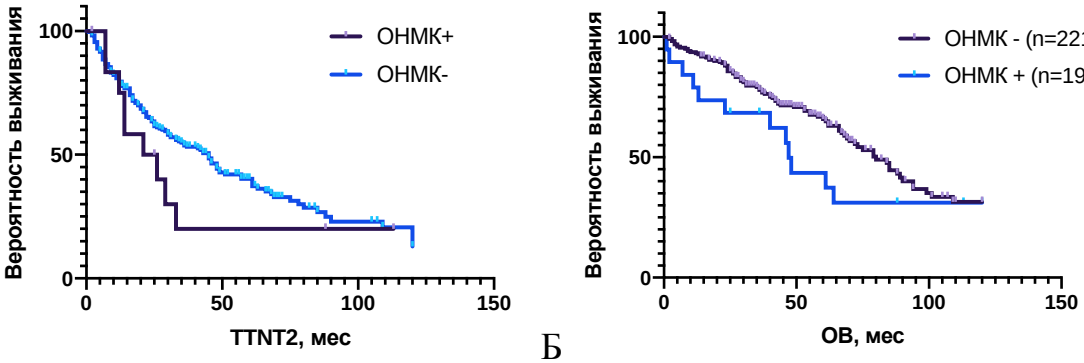
составила 79 месяцев (p=0,69, ОР =1,01 [0,69-1,76]), медиана TTNT2 (p=0,78, ОР =0,95 [0,64-1,40]). Инфекционные осложнения и отсрочка терапии были у 29,4% пациентов с ХСН (рисунок 5).



А Б

Рисунок 5 - Время до второй линии терапии (А) и общая выживаемость (Б) пациентов с множественной миеломой в зависимости от наличия хронической сердечной недостаточности.

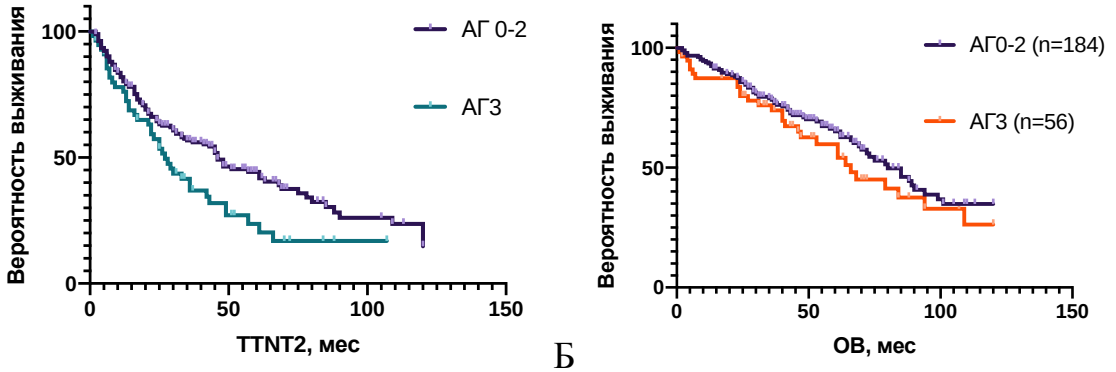
Среди 13 пациентов с анамнезом нарушения мозгового кровообращения у 38,5% развились инфекционные осложнения в период индукции ремиссии ММ, отсрочка терапии потребовалась 38,5% больных. Следует отметить, что среди пациентов с анамнезом инсульта, у которых имелся неврологический дефицит инфекционные осложнения развивались в 100% случаев, а отсрочка терапии потребовалась 66% больных. Медиана ОВ у больных с анамнезом ОНМК составила 47 месяцев, в то время как в противоположной группе - 80 месяцев (p=0,03, ОР =1,59 [0,79-3,25]). Медиана времени до второй линии терапии у пациентов с анамнезом ОНМК была 23 месяца, тогда как в остальной группе 45 месяцев (p=0,31 ОР =1,52 [0,68-3,36]) – рисунок 6.



А Б

Рисунок 6 - Время до второй линии терапии (А) и общая выживаемость (Б) пациентов с множественной миеломой в зависимости от наличия анамнеза нарушения мозгового кровообращения.

Пациенты с артериальной гипертензией 3 степени имели худшие показатели TTNT2 (медиана 27 против 46 месяцев, p=0,02, ОР =1,67 [1,10-2,52]). ОВ, однако, не зависела от степени артериальной гипертензии (медиана ОВ 66 против 80 месяцев, p=0,25 ОР =1,31 [0,83-2,07]) – рисунок 7. Инфекционные осложнения у пациентов с артериальной гипертензией 3 степени встречались в 32% случаев против 17% у пациентов с артериальной гипертензией 0-2 степени. Увеличение интервалов между циклами терапии у пациентов с артериальной гипертензией 3 степени потребовалось в 41% случаев, в то время как в остальной группе – в 18% случаев.

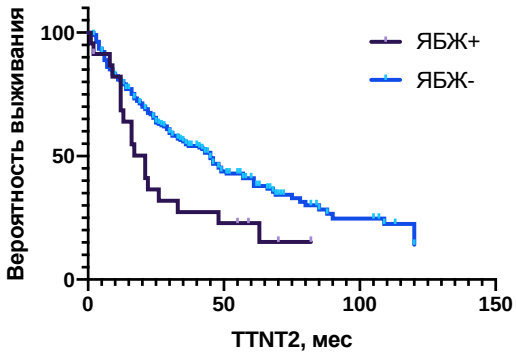


А Б

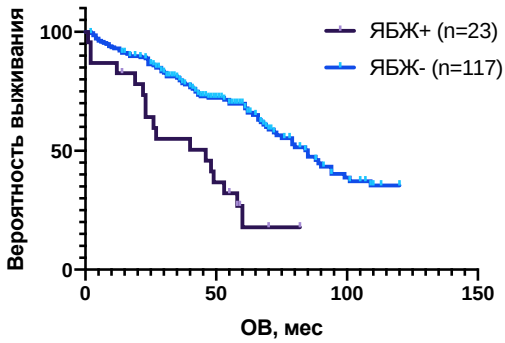
Рисунок 7 - Время до второй линии терапии (А) и общая выживаемость (Б) пациентов с множественной миеломой в зависимости от степени артериальной гипертензии.

Наличие язвенной болезни отрицательно сказывалось на результатах противомиеломной терапии. ОВ в данной группе составила 46 месяцев, против 85 месяцев в группе без язвенной болезни (p<0,001, ОР=6,003 [2,68-13,46]). Причиной ухудшения результатов, вероятно, послужило снижение времени до второй линии терапии (21 против 45 месяцев, p=0,02, ОР=2,16 [1,15-4,07]) – рисунок 8. Инфекционные осложнения у пациентов с язвенной болезнью в

период индукции ремиссии встречались в 43% случаев, отсрочка терапии потребовалась 30% больных.



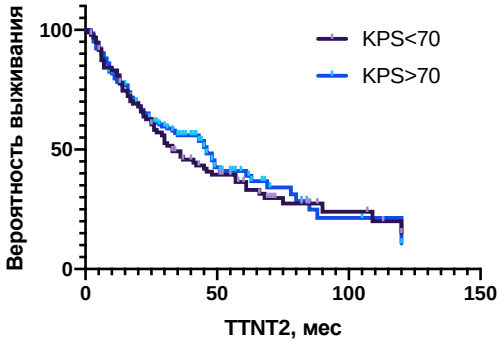
А



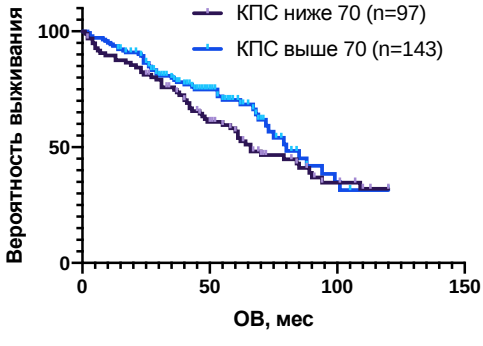
Б

Рисунок 8 - Время до второй линии терапии (А) и общая выживаемость (Б) пациентов с множественной миеломой в зависимости от наличия анамнеза язвенной болезни.

Соматический статус по Карновскому не влиял на показатели общей выживаемости (66 против 80 месяцев, p=0,26, ОР=1,28 [0,86-1,91]) и времени второй линии терапии (33 против 46 месяцев, p=0,58, ОР=0,91 [0,65-1,27]) – рисунок 9. Инфекционные осложнения у пациентов с соматическим статусом по Карновскому ниже 70 развились в 31% случаев, а отсрочка терапии потребовалась 33% пациентов.



А

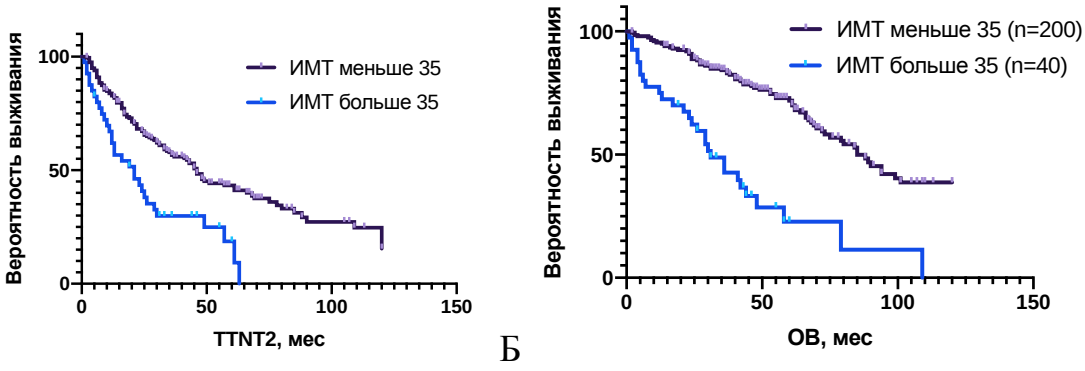


Б

Рисунок 9 - Время до второй линии терапии (А) и общая выживаемость (Б) пациентов с множественной миеломой в зависимости от соматического статуса по Карновскому.

Пациенты с ожирением 2-3 степени имели худшие показатели общей выживаемости (31 против 85 месяцев, p<0,0001, ОР=3,80 [1,96-7,38]) и

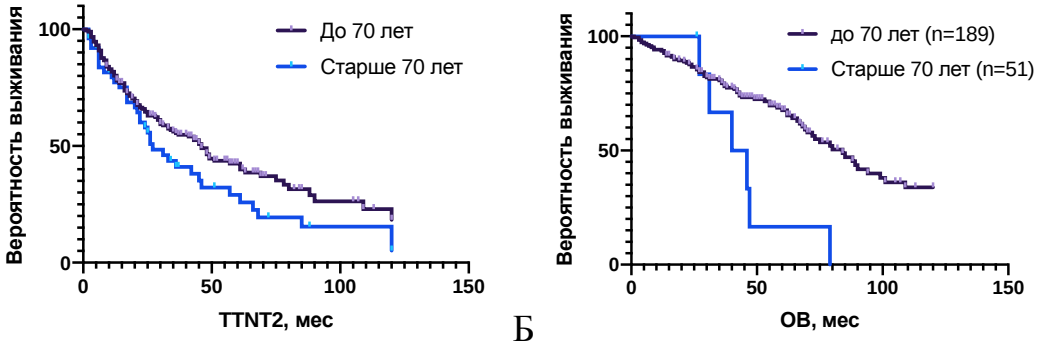
времени до второй линии терапии (21 против 46 месяцев, p<0,0001, ОР =2,19 [1,30-3,67]) – рисунок 10. У пациентов с ИМТ более 35 кг/м^2 инфекционные осложнения развились в 57% случаев, отсрочка терапии потребовалась 40% пациентов.



А Б

Рисунок 10 - Время до второй линии терапии (А) и общая выживаемость (Б) пациентов с множественной миеломой в зависимости от наличия ожирения 3 степени.

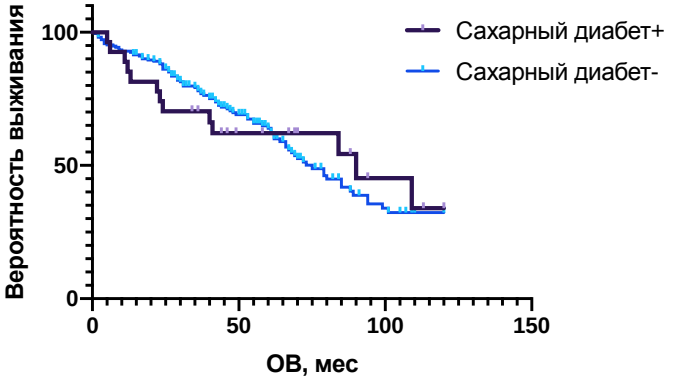
Показатели ОВ и TTNT2 были хуже среди пациентов старше 70 лет. Так медиана ОВ в данной группе составила 43 месяца (против 84 месяцев, p=0,0079, ОР =1,95 [0,85-4,49], а медиана TTNT2 – 27 месяцев (против 46 месяцев, p=0,06, ОР =1,49 [0,98-2,26]) – рисунок 11. Пациенты старше 70 лет чаще имели инфекционные осложнения – 37% против 16%. Отсрочка терапии потребовалась 39% пациентов старше 70 лет и 20% до 70 лет.



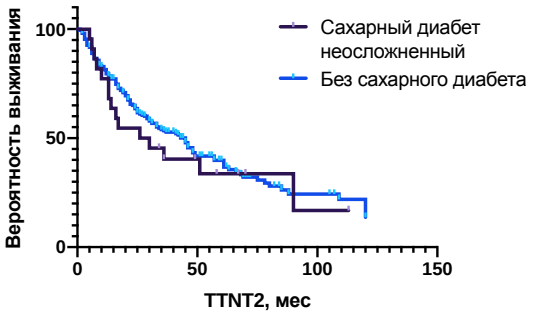
А Б

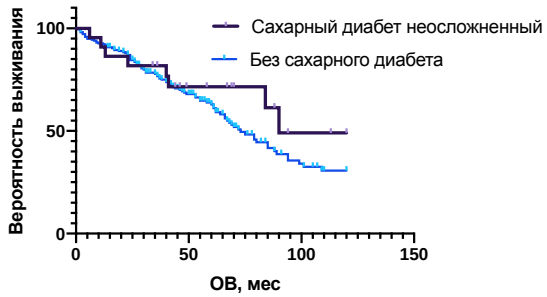
Рисунок 11 - Время до второй линии терапии (А) и общая выживаемость (Б) пациентов с множественной миеломой в зависимости от возраста.

Наличие сахарного диабета не ухудшило показатели ОВ (медиана ОВ 90 против 75 месяцев, ОР =1,00 [0,55-1,79]) – рисунок 12А. Однако наличие осложнений сахарного диабета приводило к ухудшению показателей как общей, так и беспрогрессивной выживаемости. Так, если сахарный диабет не привел к органным осложнениям, показатели ОВ (90 против 73 месяцев, p=0,27, ОР=0,71 [0,38-1,31]) и TTNT2 (28 против 45 месяцев, p=0,52, ОР=1,21 [0,68-2,16]) не отличаются – рисунок 12Б. С противоположной стороны, анамнез осложненного сахарного диабета приводил к значимому снижению показателей ОВ (22 против 79 месяцев, p=0,0045, ОР=10,27 [2,06-51,19]) и TTNT2 (16 против 43 месяцев, p=0,03, ОР=5,00 [1,20-20,82]) – рисунок 12В. Частота инфекционных осложнений в данных группах не отличалась – в группе неосложненного сахарного диабета 18% против 20% осложненного. Однако отсрочка терапии в группе осложненного сахарного диабета отмечалась чаще – 60% против 27%.

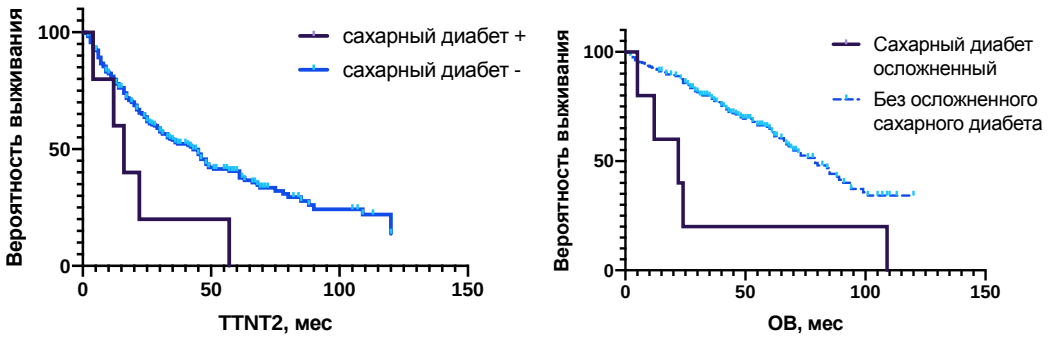


А





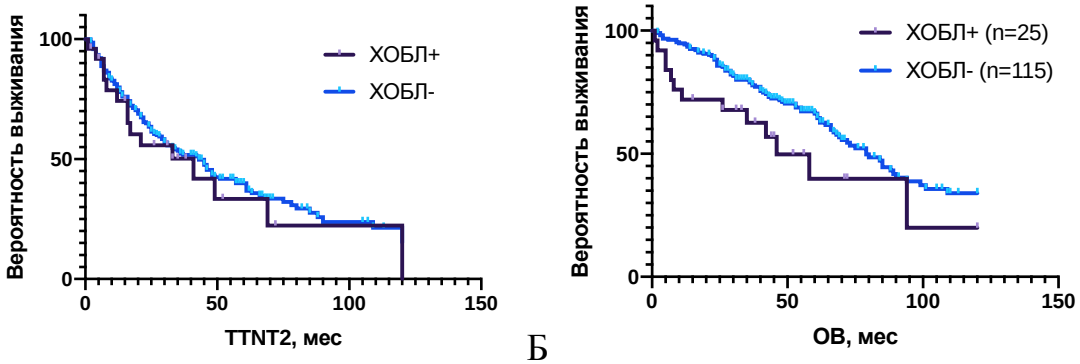
Б



В

Рисунок 12 - Время до второй линии терапии и общая выживаемость пациентов с множественной миеломой в зависимости от наличия сахарного диабета. А – общие результаты общей выживаемости. Б – при неосложненном сахарном диабете. В – при осложненном сахарном диабете.

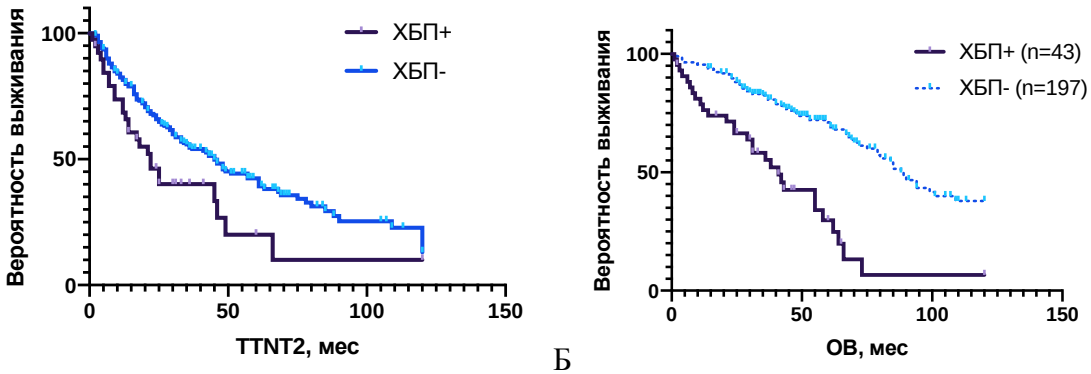
Пациенты с хронической обструктивной болезнью легких характеризовались неудовлетворительными результатами терапии. ОВ в данной группе составила 46 месяцев, против 79 месяцев в группе без ХОБЛ (p=0,04, ОР=2,14 [1,02-4,49]). При этом времени до второй линии терапии было сопоставимо в обеих группах (41 против 43 месяцев, p=0,46, ОР=1,24 [0,69-2,23]) – рисунок 13. Инфекционные осложнения у пациентов с ХОБЛ в период индукции ремиссии встречались в 48% случаев, отсрочка терапии потребовалась 32% больных.



А Б

Рисунок 13 - Время до второй линии терапии (А) и общая выживаемость (Б) пациентов с множественной миеломой в зависимости от анамнеза хронической обструктивной болезни легких.

Наличие на момент постановки диагноза почечной недостаточности с клиренсом креатинина ниже 30 мл/мин значимо ухудшало показатели ОВ (41 против 88 месяцев, p<0,0001, ОР=6,20 [3,31-11,62]) и TTNT2 (22 против 45 месяцев, p=0,01, ОР=1,96 [1,17-3,31]) – рисунок 14. Инфекционные осложнения у пациентов с ХБП 4 и 5 степени развивались в 41% случаев, а отсрочка терапии потребовалась 28% пациентов.



А Б

Рисунок 14 - Время до второй линии терапии (А) и общая выживаемость (Б) пациентов с множественной миеломой в зависимости от наличия хронической болезни почек 4 или 5 степени.

Частота инфекционных осложнений и отсрочки терапии представлена на рисунке 15. Чаще всего инфекционные осложнения встречались у пациентов с ожирением 2 и 3 степени, а также с хронической обструктивной болезнью легких. Увеличение интервалов между курсами терапии чаще всего требовалось пациентам с осложненным сахарным диабетом и артериальной гипертензией 3 степени. Чаще всего причиной отсрочки терапии в данных ситуациях являлась декомпенсация хронической патологии (ухудшение течения сахарного диабета и/или артериальной гипертензии).

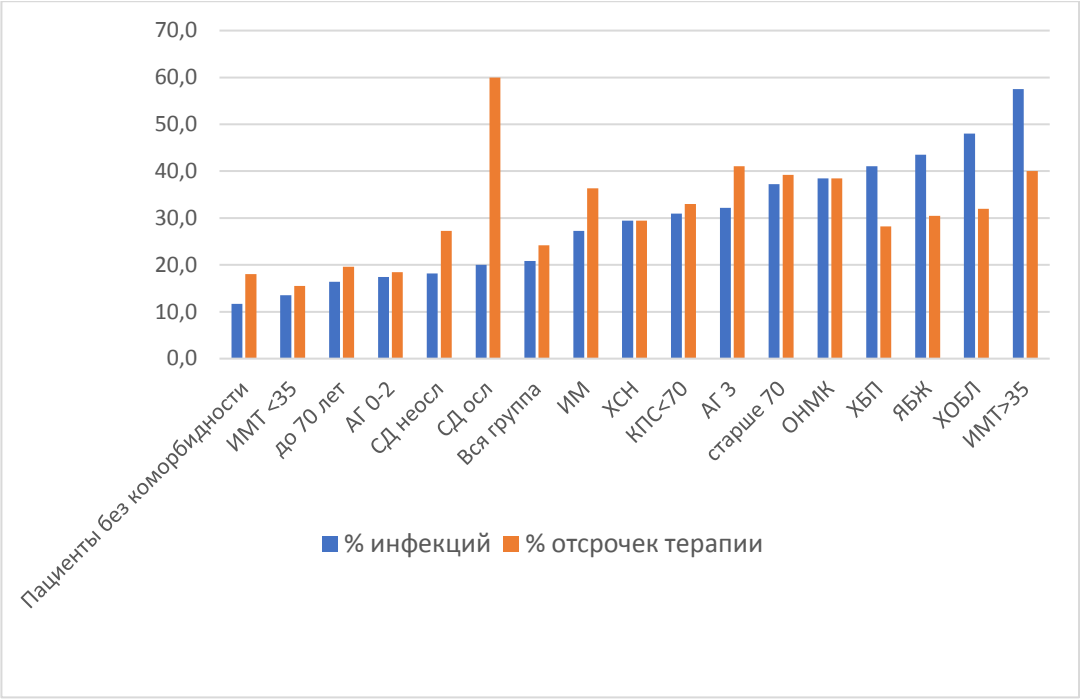


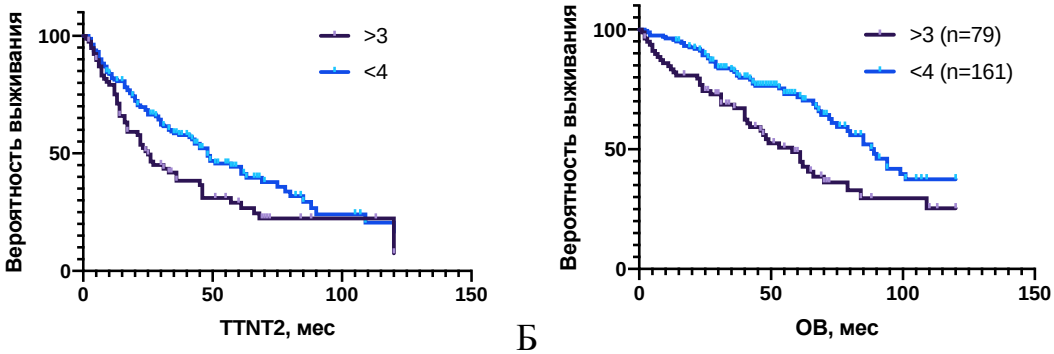
Рисунок 15 - Частота инфекционных осложнений и отсрочек терапии в зависимости от наличия сопутствующей патологии.

3.3. Анализ индексов коморбидности

На основании наличия сопутствующих заболеваний для каждого пациента были рассчитаны индексы коморбидности Чарльсон, CIRS, Каплан-Фейнштейн, Фрайбург и Сатариано. Проведена оценка общей выживаемости и времени до второй линии терапии в зависимости от количества набранных баллов. Все пациенты были разделены на группы высокого (unfit) и низкого риска (fit) в соответствии с количеством набранных баллов.

При расчете индекса коморбидности Чарльсон пациенты с количеством баллов больше 3 считались unfit. Медиана количества набранных баллов составила 3 (разброс 0-12). В исследуемой когорте пациентов к группе высокого риска по Чарльсон были отнесены 79 больных (32,9%). Медиана общей выживаемости в двух группах значимо отличалась – 58 против 89 месяцев (p=0,0008, ОР=2,09 [1,39-3,21]). Время до второй линии терапии также было ниже в группе высокого риска (25 против 48 месяцев, p=0,02, ОР=1,57 [1,09-2,25]) – рисунок 16. У пациентов из группы unfit в период

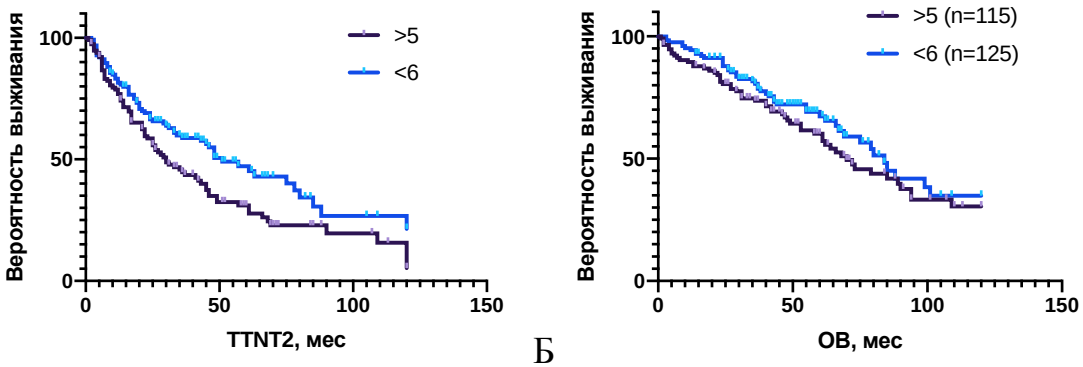
проведения индукционной терапии чаще встречались инфекционные осложнения (34% против 14%, p<0,05), кроме того, им чаще требовалась отсрочка терапии или редукция доз препаратов (35% против 19%, , p<0,05) – рисунок 21.



А Б

Рисунок 16 - Время до второй линии терапии (А) и общая выживаемость (Б) пациентов с множественной миеломой в зависимости от количества баллов при расчете индекса коморбидности Чарльсон.

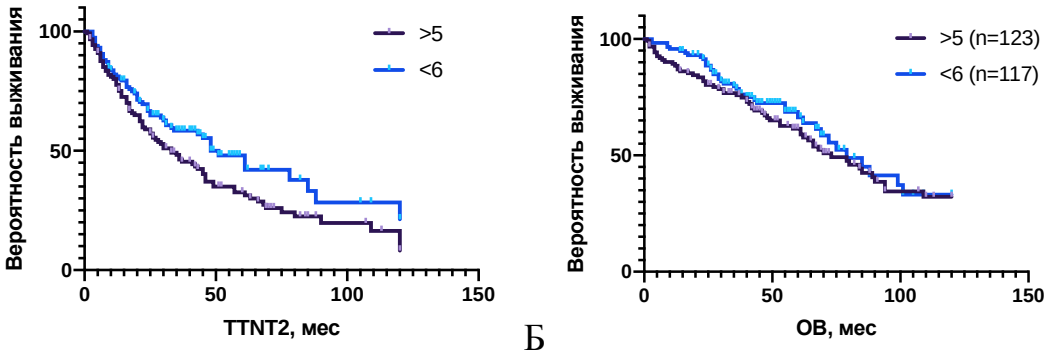
Медиана количества баллов при расчете индекса Cumulative Illness Rating Scale составила 5 (разброс 0-25 баллов). Согласно данным литературы к категории unfit относятся пациенты, имеющие более 5 баллов при расчете данного индекса. 115 пациентов (47,9%) в итоге были отнесены к категории unfit при расчете CIRS. Не было продемонстрировано статистически значимых различий в ОВ между группами fit и unfit (медиана ОВ 70 против 84 месяцев, p=0,24, ОР=1,26 [0,86-1,86]). Несколько лучше предсказательная способность индекса CIRS по времени до второй линии терапии, медиана TTNT2 в группе высокого риска была значимо меньше – 30 против 51 месяца, соответственно (p=0,01, ОР=1,51 [1,09-2,10]) – рисунок 17. Инфекционные осложнения в группе высокого риска встречались чаще (30% против 13%, , p<0,05), а отсрочка терапии в группе unfit потребовалась 32% больных, в то время как в группе fit лишь 17% - рисунок 21.



А Б

Рисунок 17 - Время до второй линии терапии (А) и общая выживаемость (Б) пациентов с множественной миеломой в зависимости от количества баллов при расчете индекса коморбидности CIRS.

Сопоставимые результаты получились и при оценке индекса Каплан-Фейнштейн. ОВ значимо не отличалась (медиана ОВ 73 против 79 месяцев, p=0,4, ОР=1,19 [0,80-1,76]), в то время как при оценке TTNT2 получены статистически значимые результаты (медиана TTNT2 33 против 47 месяцев, p=0,03, ОР=1,43 [1,03-1,98]) – рисунок 18. Среди пациентов из группы unfit инфекционные осложнения развились в 29% в период проведения индукции, а отсрочка терапии потребовалась 31% больных, в то время как в группе fit эти показатели составили 12% и 17% соответственно (p<0,05) (рисунок 18).

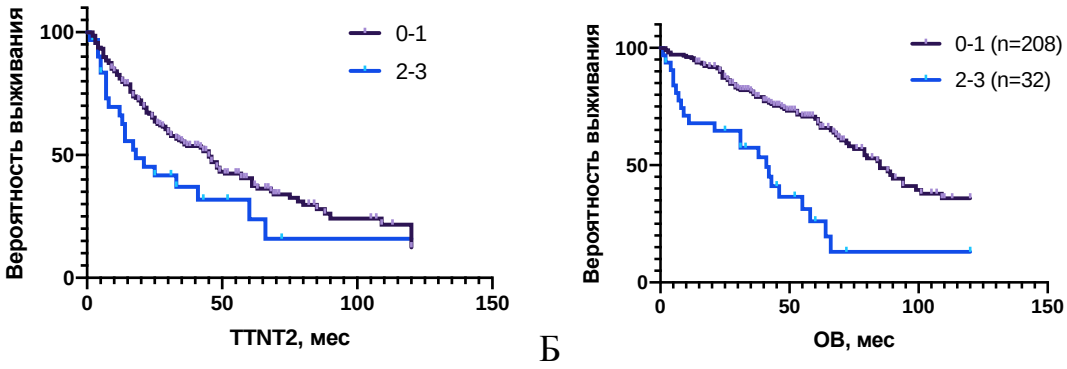


А Б

Рисунок 18 - Время до второй линии терапии (А) и общая выживаемость (Б) пациентов с множественной миеломой в зависимости от количества баллов при расчете индекса коморбидности Каплан-Фейнштейн

Значимая разница ОВ была между группами высокого и низкого риска при расчете индекса коморбидности Фрайбург. Так, медиана ОВ у пациентов

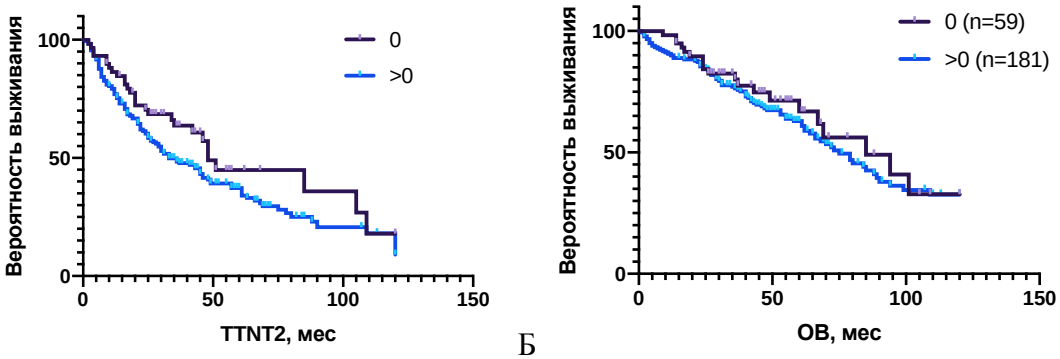
с 0-1 баллом составила 85 месяцев по сравнению с 41 месяцев в группе пациентов с 2-3 баллами (p<0,05, ОР=3,11 [1,53-6,33]). TTNT2 в группе высокого риска также была значимо ниже – 18 месяцев против 45 в группе низкого риска (p<0,05, ОР=1,63 [0,93-2,83] (рисунок 19). У 37,5% пациентов из группы высокого риска развились инфекционные осложнения в период индукции, а 34% пациентов потребовалась отсрочка терапии. В группе низкого риска инфекционные осложнения развились у 18% больных, а отсрочка терапии потребовалась 22%.



А Б

Рисунок 19 - Время до второй линии терапии (А) и общая выживаемость (Б) пациентов с множественной миеломой в зависимости от количества баллов при расчете индекса коморбидности Фрайбург

Индекс коморбидности Сатариано не продемонстрировал прогностической эффективности. ОВ в группах высокого и низкого риска не отличалась (75 против 85 месяцев, p=0,5, ОР=1,18 [0,74-1,88]). TTNT2 также значимо не отличалась (48 в группе низкого риска против 33 месяцев в группе высокого риска, p=0,07, ОР=1,40 [0,96-2,05]). Инфекционные осложнения в группе высокого риска встречались чаще (23% против 15%), а отсрочка терапии в группе высокого риска потребовалась 27% больных, в то время как в остальной группе лишь 17% (p<0,05) - рисунок 21.



А Б

Рисунок 20 - Время до второй линии терапии (А) и общая выживаемость (Б) пациентов с множественной миеломой в зависимости от количества баллов при расчете индекса коморбидности Сатариано

Таким образом, наилучший прогностический потенциал продемонстрировали индексы коморбидности Чарльсон и Фрайбург. Больные группы высокого риска при расчете данных индексов имели значимо худшие показатели ОВ и TTNT2, вероятно, вследствие большей частоты инфекционных осложнений, отсрочек терапии или редукции доз препаратов.

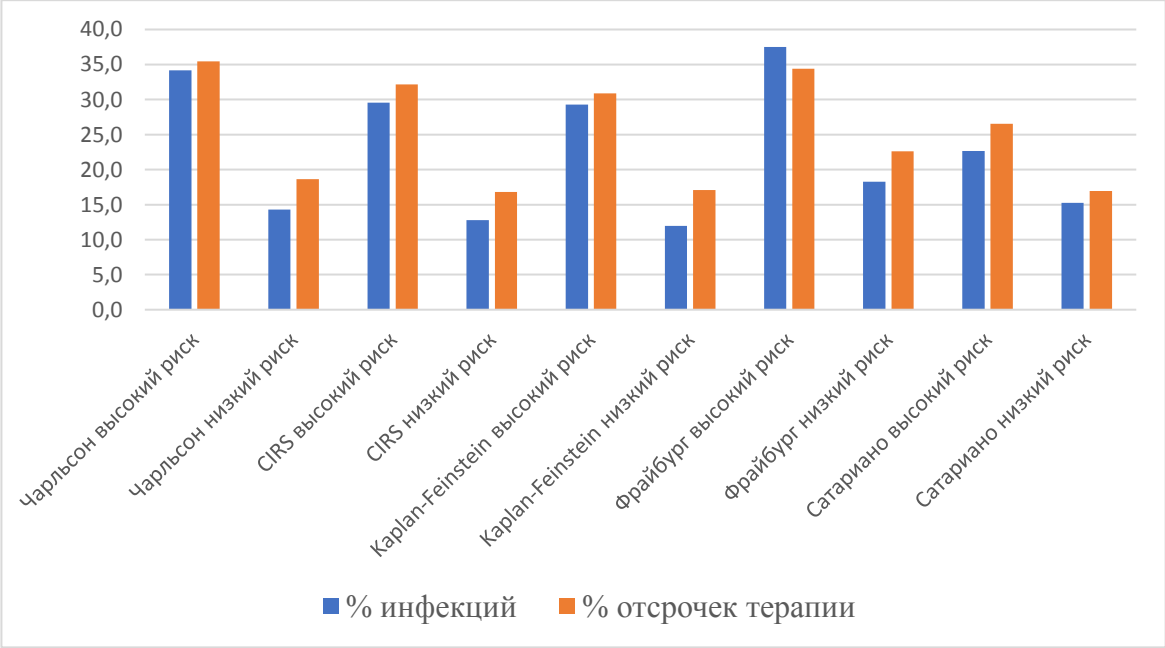


Рисунок 21 - Частота инфекционных осложнений и отсрочек терапии в зависимости от в зависимости от группы риска при расчете индексов коморбидности

3.4. Разработка прогностической модели

В многофакторный анализ включены следующие состояния: возраст (старше/моложе 70 лет), инфаркт миокарда в анамнезе, хроническая сердечная недостаточность, поражение периферических сосудов, анамнез нарушений мозгового кровообращения, диффузные болезни соединительной ткани, язвенная болезнь верхних отделов ЖКТ, сахарный диабет (осложненный/неосложненный), хроническая болезнь почек С4-5, соматический статус по Карнофскому ниже 70%, ХОБЛ и ожирение 2-3 степени. Анализ проводился на основании регрессионного анализа Кокса с методом исключения Вальда. Финальные значимости ковариант и Exp (B) представлены в таблице 11

Таблица 11 - Результаты многофакторного анализа

Коморбидность	Значимость	Exp (B)	Доверительный интервал
Старше 70	0,026	1,640	1,063-2,532
Инфаркт миокарда	0,592	0,739	0,244-2,235
ХСН	0,994	1,002	0,557-1,803
Поражение сосудов	0,472	1,503	0,494-4,573
ТИА	0,268	1,679	0,672-4,199
ОНМК с неврологическим дефиитом	0,348	0,621	0,230-1,679
ДБСТ	0,987	1,017	0,129-8,005
ЯБ	0,035	1,892	1,047-3,419
СД неосложненный	0,625	0,832	0,398-1,741
СД осложненный	0,332	1,616	0,613-4,259
ХБП С4-5	0,000	2,434	1,507-3,930
КПИ <70%	0,407	0,835	0,545-1,280
ХОБЛ	0,030	1,881	1,065-3,322
Ожирение 2-3 степени	0,000	3,087	1,922-4,960

Примечание. КПИ – соматический статус по Карновскому. ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения. СД - сахарный диабет. ТИА – транзиторная ишемическая атака. ХБП – хроническая болезнь почек. ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких. ХСН – хроническая сердечная недостаточность. ЯБ – язвенная болезнь.

Таким образом, на основании проведенного анализа наиболее значимыми ковариантами в многофакторном анализе явились возраст старше 70 лет, хроническая обструктивная болезнь легких, хроническая болезнь почек 4-5 стадии, ожирение выше 2 степени и язвенная болезнь. На основании полученных данных разработана прогностическая модель, где каждому из указанных факторов присуждается 1 балл, таким образом максимальная сумма баллов равна 5. Прогнозируемые результаты общей выживаемости представлены на рисунке 22.

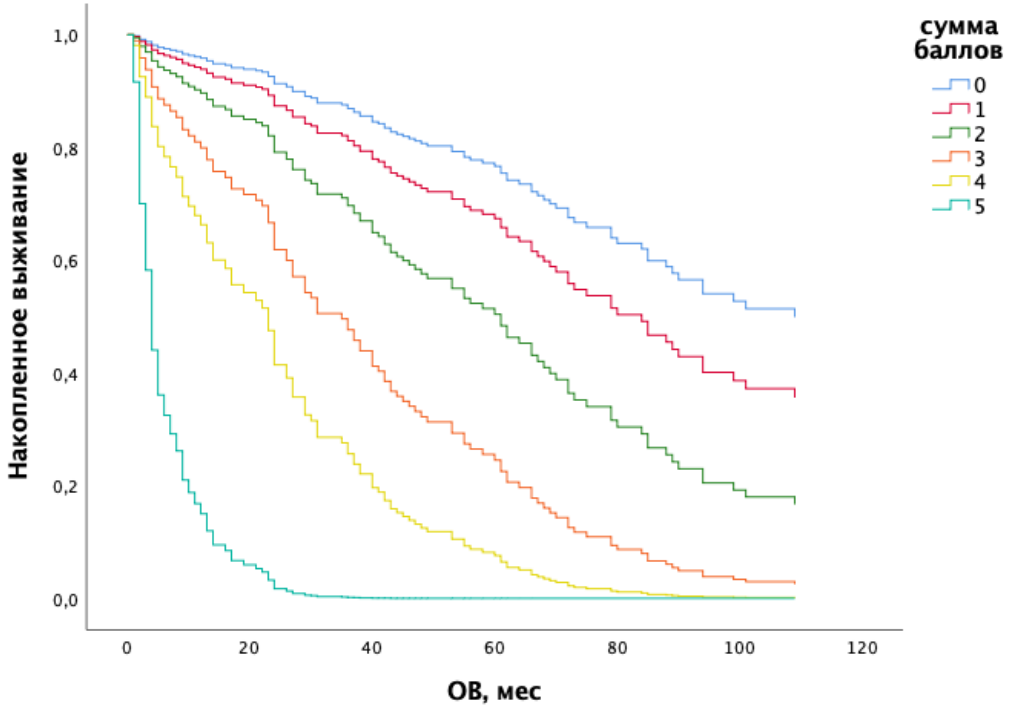


Рисунок 22 - Прогнозируемая выживаемость больных множественной миеломой в зависимости от количества сопутствующих заболеваний согласно прогностической модели.

Фактические результаты ОВ в зависимости от набранных баллов представлены на рисунке 23. Увеличение количества баллов значимо влияет на результаты ОВ (p<0,0001). Медиана ОВ снижалась при возрастании суммы баллов (0 баллов – 99 месяцев, 1 балл – 85 месяцев, 2 балла – 47 месяцев, 3 балла – 42 месяцf, 4 балла – 19 месяцев, 5 баллов – 5 месяцев – рисунок 23.

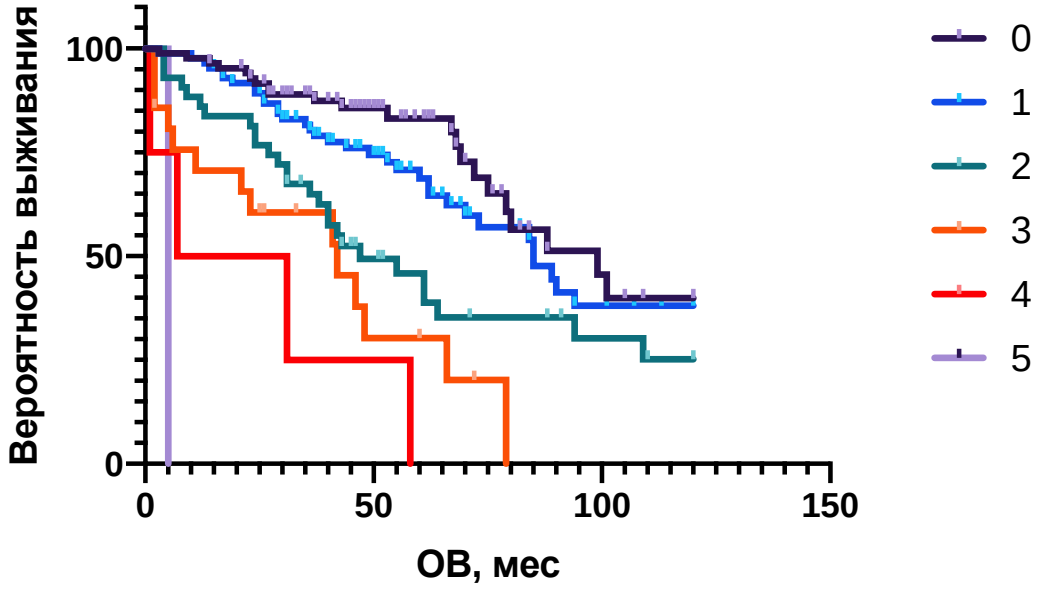


Рисунок 23 - Фактические результаты общей выживаемости больных множественной миеломой в зависимости от суммы баллов в соответствии с предложенной прогностической моделью.

С увеличением суммы баллов снижалось и время до второй линии терапии. Так, медиана TTNT2 у пациентов с 0 баллов составила – 48 месяцев, с 1 баллом – 48 месяцев, с 2 – 27 месяцев, с 3 – 21 месяц, с 4 – 9,5 месяцев , с 5 – 5 месяцев (p<0,0001) – рисунок 24.

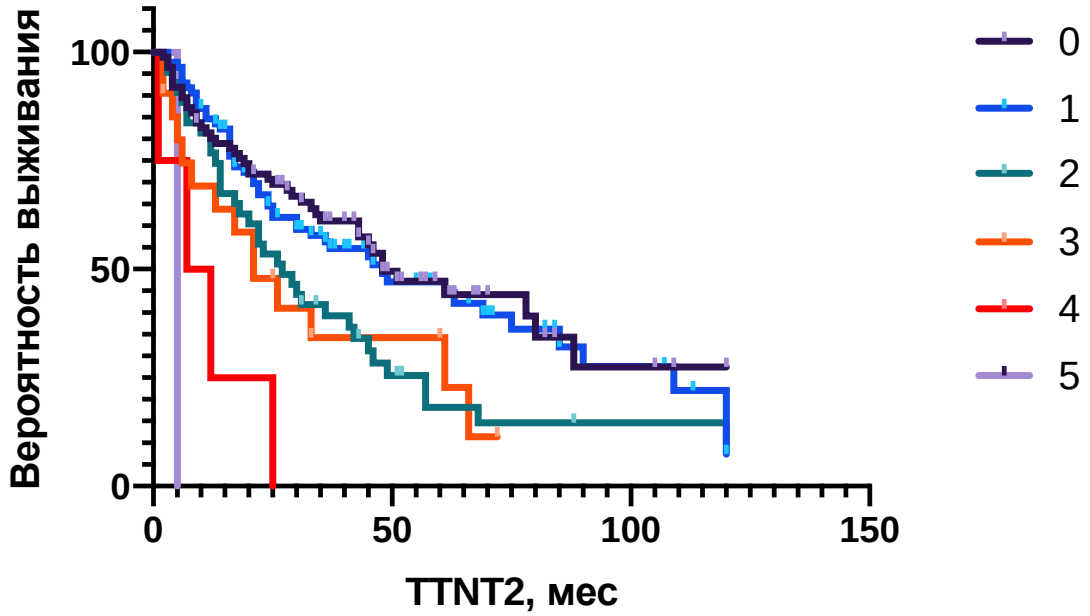


Рисунок 24 - Фактические результаты времени до второй линии терапии больных множественной миеломой в зависимости от суммы баллов в соответствии с предложенной прогностической моделью

При попарном сравнении результатов обращает на себя внимание формирование трех групп – низкого риска с 0-1 баллом, среднего риска – с 2-3 баллами и высокого риска с 4-5 баллами. Для каждой из этих групп проведена оценка ОВ и TTNT2 в зависимости от того, была ли выполнена аутологичная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток или нет.

Среди пациентов, которым была выполнена АТГСК максимальная сумма баллов составила 2. Медиана ОВ снижалась по мере увеличения суммы баллов – у пациентов с 0 баллов – 99 месяцев, с 1 баллом – 85 месяцев, медиана ОВ у пациентов с 2 баллами не достигнута ввиду малого срока наблюдения за пациентами. Время до второй линии терапии также снижалось с увеличением суммы баллов – 80, 46 и 14 месяцев соответственно (рисунок 25).

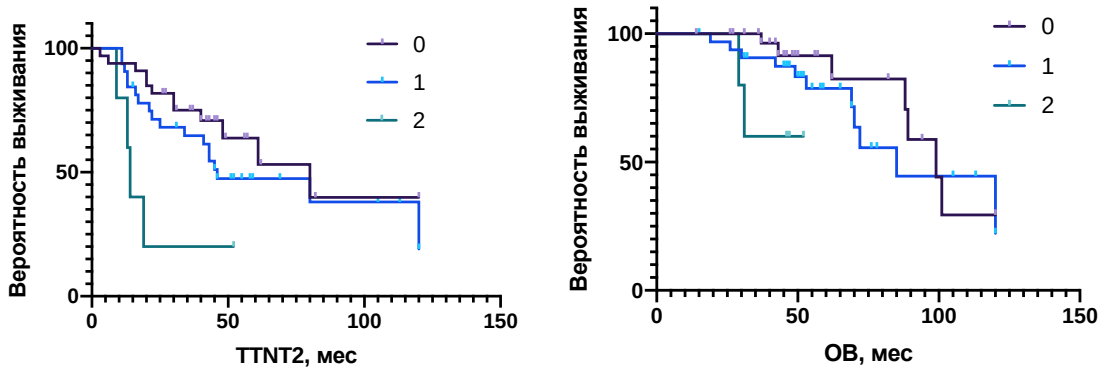


Рисунок 25 - ОВ и TTNT2 у пациентов, которым была выполнена АТГСК в первой линии в зависимости от суммы баллов в соответствии с предложенной прогностической моделью

Проведен анализ осложнений АТГСК в зависимости от суммы баллов. Так при увеличении количества баллов увеличивалась общая частота инфекционных эпизодов в период миелотоксического агранулоцитоза, увеличивалась частота тяжелых инфекций, а также длительность госпитализации. Общая частота инфекционных эпизодов составила 47%, 73% и 87% при 0, 1 и 2 баллах соответственно (рисунок 26).

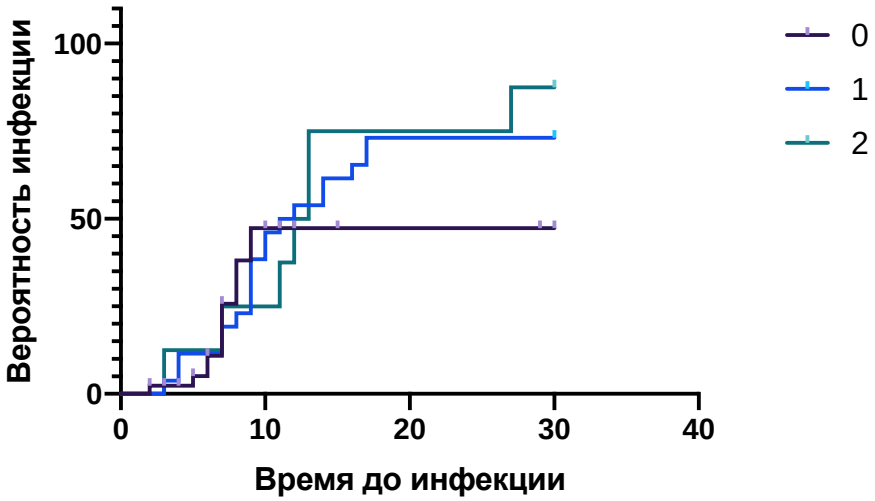


Рисунок 26 - Частота развития инфекционных осложнений у больных множественной миеломой в период АТГСК в зависимости от суммы баллов в соответствии с предложенной прогностической моделью.

Тяжелые инфекции развивались в данных подгруппах с частотой 17%, 27% и 53% (рисунок 27). К тяжелым инфекциям относились все случаи сепсиса, инвазивных грибковых инфекций и переводов в отделение реанимации в связи с инфекционной причиной.

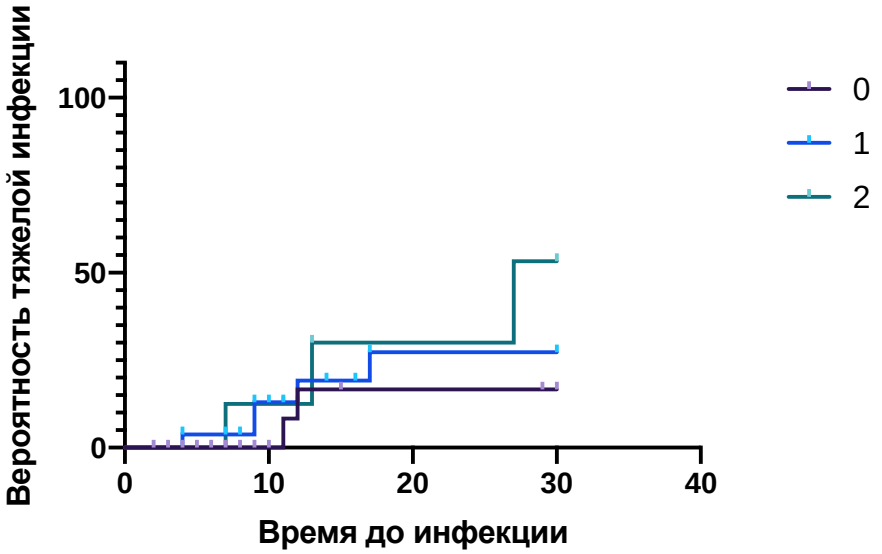


Рисунок 27 - Частота развития тяжелой инфекции у больных множественной миеломой в период АТГСК в зависимости от суммы баллов в соответствии с предложенной прогностической моделью

Медиана длительности госпитализации у пациентов с 0 баллов составила – 15 дней, с 1 баллом – 16 дней и с 2 баллами – 18,5 дней (рисунок 28)

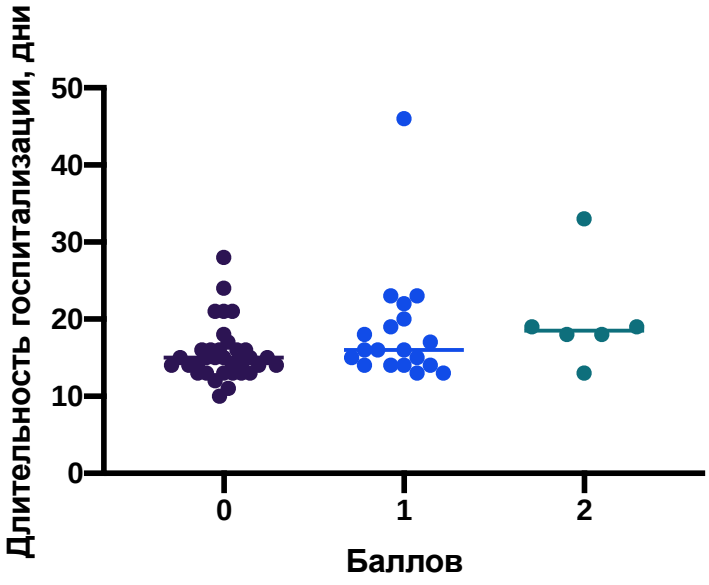


Рисунок 28 - Длительность госпитализации больных множественной миеломой после трансфузии аутологичных гемопоэтических стволовых клеток в зависимости от суммы баллов в соответствии с предложенной прогностической моделью.

С увеличением количества баллов увеличивалась частота инфекционных осложнений и отсрочек терапии в период проведения первой линии. Так у пациентов с 0 баллов данные показатели составили 5,8% и 11,6% соответственно, с 1 баллом – 18,8 и 20%, с 2 баллами 30,2 и 39,5%, с 3 баллами – 52,4% и 52,4%. У всех больных с 4 и 5 баллами развивались инфекционные осложнения в период проведения индукционной терапии, кроме того, всем больным из этой подгруппы потребовалась отсрочка терапии или редукция доз препаратов (рисунок 29).

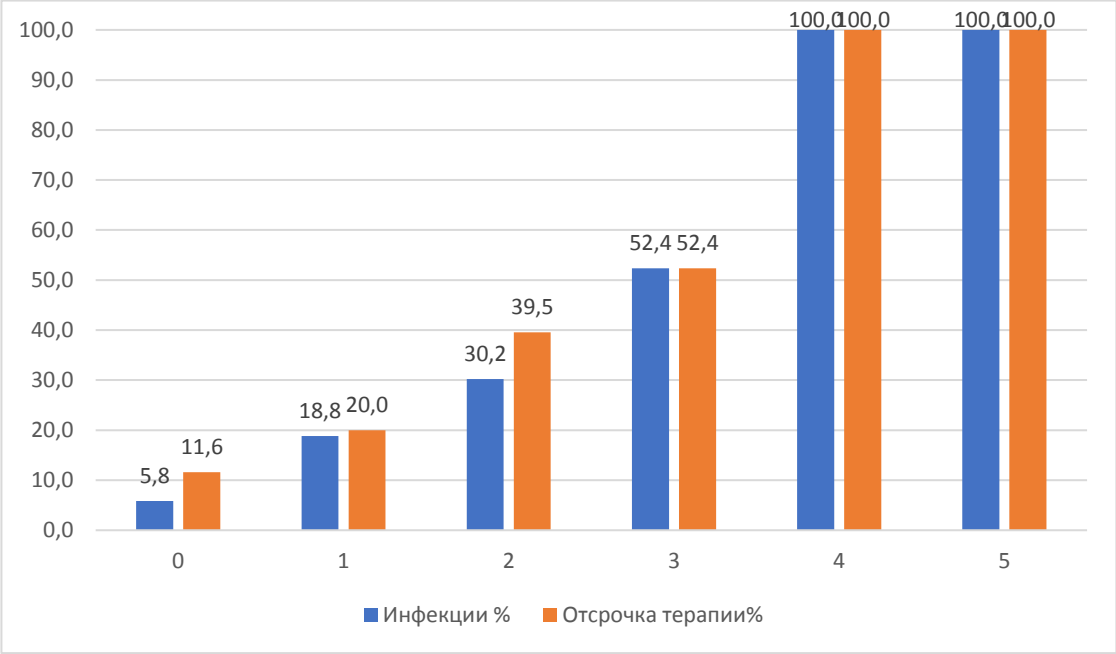


Рисунок 29 - Частота инфекционных осложнений и отсрочек терапии на этапе индукции у больных множественной миеломой в зависимости от суммы баллов в соответствии с предложенной прогностической моделью.

Следствием увеличения частоты отсрочек терапии и редукции доз препаратов в группе высокого риска явилось уменьшение частоты достижения оптимального ответа на терапию первой линии. Так, среди пациентов,

имевших 3 и более баллов очень хороший частичный ответ и более был достигнут в 19% случаев, тогда как в группе низкого риска этот показатель составил 43% (рисунок 30)

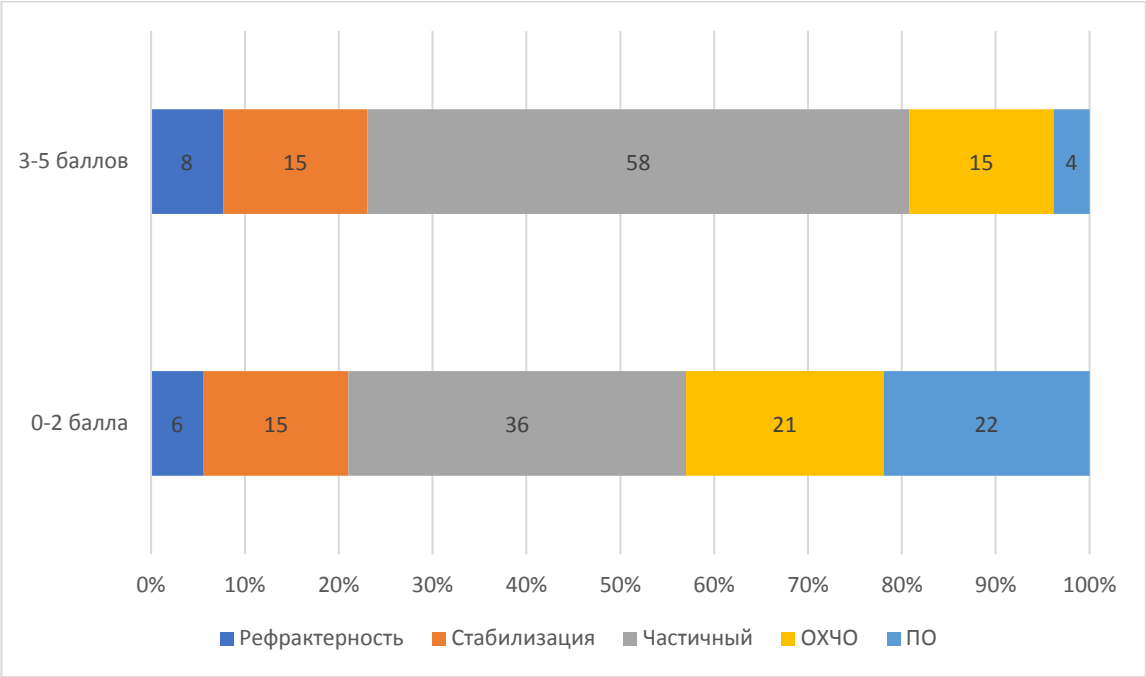


Рисунок 30 - Распределение достижения наилучшего ответа на химиотерапию первой линии в зависимости от суммы набранных баллов.

Таким образом, полученная модель крайне проста в подсчете, на ее основании можно прогнозировать ожидаемые риски проведения терапии – риски снижения дозировок препаратов, отсрочек очередного цикла, а также риска инфекционных осложнений. Данная модель позволяет предсказать снижение общей выживаемости по мере увеличения суммы баллов (рисунок 31)

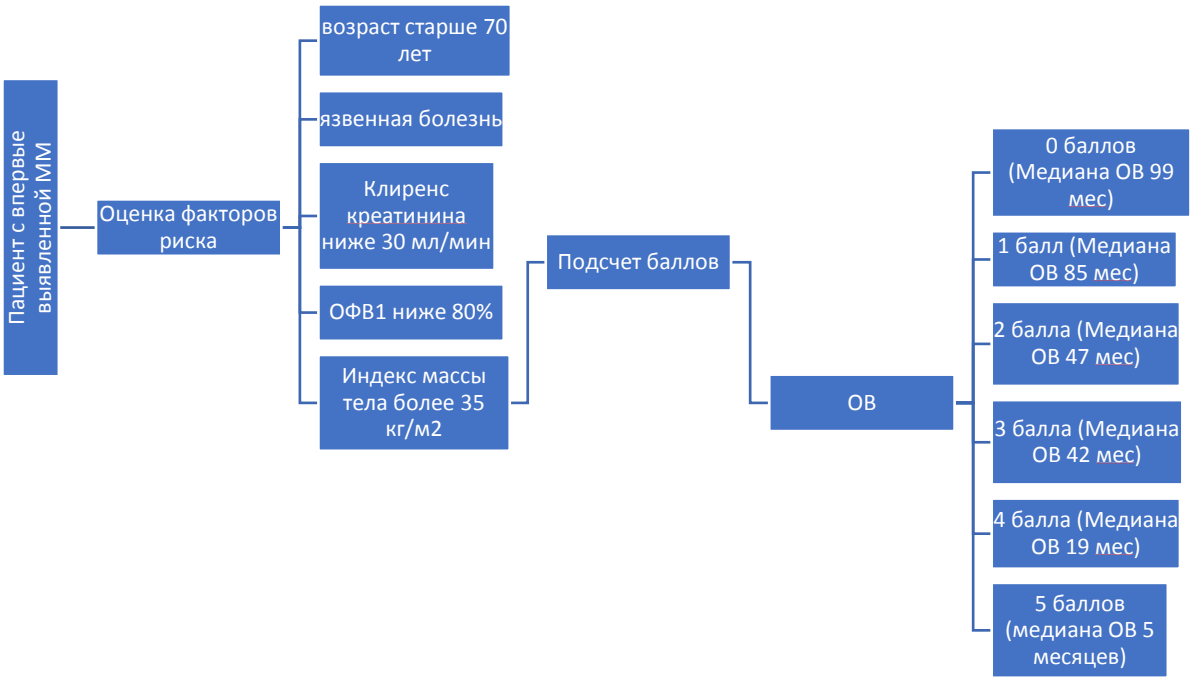


Рисунок 31 - Модель стратификации риска больных с множественной миеломой на основании комплексной оценки сопутствующей патологии.

С практической точки зрения следует отметить следующую особенность. Обращает на себя внимание тот факт, что в группе пациентов с 3 и более баллами в соответствии с разработанной моделью, при использовании в индукционных режимах алкилирующих препаратов (прежде всего, ПХТ в режиме VCD) медиана общей выживаемости была значительно ниже по сравнению с пациентами, не получившими данные лекарственные средства: медиана ОВ составила 21 месяц против 58 месяцев, соответственно, (p=0,05, ОР=2,61 [1,07-6,40]) – рисунок 32.

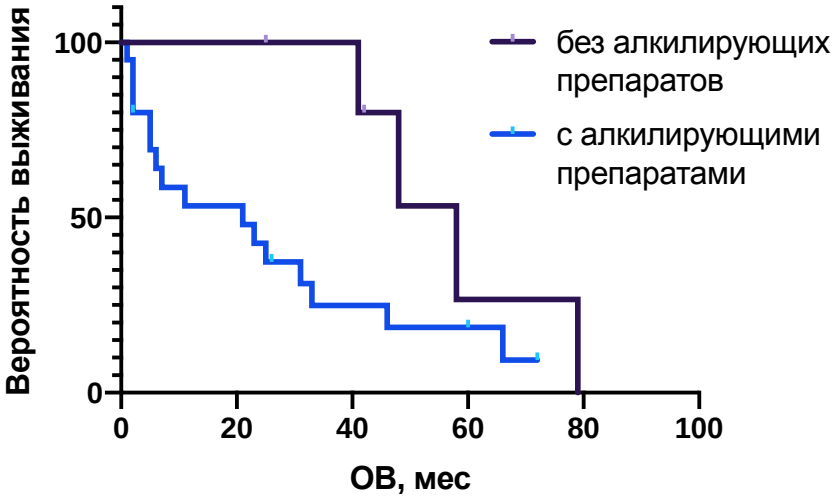


Рисунок 32 - ОВ пациентов множественной миеломой высокого риска в соответствии с предложенной прогностической моделью в зависимости от использования в структуре индукционной химиотерапии алкилирующих препаратов.

Заключение

В силу особенностей эпидемиологии, пациенты с ММ часто имеют сопутствующие заболевания. В ходе проведенного исследования 91% пациентов имели как минимум одно сопутствующее заболевание. В исследуемой популяции отсутствие какой-либо коморбидной патологии отмечено у 20 пациентов (8,3%). Одно сопутствующее заболевание имелось у 21 пациента (8,75%), два – у 49 пациентов (20,4%), 3 – у 59 пациентов (24,6%), 4 – у 35 больных (14,6%), 5 и более – у 56 больных (23,3%). Полученные результаты несколько выше, чем в популяционных исследованиях. В крупнейшем исследовании Sverrisdóttir et al., включившем более 13000 пациентов с ММ, 7404 (54,2%) пациента имели одно или более сопутствующих заболеваний в момент дебюта ММ [70].

По мере старения в исследуемой популяции увеличивалось количество сопутствующих заболеваний. Так, у пациентов старше 70 лет в 80% случаев имелась патология более 4 систем. Напротив, среди пациентов до 60 лет регистрировалось менее двух сопутствующих заболеваний в более чем половине случаев. Данный тренд представляется очевидным и также отражен в когортных исследованиях. В датское популяционное исследовании Gregersen et al. было включено 2190 пациентов. Распространенность коморбидности была выше у пациентов старше 65 лет по сравнению с более молодыми пациентами, например, три и более коморбидности у 226 (15,9%) пациентов >65 лет против 47 (6,1%) у пациентов моложе 65 лет ($P < 0,0001$).

В структуре сопутствующей патологии наиболее распространенными были заболевания сердечно-сосудистой системы (162 человека, 67,5%), дыхательной системы (40 человек, 16,7%), верхних отделов ЖКТ (115 человек, 41,9%), опорно-двигательной системы (108 человек, 45%), нарушения метаболизма (108 человек, 45%). Особое внимание следует уделить эпидемиологии ожирения. Морбидное ожирение 2 степени и выше было у 33 человек (13,75 %), а ожирение 3 степени у 7 человек (2,9%). Значимо реже

встречались: патология почек (42 пациента, 17,5%) и мочеполовой системы (38 человек, 15,8%), нижних отделов ЖКТ (20 человек, 8,3%), ревматологические (2 пациента, 0,8%), психиатрические (8 человек, 3,3%) и онкологические заболевания (17 человек, 7,1%). Самым частым заболеванием была артериальная гипертензия. Данная патология встретилась у 153 пациентов (63% больных). Все группы сопутствующих заболеваний объединяла тенденция к увеличению частоты по мере увеличения возраста.

В последнее время в литературе появляется все больше свидетельств негативного влияния сопутствующей патологии на результаты лечения онкологических и онкогематологических заболеваний. Показано, что сопутствующая патология препятствует проведению полноценных курсов химиотерапии, увеличивает количество осложнений, частоту госпитализаций, инфекций и летальность [121, 122].

При изучении влияния отдельных сопутствующих заболеваний в многофакторном анализе наибольшим образом влияли на общую выживаемость хроническая обструктивная болезнь легких (46 месяцев, против 79 месяцев (p=0,04, ОР=2,14 [1,02-4,49]), хроническая болезнь почек 41 против 88 месяцев, p<0,0001, ОР=6,20 [3,31-11,62]), ожирение 2-3 степени (31 против 85 месяцев, p<0,0001, ОР=3,80 [1,96-7,38]), язвенная болезнь желудка (46 против 85 месяцев, p<0,001, ОР=6,003 [2,68-13,46]).), возраст старше 70 лет (43 месяца против 84 месяцев, p=0,0079, ОР=1,95 [0,85-4,49]), анамнез ОНМК с резидуальным неврологическим дефицитом (47 против 80 месяцев, (p=0,03, ОР=1,59 [0,79-3,25]), а также осложненный сахарный диабет (22 против 79 месяцев, p=0,0045, ОР=10,27 [2,06-51,19]).

Влияние отдельных сопутствующих заболеваний подтверждается в ряде исследований. Так, в работе Rios-Tamayo [98] продемонстрирована ассоциация ряда заболеваний с ранней летальностью. Возраст, ХБП и респираторные заболевания явились предикторами ранней летальности к двум месяцам лечения. Возраст, ХБП, болезнь печени – предиктор ранней летальность к 6 месяцам терапии. Возраст, ХБП, ISS, вирусный гепатит С

обусловили раннюю летальность к году лечения. В целом, авторы приходят к выводу, что возраст и болезнь почек – доминирующие факторы риска неблагоприятного прогноза.

Так как не все заболевания одинаково влияют на прогноз, разработаны специальные методы количественной оценки сопутствующей патологии – так называемые индексы коморбидности, которые определяют значимость и вес отдельных сопутствующих заболеваний в соответствии с их влиянием на ключевые события (смертность, выживаемость, токсичность и эффективность терапии) [73].

В данной работе проанализированы 5 индексов коморбидности: Чарльсон, Фрайбург, Каплан-Фейнштейн, Сатариано, CIRS. Индексы коморбидности Сатариано, Каплан-Фейнштейн и CIRS не продемонстрировали способности к прогнозированию ухудшения результатов терапии пациентов с множественной миеломой. Медиана ОВ в группах высокого и низкого риска в этих трех индексах не отличалась. Так, при расчете индекса Сатариано медиана ОВ в данных подгруппах составила 75 и 85 месяцев (p=0,5, ОР=1,18 [0,74-1,88]), при расчете индекса Каплан-Фейнштейн – 73 и 79 месяцев, (p=0,4, ОР=1,19 [0,80-1,76]), а при расчете CIRS – 70 и 84 месяцев, (p=0,24, ОР=1,26 [0,86-1,86]) соответственно.

Значимая разница получена при оценке индексов Фрайбург и Чарльсон. Медиана ОВ у пациентов высокого риска при расчете индекса коморбидности Фрайбург составила 85 месяцев по сравнению с 41 месяцев в группе пациентов с 2-3 баллами (p<0,05, ОР=3,11 [1,53-6,33]), а при расчете индекса коморбидности Чарльсон данные показатели составили 58 и 89 месяцев (p=0,0008, ОР=2,09 [1,39-3,21]) соответственно.

Все индексы, кроме Сатариано, продемонстрировали способность к прогнозированию снижения результатов беспрогрессивной выживаемости. При расчете индекса Сатариано группы высокого и низкого риска не отличались - медиана TTNT2 была 48 месяцев в группе низкого риска против 33 месяцев в группе высокого риска (p=0,07, ОР=1,40 [0,96-2,05]). При расчете

остальных индексов медиана TTNT2 была значимо ниже в группах высокого риска: при расчете Чарльсон - 25 против 48 месяцев (p=0,02, ОР=1,57 [1,09-2,25]), CIRS - 30 против 51 месяца (p=0,01, ОР=1,51 [1,09-2,10]), Каплан-Фейнштейн - 33 против 47 месяцев (p=0,03, ОР=1,43 [1,03-1,98]), Фрайбург - 18 месяцев против 45 в группе низкого риска (p<0,05, ОР=1,63 [0,93-2,83].

При оценке всех индексов коморбидности в высокой группе риска значимо чаще встречались инфекционные осложнения и отсрочка лечения. Однако наибольшая разница между высокой и низкой группой риска отмечена при расчете индекса коморбидности Фрайбург и Чарльсон. Наименьшая разница отмечена при расчете индекса Сатариано и Каплан-Фейнштейн.

Таким образом, универсальными моделями для пациентов с множественной миеломой представляются индексы коморбидности Фрайбург и Чарльсон. При этом первая шкала представляется более удачной ввиду ее лаконичности, простоты подсчета и несколько лучшей предсказательной способности. Кроме того, универсальный индекс коморбидности Чарльсон не является специфичным для пациентов с ММ и включает в себя некоторые параметры (например, ревматологическая патология), которые по результатам некоторых работ улучшают показатели ОВ [241].

Превосходство индекса коморбидности Фрайбург, второе название которого «Специфичный для миеломы индекс коморбидности» продемонстрировано в целом ряде работ [25]. Вероятно, его преимущество обусловлено тем, что все его параметры независимо оказывают негативное влияние на результаты терапии пациентов с ММ.

Подтверждена первичная гипотеза о возможных механизмах ухудшения результатов лечения пациентов высокой группы риска. Так, среди больных с выраженной коморбидностью значимо чаще развивались инфекционные осложнения в период проведения индукционной терапии. Кроме того, пациентам высокой группы риска значимо чаще требовалась отсрочка очередного цикла или редукция доз химиопрепаратов в силу развития токсичности от проводимой полихимиотерапии. Связь увеличения частоты

нежелательных явлений и осложнений терапии продемонстрирована рядом авторов. Так, Lee et al. [69] показали, что частота нежелательных явлений 3 степени и выше в ходе проведения терапии составила 41% в группе фрэйл, по сравнению с 24% в группе не-фрэйл.

У пациентов с ожирением 2-3 степени, хронической обструктивной болезнью легких, хронической болезнью почек, язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки, или старше 70 лет наиболее часто развивались инфекционные осложнения. Отсрочка терапии или редукция доз препаратов чаще требовалась пациентам с артериальной гипертензией, осложненным сахарным диабетом, анамнезом нарушения мозгового кровообращения, ожирением 2-3 степени или старше 70 лет.

После проведения многофакторного анализа методом регрессии Кокса были выявлены сопутствующие заболевания, наиболее сильно оказывающие влияние на общую выживаемость. Это – хроническая обструктивная болезнь легких с ОФВ1<80%, хроническая болезнь почек с клиренсом креатинина ниже 30 мл/мин, индекс массы тела выше 35 кг/м^2, наличие язвенной болезни желудка или двенадцатиперстной кишки, а также возраст старше 70 лет. На основании совокупности данных факторов разработана прогностическая модель, позволяющая стратифицировать больных с множественной миеломой.

Увеличение количества баллов значимо влияло на результаты ОВ (p<0,0001). Медиана ОВ снижалась при возрастании суммы баллов (0 баллов – 99 месяцев, 1 балл – 85 месяцев, 2 балла – 47 месяцев, 3 балла – 42 месяцf, 4 балла – 19 месяцев, 5 баллов – 5 месяцев. Медиана TTNT2 у пациентов с 0 баллов составила – 48 месяцев, с 1 баллом – 48 месяцев, с 2 – 27 месяцев, с 3 – 21 месяц, с 4 – 9,5 месяцев, с 5 – 5 месяцев (p<0,0001). С увеличением суммы баллов увеличивалась частота инфекционных осложнений в период проведения индукционной химиотерапии, чаще требовалась отсрочка очередного курса лечения или редукция доз химиопрепаратов. Так у пациентов с 0 баллов данные показатели составили 5,8% и 11,6%

соответственно, с 1 баллом – 18,8 и 20%, с 2 баллами 30,2 и 39,5%, с 3 баллами – 52,4% и 52,4%. У всех больных с 4 и 5 баллами развивались инфекционные осложнения в период проведения индукционной терапии, кроме того, всем больным из этой подгруппы потребовалась отсрочка терапии или редукция доз препаратов. Следствием этого явилась значимо меньшая частота достижения оптимального ответа (как минимум очень хорошего частичного ответа) на терапию первой линии у пациентов с выраженной коморбидностью (19% против 45% в группе с суммой баллов менее 3).

Отдельно проанализированы результаты аутологичной трансплантации в зависимости от суммы баллов в разработанной модели. Так, с увеличением суммы баллов увеличивалась частота инфекционных осложнений, в том числе тяжелых инфекций. Пациенты с большим количеством баллов находились в стационаре дольше.

Пациенты, имевшие 3 и более балла имели худшие результаты полихимиотерапии с включением алкилирующих препаратов. У данной группы больных лучшие результаты были получены при использовании низкодозовых и двухкомпонентных режимов химиотерапии. Концепция ограничения доз препаратов и отказ от алкилатов-содержащих схем химиотерапии подтверждается в ряде исследований. В 2011 году M. Palumbo et al. предложили индивидуализировать терапию пациента с ММ на основании возраста, общесоматического статуса и сопутствующей патологии. Разработки персонализированной терапии на основании коморбидности продолжаются и по сей день. В одной из последних статей Derudas et al. [130] также предлагает концепцию ограничения интенсивности терапии и снижения доз препаратов по мере увеличения коморбидности. В своей работе он разделил пациентов по группам в зависимости от IMWG frailty score, включающего возраст, индекс коморбидности Чарльсон и степень активности пациента.

Таким образом, в ходе проведения настоящего исследования выявлено прогностическое влияние патологии отдельных органов и систем на

результаты терапии пациентов с множественной миеломой. Продемонстрировано влияние коморбидности не только на общую выживаемость, но и на время до второй линии терапии. Значимое увеличение частоты инфекционных осложнений, а также редукция доз препаратов и отсрочка очередного курса терапии были причиной ухудшения результатов терапии у пациентов с выраженной коморбидностью.

Кроме того, продемонстрирована возможность использования индексов коморбидности Фрайбург и Чарльсон для стратификации риска больных с множественной миеломой. Помимо снижения показателей общей и беспрогрессивной выживаемости, пациенты высокой группы риска имели более высокий риск инфекционных осложнений и отсрочек терапии, что эффективно позволяет стратифицировать больных по группам риска.

Наконец, разработанная исключительно на основании пациент-связанных факторов риска новая модель стратификации больных эффективно прогнозирует ухудшение результатов лечения пациентов с множественной миеломой. С увеличением суммы баллов увеличивалась частота инфекционных осложнений и отсрочек терапии, а также снижались показатели общей выживаемости и времени до второй линии терапии. Данная модель отработана в том числе на реципиентах аутологичной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток. В итоге продемонстрирована эффективность разработанного алгоритма по предсказанию инфекционного риска и риска пролонгации госпитализации.

Модель помогает индивидуализировать подход к индукционной терапии пациентов с множественной миеломой, ограничивая применение алкилирующих препаратов у пациентов высокой группы риска.

Выводы

1. Установлено, что у 91% пациентов с множественной миеломой выявляется, как минимум, одна сопутствующая патология. Заболевания сердечно-сосудистой системы диагностируются у 67,5% больных с множественной миеломой, патология опорно-двигательной системы – у 45%, метаболические расстройства также у 45% больных.

2. Среди механизмов, определяющих снижение общей выживаемости у коморбидных больных множественной миеломой, необходимо выделить повышение частоты инфекционных осложнений (в первую очередь бактериальных инфекций), а также отсрочек терапии или редукции доз препаратов. При изучении отдельных сопутствующих заболеваний, по результатам многофакторного анализа, наибольшим образом влияли на общую выживаемость хроническая обструктивная болезнь легких (46 месяцев, против 79 месяцев, $p=0,04$), хроническая болезнь почек (41 против 88 месяцев, $p<0,0001$), ожирение 2-3 степени (31 против 85 месяцев, $p<0,0001$), язвенная болезнь желудка (46 против 85 месяцев, $p<0,001$), возраст старше 70 лет (43 месяца против 84 месяцев, $p=0,0079$), наличие в анамнезе острого нарушения мозгового кровообращения с резидуальным неврологическим дефицитом (47 против 80 месяцев, $p=0,03$), а также осложненный сахарный диабет (22 против 79 месяцев, $p=0,0045$).

3. Для стратификации групп риска пациентов с ММ в реальной клинической практике целесообразно использовать индексы коморбидности Фрайбург или Чарльсон, которые позволяют определить группу пациентов высокого риска развития инфекционных осложнений, отсрочек терапии, и, как следствие, худших показателей общей выживаемости. Медиана общей выживаемости у пациентов низкого риска при расчете индекса коморбидности Фрайбург составила 85 месяцев по сравнению с 41 месяцем в группе пациентов высокого риска ($p <0,05$), а при расчете индекса коморбидности

Чарльсон данные показатели составили 89 и 58 месяцев (p=0,0008) соответственно.

4. Разработанная модель оценки коморбидности у пациентов с ММ включает хроническую обструктивную болезнь легких с ОФВ1<80%, хроническую болезнь почек со СКФ<30 мл/мин/1,73м^2, ожирение 2-3 степени (ИМТ более 35 кг/м^2), возраст старше 70 лет и язвенную болезнь, и позволяет выделить группу больных высокого риска.

5. Установлено, что с увеличением количества баллов, в рамках разработанной модели, снижается общая выживаемость, время до второй линии терапии, увеличивается частота инфекционных осложнений и отсрочек терапии. Медиана общей выживаемости уменьшается при возрастании суммы баллов (0 баллов – 99 месяцев, 1 балл – 85 месяцев, 2 балла – 47 месяцев, 3 балла – 42 месяца, 4 балла – 19 месяцев, 5 баллов – 5 месяцев. Медиана времени до второй линии терапии у пациентов с 0 баллов составила – 48 месяцев, с 1 баллом – 48 месяцев, с 2 – 27 месяцев, с 3 – 21 месяц, с 4 – 9,5 месяцев, с 5 – 5 месяцев (p<0,0001).

6. Пациенты высокой группы риска (3 и более баллов в рамках разработанной модели) имели худшие результаты терапии при использовании алкилирующих препаратов в структуре индукционной терапии по сравнению с режимами, содержащими только таргетные препараты (медиана общей выживаемости 21 месяц против 58 месяцев, p=0,05).

Практические рекомендации

1. С целью выяснения спектра сопутствующей патологии и стратификации риска больных множественной миеломой, на этапе первичной диагностики, целесообразно пользоваться индексом коморбидности Чарльсон или индексом коморбидности Фрайбург.

2. Хроническая обструктивная болезнь легких с ОФВ1<80%, хроническая болезнь почек со СКФ <30 мл/мин/1,73м^2, возраст старше 70 лет, язвенная болезнь и ожирение 2-3 степени являются неблагоприятными факторами прогноза, снижающими общую выживаемость. Пациенты, имеющие 2 и более состояния из указанных, относятся к группе высокого риска инфекционных осложнений в период миелотоксического агранулоцитоза в период АТГСК.

3. В качестве индукционной терапии рекомендуется предпочесть применению алкилирующих препаратов современные таргетные препараты у пациентов с 3 и более баллами по предложенной прогностической шкале.

Список сокращений и условных обозначений

АГ – артериальная гипертензия

АДГ – антидиуретический гормон

АТГСК – аутологичная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток

БА – бронхиальная астма

БПВ – беспрогрессивная выживаемость

ВАК – высшая аттестационная комиссия

ВВММ – впервые выявленная множественная миелома

ВИЧ – вирус иммунодефицита человека

ДБСТ – диффузная болезнь соединительной ткани

ДИ – доверительный интервал

ЖКТ – желудочно-кишечный тракт

ЗНО – злокачественное новообразование

ИК – индекс коморбидности

ИКЧ – индекс коморбидности Чарльсон

ИМ – инфаркт миокарда

КПИ – прогностический индекс по Карнофскому

ЛАЛ – летальность, ассоциированная с лечением

МАТ – моноклональное антитело

МГНЗ – моноклональная гаммапатия неясного значения

ММ – множественная миелома

МТС - метастаз

ОВ – общая выживаемость

ОМЛ – острый миелоидный лейкоз

ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения

ОПП – острое повреждение почек

ОР – отношение рисков

ОФВ1 – объем форсированного выдоха за 1 секунду

ОХЧО – очень хороший частичный ответ

ПК – плазматическая клетка

ПНС – периферическая нервная система

ПЭТ/КТ – позитронно-эмиссионная томография / компьютерная томография

РРММ – рецидивирующая / рефрактерная множественная миелома

СД – сахарный диабет

СКФ – скорость клубочковой фильтрации

СПИД – синдром приобретенного иммунодефицита

ССЗ – сердечно-сосудистое заболевание

ТАТГСК – тандемная аутологичная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток

ТИА – транзиторная ишемическая атака

ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких

ХБП – хроническая болезнь почек

ХМЛ – хронический миелолейкоз

ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких

ЦНС – центральная нервная система

ЧО – частичный ответ

ЯБЖ/ДПК – язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки

ASCA – антитела к Saccharomyces cerevisae

CIRS – Cumulative Illness Rating Scale – кумулятивная индекс коморбидности

ECOG – Eastern Cooperative Oncology Group – восточная кооперативная онкологическая группа

ESMO – European Society of Medical Oncology – европейское общество медицинской онкологии

FLC – Free Light Chain – свободные легкие цепи

GINA – global initiative for asthma – глобальная инициатива по изучению астмы

GOLD – global intiative for chronic obstructive pulmonary disease – глобальная инициатива по изучению хронической обструктивной болезни легких

HCT-CI – hematopoietic stem cell transplantation specific comorbidity index – индекс коморбидности, специфичный для трансплантации гемопоэтических стволовых клеток

HDAC – деацетилаза гистонов

IMWG – International Myeloma Working Group – международная рабочая группа по изучению множественной миеломы

ISS – International Staging System – международная система стадирования

KDIGO – Kidney Disease Improval Global Outcomes – организация по улучшению исходов у пациентов с болезнями почек

KPS – Karnofsky Performance Score – соматический статус по Карнофскому

MCI – Myeloma Specific Comorbidity Index – индекс коморбидности, специфичный для множественной миеломы

NYHA – New York Heart Association – Нью-Йоркская кардиологическая ассоциация

R-ISS – Revised International Staging System – пересмотренная международная система стадирования

TTNT2 – время до второй линии терапии

Приложения

Приложение 1. Кумулятивный индекс коморбидности (CIRS)

Кумулятивный индекс коморбидности позволяет оценить количество и тяжесть основных сопутствующих заболеваний

Обследования, необходимые для расчета:

- Клинический анализ крови
- Биохимический анализ крови с включением холестерина, триглицеридов, железа сыворотки, витамина B12, АЛТ, АСТ, билирубина, креатинина, мочевины, калий, натрий
- ЭКГ
- Рентгенография или КТ грудной клетки
- Осмотр гинеколога у женщин
- Осмотр эндокринолога
- Осмотр узкого специалиста, при необходимости

Кумулятивный индекс коморбидности (CIRS) оценивает 15 систем. В каждой системе выделяют 4 степени тяжести

1. Отсутствие патологии
2. Слабые симптомы или наличие проблемы в анамнезе
3. Наличие симптомов умеренной выраженности, или требуется амбулаторная терапия
4. Наличие тяжелых симптомов, неконтролируемые хронические проблемы, отсутствие контроля от терапии «первой линии»
5. Крайне тяжелое состояние, требуется немедленное лечение, наличие органной недостаточности, выраженное снижение качества жизни

Ниже приведен расчет по отдельным нозологиям:

Кардиологическая патология

0) Нет проблем.

1) Инфаркт миокарда более 5 лет назад/ эпизодическая стенокардия, контролируется препаратами.

2) Ишемическая болезнь сердца, компенсированная лекарствами, ежедневные антиангинальные препараты, мерцательная аритмия, блокада ветвей пучка Гиса, ежедневные антиаритмические препараты, фибрилляция предсердий

3) Инфаркт миокарда в течение 5 лет, нормальный стресс-тест, состояние после чрескожной коронарной ангиопластики или аортокоронарного шунтирования

4) Заметное ограничение активности, обусловленное патологией сердца (например, нестабильная стенокардия или трудноизлечимая застойная сердечная недостаточность).

Сосудистая патология

0) Нет проблем.

1) Артериальная гипертензия, компенсированная ограничением соли и снижением веса, сывороточный холестерин > 200 мг/дл.

2) Ежедневный прием антигипертензивных препаратов, один симптом атеросклеротического заболевания (стенокардия, хромота, отсутствие пульса на ногах, аневризма аорты < 4 см)

3) Два или более симптомов атеросклероза [см. выше].

4) Предшествующая операция по поводу сосудистой проблемы/аневризма аорты> 4 см.

Патология системы крови

0) Нет проблем.

1) Гемоглобин: женщины > 100 и < 120 г/л, мужчины > 120 и < 140 г/л, анемия хронического заболевания.

2) Гемоглобин: женщины > 80 и < 100 г/л, мужчины > 100 и < 120 г/л, анемия, вызванная дефицитом железа, витамина B12, или дефицита фолатов

или хронической почечной недостаточности, общее количество лейкоцитов > 2000, но < 4000/мкл

3) Гемоглобин: женщины < 80 г/л, мужчины < 100 г/л, общее количество лейкоцитов < 2000/мкл

4) Любая лейкемия, любая лимфома.

Патология дыхательной системы

0) Нет проблем.

1) Рецидивирующие эпизоды острого бронхита, астма, контролируемая, курильщик > 10, но менее 20 пачек в год.

2) ХОБЛ, требуется ежедневный прием теофиллина или ингаляторов, лечился от пневмонии два или более раз за последние пять лет, курильщик 20-40 пачек в год.

3) Ограниченная подвижность вследствие снижения дыхательной функции, требуются пероральные стероиды для лечения заболевания легких, заболевания легких для лечения которых требуются пероральные стероиды или выкуривается более 40 пачек в год.

4) Требуется дополнительный кислород, по крайней мере один эпизод дыхательной недостаточности, требующий вспомогательной вентиляции легких, любой рак легких.

Патология ЛОР-органов и глаз

0) Нет проблем.

1) Коррекция зрения, хронический синусит, легкая потеря слуха.

2) Коррекция зрения или читает с трудом, требуется слуховой аппарат, хронические синоназальные жалобы, требующие приема лекарств, требуется прием лекарств от головокружения.

3) Частично слепой (для выхода на улицу требуется сопровождение), не может читать, разговорный слух снижен с помощью слухового аппарата.

4) Функциональная слепота, функциональная глухота, ларингэктомия, требуется хирургическое вмешательство по поводу головокружения.

Патология верхних отделов желудочно-кишечного тракта

0) Нет проблем.

1) Жалобы на хиатальную грыжу, изжогу лечатся простыми лекарствами.

2) Требуется ежедневный прием Н2-блокаторов или антацидов, документированная язва желудка или двенадцатиперстной кишки в течение пяти лет.

3) Активная язва, гиакия положительный стул, любое нарушение глотания или дисфагия.

4) Рак желудка, история перфоративной язвы, мелена или гематохезия из верхних отделов ЖКТ

Патология нижних отделов желудочно-кишечного тракта

0) Нет проблем.

1) Запор лечится с помощью обычных лекарств, активный геморрой, состояние после удаления грыжи.

2) Требуются ежедневные объемные слабительные или размягчители стула, дивертикулез, нелеченная грыжа.

3) Недержание кишечника в течение последнего года, ежедневное использование стимулирующих слабительных или клизм.

4) Гематохезия из нижнего отдела желудочно-кишечного тракта, в настоящее время, обострение дивертикулита, состояние после кишечной непроходимости, карциномы кишечника.

Патология печени

0) Нет проблем.

1) История гепатита > 5 лет назад, холецистэктомия.

2) Умеренно повышенные показатели ферментов (до 150% от нормы), гепатит в течение пяти лет, холелитиаз, ежедневное или тяжелое употребление алкоголя в течение пяти лет.

3) Повышенный билирубин (общий > 2), значительное повышение ферментов (> 150% от нормы), требуется дополнительный прием панкреатических ферментов для переваривания пищи.

4) Обструкция желчных путей, любая карцинома желчного дерева/холецистит/панкреатит/активный гепатит.

Патология почек

0) Нет проблем.

1) Мочекаменная болезнь в течение последних 10 лет или бессимптомное, пиелонефрит в течение 5 лет.

2) Креатинин сыворотки > 1,5, но < 3,0 мг% без приема диуретиков или антигипертензивных препаратов.

3) Креатинин сыворотки > 3,0 мг% или креатинин сыворотки > 1,5 мг% в сочетании с диуретиком, антигипертензивной или бикарбонатной терапией, текущим пиелонефритом.

4). Требуется диализ, карцинома почек.

Патология мочеполовой системы

0) Нет проблем.

1) Стрессовое недержание мочи, гистерэктомия без симптомов мочеиспускания.

2) Ненормальный мазок, частые инфекции мочевыводящих путей (три или более за последний год), недержание мочи (не стрессовое) у женщин, текущая ИМП, любая процедура отведения мочи, состояние после трансуретральной резекции предстательной железы

3) Рак предстательной железы in situ, вагинальное кровотечение, цервикальная карцинома in situ, гематурия, состояние после уросепсиса в прошлом году.

4) Острая задержка мочи, любая карцинома мочеполового тракта, кроме указанных выше.

Патология опорно-двигательной системы, кожи

0) Нет проблем.

1) Принимает лекарства от артрита или имеет легкое ограничение дневной активности из-за патологии суставов, эксцизия немеланомного рака кожи, кожные инфекции, требующие приема антибиотиков в течение года.

2) Ежедневный прием противоартритных препаратов или использование вспомогательных устройств, или умеренное ограничение дневной активности/ ежедневные лекарства для лечения хронических заболеваний кожи, меланома без метастазов.

3) Тяжелые нарушения опорно-двигательной системы вследствие артрита, требуются стероиды для лечения артрита, компрессионные переломы позвонков вследствие остеопороза.

4) Привязанность к инвалидной коляске, тяжелая деформация суставов или серьезные нарушения в использовании, остеомиелит, любая карцинома костей или мышц, метастатическая меланома.

Неврологическая патология

0) Нет проблем.

1) Частые головные боли, требующие приема лекарств без вмешательства в повседневную деятельность, анамнез транзиторных ишемических атак

2) Требуются ежедневные препараты для лечения хронических головных болей или головных болей, которые регулярно мешают повседневной жизни

3) Цереброваскулярная болезнь с легкой остаточной дисфункцией, любая нейрохирургическая операция на ЦНС/

нейродегенеративное заболевание - умеренная степень тяжести.

4) Цереброваскулярная болезнь с остаточным функциональным гемипарезом или афазией/нейродегенеративное заболевание тяжелое течение.

Метаболические нарушения, болезни молочной железы

0) Нет проблем.

1) Сахарный диабет, компенсированный диетой/ожирение: ИМТ > 30 кг/м^2, требуется замена тиреоидных гормонов

2) Сахарный диабет, требующий применения инсулина или пероральных средств, фиброкистозная болезнь молочной железы.

3) Любые электролитные нарушения, требующие стационарного лечения, морбидное ожирение ИМТ > 45 кг/м^2.

4) Тяжелый или плохо контролируемый сахарный диабет или диабетическая кома в течение последнего года, требуется замена гормонов надпочечников, карцинома надпочечников, щитовидной железы или молочной железы.

Психиатрическая патология

0) Отсутствие психиатрических проблем или их наличие в анамнезе.

1) Незначительное психиатрическое заболевание или его наличие в анамнезе. В частности: предыдущее амбулаторное психиатрическое лечение во время кризиса, амбулаторное лечение депрессии > 10 лет назад, текущее использование транквилизаторов для лечения эпизодической тревоги (эпизодическое использование)/ легкая ранняя деменция

2) История большой депрессии (по критериям DSM III-R) в течение последних 10 лет (леченная или нелеченая), легкая деменция, любая предыдущая психиатрическая госпитализация, любой психотический эпизод в истории злоупотребления психоактивными веществами > 10 лет назад.

3) В настоящее время соответствует критериям DSM III-R для большой депрессии или двух или более эпизодов большой депрессии за последние 10 лет, умеренная деменция (MMS 15-20), в настоящее время использует ежедневные противотревожные препараты, в настоящее время соответствует критериям DSM III-R для наркомании или зависимости, требует ежедневного приема антипсихотических препаратов.

4) Текущее психическое заболевание, требующее психиатрической госпитализации, помещения в стационар или интенсивного амбулаторного лечения, например, пациенты с тяжелой или суицидальной депрессией, острым психозом или психотической декомпенсацией, тяжелым возбуждением при деменции, тяжелой наркоманией и т.д., тяжелая деменция.

Максимальная сумма баллов – 56.

Список литературы

1. Бессмельцев, С. С. Множественная миелома / С. С. Бессмельцев, К. М. Абдулкадыров. - М., МК, 2016. - 504 с.

2. Бортезомиб в терапии 1-й линии при лечении больных множественной миеломой / С. С. Бессмельцев, Л. В. Стельмашенко, Е. В. Карягина [и др.] // Российские медицинские вести. – 2009. – Т. 15, No 4. – С. 29–37.

3. Влияние бронхолегочной патологии на общую выживаемость пациентов с множественной миеломой / Е. С. Михайлов, Ю. С. Осипов, Г. Н. Салогуб [и др.]. // Вестник гематологии. - 2019. - Т. 15, № 1. - С. 16-21.

4. Влияние коморбидности на эффективность лечения пациентов с множественной миеломой / Е. В. Романова // Сибирский медицинский журнал. - 2015. - № 3. - 54-57.

5. Инфекционные осложнения у пациентов с множественной миеломой, перенесших аутологичную трансплантацию стволовых клеток периферической крови / В. Н. Чеботкевич, А. В. Кулешова, А. А. Жернякова [и др.] // Клеточная терапия и трансплантация. – 2021. – Т. 10, N 1. – С. 63-68

6. Каприн, А.Д. Злокачественные новообразования в России в 2017 году (заболеваемость и смертность) / А.Д. Каприн, В.В. Старинский, Г.В. Петрова. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2018. – 250 с.

7. Коморбидность и персонализированная терапия множественной миеломы в реальной клинической практике / Н. В. Скворцова, И. Б. Ковынев, К.В. Хальзов, И.Н. Нечунаева, Т.И. Поспелова // Клиническая онкогематология. - 2020. - Т. 13, № 3. - С. 322-34.

8. Множественная миелома: диагностика и терапия (часть 1) / С. С. Бессмельцев // Вестник гематологии. – 2022. – Т. 18, №2. – С. 4–26.

9. Множественная миелома. Клинические рекомендации [Электронный ресурс]. – Режим доступа: https://rusoncohem.ru/wp-content/uploads/2019/11/Mnozhestvennaya-mieloma.pdf

10. Множественная миелома. Клинические рекомендации 2014 [Электронный ресурс]. – Режим доступа: https://blood.ru/documents/clinical%20guidelines/20.%20klinicheskie-rekomendacii-2014-mieloma.pdf

11. Осложнения множественной миеломы и методы их коррекции / Г. Н. Салогуб // Вестник гематологии. - 2014. - Т. 10, № 3. - С. 39-50.

12. Ретроспективный анализ выживаемости больных множественной миеломой после трансплантации аутологичных стволовых клеток/ Кострома И.И., Жернякова А.А., Запреева И.М. [и др.] // Клиническая онкогематология. – 2021. – Т. 14, No1. – С. 73-79.

13. Романенко, Н.А. Анемия при онкогематологических и онкологических заболеваниях: патогенез, классификация, клиника, терапия: учебное пособие / Н.А. Романенко, С.В. Грицаев, С.С. Бессмельцев. – М.: ООО «Полисса медиа груп», 2021. – 112 с.

14. Рукавицын, О. А. Гематология: национальное руководство [Электронный ресурс] / под ред. О. А. Рукавицына - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2017. -784 с.

15. Скворцова, Н.В. Коморбидность и персонифицированная терапия множественной миеломы в реальной клинической практике / Н.В. Скворцова: дис. ... докт. мед. наук: 14.01.04. - Новосибирск., 2020. - 317 с.

16. Современные проблемы измерения полиморбидности / Ю. И. Журавлев, В. Н. Тхорикова // Научные ведомости БелГУ. Сер. Медицина. Фармация. - 2013. - №11(154), вып.22.-С. 214-219.

17. Сравнительный анализ методов оценки коморбидной патологии населения Ханты-Мансийского автономного округа в практике / Петров И.М., Дьячкова Э.Э., Губков А.Б., Рагозин Р.О., Попова О.Н.// Экология человека. - 2019. - № 3. - С. 10-16.

18. Стратификация больных множественной миеломой: современное состояние вопроса и дальнейшие перспективы / А.Ю. Аксенова, А.С. Жук, Е.И. Степченкова, С.В. Грицаев // Клиническая онкогематология. – 2022. – Т. 3, №15. – С. 259–70.

19. Частота и структура коморбидных состояний у пациентов с множественной миеломой по данным городского гематологического центра г. Новосибирска / Н.В. Скворцова, Т.И. Поспелова, И.Б. Ковынев [и др.] // Бюллетень СО РАМН. – 2014. – Т. 34, No 6. – С. 47–52.

20. Эпидемиология множественной миеломы в городе Москва / О.Ю. Виноградова, В.В. Птушкин, М.В. Черников, В.А. Жеребцова // Терапевтический архив. – 2019. – No 7. – С. 83–92.

21. Эпидемиология множественной миеломы в Новосибирске (Сибирский федеральный округ) / Н.В. Скворцова, Т.И. Поспелова, И.Б. Ковынев [и др.] // Клиническая онкогематология. – 2019. – Т. 12, No 1. – С. 86–94.

22. Эффективность повторной терапии бортезомибом у пациентов с рефрактерными и рецидивирующими формами множественной миеломы / Н.В. Скворцова, Т.И. Поспелова, И.Н. Нечунаева [и др.] // Бюллетень СО РАМН. – 2013. – Т. 33, No 1. – С. 76–81.

23. A case of tumor lysis syndrome and acute renal failure associated with elotuzumab treatment in multiple myeloma / D. K. Atchison, , Humes, H. D. // Clin Nephrol Case Stud. – 2017. Vol. 5, N 1. – P. 78–81

24. A comparison of three different approaches to defining frailty in older patients with multiple myeloma / Ariel Isaacs, Mark Fiala, Sascha Tuchman, Tanya M Wildes // J Geriatr Oncol. – 2020. - Vol. 11, №2. - P. 311-315

25. A concise revised Myeloma Comorbidity Index as a valid prognostic instrument in a large cohort of 801 multiple myeloma patients / Minija Engelhardt, A-S Domm, S M Dold [et al.] // Haematologica. – 2017. – Vol. 102, №5. – P. 910–921.

26. A novel Haemato-oncology Frailty (HOF) score tool predicts survival in over 80s with Multiple Myeloma / R. Hinton, S. Levy, R. Szydlo [et al.] // Br J of Haematol. – 2019. – Vol. 187, N 3. – e72-e75.

27. A population study to define the incidence and survival of multiple myeloma in a National Health Service Region in UK / K J Phekoo, S A Schey, M A Richards // Br J Haematol. – 2004. – Vol. 127, №3. – P. 299-304

28. A simplified frailty scale predicts outcomes in transplant-ineligible patients with newly diagnosed multiple myeloma treated in the FIRST (MM-020) trial / T. Facon, M. A. Dimopoulos, N. Meuleman [et al.] // Leukemia. – 2020. - Vol. 34, N 1. – P. 224–233

29. A systematic classification of death causes in multiple myeloma / E. K. Mai, E. M. Haas, S. Lücke, M. Löpprich [et al.] // Blood Cancer J. – 2018. – Vol. 8, N 3:30

30. Adipocytes contribute to the growth and progression of multiple myeloma: Unraveling obesity related differences in adipocyte signaling / E. M. Bullwinkle, M. D. Parker, N. F. Bonan [et al.] // Cancer Lett. – 2016. – Vol. 380, N 1. – P. 114–121

31. Advances in understanding prognosis in myeloma / D. Smith, K. Yong // Br J Haematol. – 2016. – Vol. 175, N 3. – P. 367-380.

32. Age is not a prognostic variable with autotransplants for multiple myeloma/ D. S. Siegel, K. R. Desikan, J. Mehta [et al.] // Blood. – 1999. – Vol. 93, N 1 – P. 51-54

33. Allogeneic transplantation of multiple myeloma patients may allow long-term survival in carefully selected patients with acceptable toxicity and preserved quality of life / C. Greil, M. Engelhardt, G. Ihorst [et al.] // Haematologica. – 2019. – Vol. 104, N 2. – P. 370–379

34. Assessing the effect of obesity-related traits on multiple myeloma using a Mendelian randomisation approach / M. Went, A. Sud, P. Law [et al.] // Blood Cancer Journal – 2017. – Vol. 7, N 6: e573

35. Assessment of vulnerability measures and their effect on survival in a real-life population of multiple myeloma patients registered at Marche Region Multiple Myeloma Registry / M. Offidani, L. Corvatta, C. Polloni [et al.] // Clin Lymphoma Myeloma Leuk. – 2012. – Vol. 12, N 6. – P. 423–432

36. Association of Socioeconomic Status with Outcomes of Autologous Hematopoietic Cell Transplantation for Multiple Myeloma / S. Hong, L. Rybicki, D. Abounader [et al.] // Biol Blood Marrow Transplant. – 2016. – Vol. 22, N 6. – P. 1141-1144

37. Autologous Hematopoietic Cell Transplantation in Patients With Multiple Myeloma: Effect of Age / B. Dhakal, A. Nelson, M. Guru [et al.] // Clin Lymphoma Myeloma and Leuk. – 2017 – Vol.17, N 3. – P. 165–172

38. Autologous stem cell transplantation in elderly multiple myeloma patients with multiple myeloma: evaluation of its safety and efficacy/ J. Stettler, U. Novak, G. M. Baerlocher [et al.] // Leuk Lymphoma. – 2017. – Vol. 58, N 5 – P. 1076-1083

39. Autologous stem cell transplantation in patients of 70 years and older with multiple myeloma: Results from a matched pair analysis/S. Kumar, D. Dingli, M. Q. Lacy [et al.] // Am J Hematol. – 2008 – Vol. 83, N 8 – P. 614-7

40. Autologous transplantation and maintenance therapy in multiple myeloma / Palumbo A., Cavallo F., Gay F. [et al.] // N Engl J Med. – 2014. – Vol. 371, N 10. – P. 895–905

41. Biological and prognostic impact of APOBEC-induced mutations in the spectrum of plasma cell dyscrasias and multiple myeloma cell lines / F. Maura, M. Petljak, M. Lionetti [et al.] // Leukemia. – 2018. – Vol. 32, N4, P. 1044-1048

42. Body Fatness and Cancer — Viewpoint of the IARC Working Group / B. Lauby-Secretan, C. Scoccianti, D. Loomis [et al.] / N Engl J Med. - 2016. – Vol. 375, N 8. – P. 794–798

43. Body mass index and physical activity at different ages and risk of multiple myeloma in the NIH-AARP diet and health study / J .N. Hofmann, S. C.

Moore, U. Lim, Y. Park [et al.] // Am J Epidemiol. – 2013. – Vol. 177, N 8. – P. 776–786

44. Body mass index and risk of multiple myeloma: A meta-analysis / S. C. Larsson, A. Wolk // Int J Cancer. - 2007. – Vol. 121, N 11. – P. 2512–2516

45. Body mass index and risk of multiple myeloma: A meta-analysis of prospective studies / A. Wallin, S. C. Larsson // Eur J Cancer. – 2011. – Vol. 47, N 11. – P. 1606–1615

46. Body mass index, abnormal glucose metabolism, and mortality from hematopoietic cancer / B. C. H. Chiu, S. M. Gapstur, P. Greenland [et al.] // Cancer Epidemiol Biomarkers and Prev. – 2006. – Vol. 15, N 12. – P. 2348–2354

47. Body mass index, physical activity, and risk of multiple myeloma / B. M. Birmann, E. Giovannucci, B. Rosner [et al.]// Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. – 2007. – Vol. 16, N 7. – P. 1474–1478.

48. Body size and multiple myeloma mortality: A pooled analysis of 20 prospective studies / L. R. Teras. C. M. Kitahara, B. M. Birmann [et al.] // Br J Haematol. - 2014. – Vol. 166, N 5. – P. 667–676.

49. Body size and obesity during adulthood, and risk of lympho-haematopoietic cancers: An update of the WCRF-AICR systematic review of published prospective studies / Abar, L., Sobiecki, J. G., Cariolou. [et al.] //Ann. Oncol. – 2019. – Vol. 30, №4. – P. 528-541.

50. Bone marrow angiogenesis in 400 patients with monoclonal gammopathy of undetermined significance, multiple myeloma, and primary amyloidosis / S. V. Rajkumar, R. A. Mesa, R. Fonseca [et al.] // Clin Cancer Res. – 2002. – Vol. 8, N 7. – P. 2210-6.

51. Bortesomib plus melphalan and prednisone for initial treatment of multiple myeloma / J. F. San Miguel, R. Schlag, N. K Khuazheva [et al.] // N Engl J Med. – 2008. – Vol. 359, N 9. – P. 906-17.

52. Bortesomib. [URL]: https://www.drugs.com/mtm/bortezomib.html

53. Bortezomib Induction and Maintenance in Patients with Newly Diagnosed Multiple Myeloma: Long-Term Follow-up of the HOVON-65/GMMG-

HD4 Trial / P. Sonneveld, H. J. Salwender, B. V. D. Holt [et al.] // Blood. – 2015. – Vol. 126, N 23

54. Bortezomib induction and maintenance treatment in patients with newly diagnosed multiple myeloma: results of the randomized phase III HOVON-65/ GMMG-HD4 trial / P. Sonneveld, I.G.H. Schmidt-Wolf, B. van der Holt [et al.] // J. Clin. Oncol. – 2012. – Vol. 30, N 24. – P. 2946–2955

55. Bortezomib with lenalidomide and dexamethasone versus lenalidomide and dexamethasone alone in patients with newly diagnosed myeloma without intent for immediate autologous stem-cell transplant (SWOG S0777): a randomised, open-label, phase 3 trial / B. G. M. Durie, A. Hoering, M. H. Abidi [et al.] // Lancet. – 2017 – Vol. 389 (10068). – P. 519-527.

56. Bortezomib-based therapy for relapsed/refractory multiple myeloma in real-world medical practice / E. Terpos, E. Katodritou, V. Hungria [et al.] // Eur J Haematol. – 2018. – Vol. 101, N 4. – P. 556–565

57. 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, N 10192. – P. 29-38

58. Burden of Treatment Among Older Adults With Newly Diagnosed Multiple Myeloma / H. S. Mian, M. A. Fiala, T. M. Wildes // Clin Lymphoma, Myeloma Leuk. - 2021. – Vol. 21, N 2. - e152–e159

59. Cancer Incidence and Mortality Trends Among Whites in the United States / S. S. Devesa, D. T. Silverman, L. Young [et al.] // J Natl Cancer Inst. – 1987. – Vol. 79, N4 – P. 701-70

60. Cancer Statistics / R. L. Siegel, K. D. Miller, H. E. Fuchs [et al.]. // CA Cancer J Clin. – 2021. – Vol. 71, N 1. – P. 9-33

61. Cardiomyopathy in patients after posttransplant cyclophosphamide–based hematopoietic cell transplantation / C. J. Lin, J. M. Vader, M. Slade [et al.] // Cancer. – Vol. 123, N 10. – P. 1800–1809

62. Carfilzomib or bortezomib in combination with lenalidomide and dexamethasone for patients with newly diagnosed multiple myeloma without intention for immediate autologous stem-cell transplantation (ENDURANCE): a multicentre, open-label, phase 3, randomised, controlled trial /. S. K. Kumar, S. J. Jacobus, A. D. Cohen [et al.] // Lancet Oncol. – 2020. - Vol. 21, N 10. – P. 1317-1330

63. Carfilzomib, dexamethasone, and daratumumab in Asian patients with relapsed or refractory multiple myeloma: post hoc subgroup analysis of the phase 3 CANDOR trial / K. Suzuki, C. K. Min, K. Kim [et al.] // Int J Hematol. – 2021. – Vol. 114, N 6. – P. 653-663

64. Carfilzomib, lenalidomide, and dexamethasone (KRd) versus bortezomib, lenalidomide, and dexa- methasone (VRd) for initial therapy of newly diagnosed multiple myeloma (NDMM): results of ENDURANCE (E1A11) phase III trial / S. Kumar, S. Jacobus, A. Cohen [et al.] // J Clin Oncol. – 2020. – Vol. 38(suppl18)

65. Carfilzomib, lenalidomide, and dexamethasone for relapsed multiple myeloma / A. K. Stewart, S. V. Rajkumar, M. A. Dimopoulos [et al.] // N Engl J Med. – 2015. – Vol. 372, N 2. – P. 142–152.

66. Chemotherapy plus lenalidomide versus autologous transplantation, followed by lenalidomide plus prednisone versus lenalidomide maintenance, in patients with multiple myeloma: a randomised, multicentre, phase 3 trial / F. Gay, S. Olivia, M. T. Petrucci [et al.] // The Lancet Oncol. – 2015. – Vol. 16, N 16. – P. 1617-1629

67. Ciltacabtagene autoleucel, a B-cell maturation antigen-directed chimeric antigen receptor T-cell therapy in patients with relapsed or refractory multiple myeloma (CARTITUDE-1): a phase 1b/2 open-label study / J. G. Berdeja, D. Madduri, S. Z. Usmani [et al.] // Lancet. – 2021. – Vol. 398 (10297). – P. 314-324.

68. Clinical features and prognosis of 93 elderly patients with multiple myeloma / H. M. Chen, F. Zhou, W. Wei // Zhonghua Xue Ye Xue Za Zhi. – 2017. – Vol. 38, N 9. – P. 744–748

69. Clinical impact of frailty on treatment outcomes of elderly patients with relapsed and/or refractory multiple myeloma treated with lenalidomide plus dexamethasone / H. S. Lee, K. Kim, S. S. Yoon // Int J Hematol. – 2021. – Vol. 113, N 1. – P. 81-91

70. Comorbidities in multiple myeloma and implications on survival: A population-based study / I. S. Sverrisdottir, S. Rognvaldsson, S. Thorsteinsdottir [et al.] // Eur J Haematol. – 2021. – Vol. 106, N 6. – P. 774-782

71. Comorbidities, Alcohol Use Disorder, and Age Predict Outcomes after Autologous Hematopoietic Cell Transplantation for Lymphoma / S. A. Graf, J. E. Vaughn, T. R. Chauncey [et al.] // Biol Blood Marrow Translant. – 2016. – Vol. 22, N 9. – P. 1582-1587

72. Comorbidity as a prognostic variable in multiple myeloma: comparative evaluation of common comorbidity scores and use of a novel MM–comorbidity score / M. Kleber, G. Ihorst, M. Terhorst [et al.] // Blood Cancer J. – 2011. – Vol. 1, N 9. E35

73. Comorbidity in Older Adults with Cancer / G. R. Williams, A. Mackenzie, A. Magnuson [et al.] // J Geriatr Oncol. – 2016. – Vol. 7, N 4 – P. 249–257

74. Comorbidity Index (CI) in Autologous Hematopoietic Cell Transplantation (HCT) for Malignant Diseases: Validation of the HCT-CI // M. C. Pasquini, B. R. Logan, V. T. Ho [et al.] // Blood. – 2012. – Vol. 120, N 21. – P. 814

75. Comparative Efficacy of Treatments for Previously Treated Multiple Myeloma: A Systematic Literature Review and Network Meta-analysis / E. Maiese, C. Ainsworth, J. G. Le Moine [et al.] // Clin Ther. – 2018. – Vol. 40, N 3. – P. 480-493

76. Comparative Evaluation of Common Comorbidity Scores and Freiburger Comorbidity Index as Prognostic Variables in a Real Life Multiple

Myeloma Population / B. Onec, H. Okutan, M. Albayrak [et al.] // Indian J Hematol Blood Transfus. – 2016. – Vol. 32, N 4. – P. 424–430

77. Comparison of Autologous Hematopoietic Cell Transplant (autoHCT), Bortezomib, Lenalidomide (Len) and Dexamethasone (RVD) Consolidation with Len Maintenance (ACM), Tandem Autohct with Len Maintenance (TAM) and Autohct with Len Maintenance (AM) for up-Front Treatment of Patients with Multiple Myeloma (MM): Primary Results from the Randomized Phase III Trial of the Blood and Marrow Transplant Clinical Trials Network (BMT CTN 0702 - StaMINA Trial) / E. A. Stadtmauer, M. C. Pasquini, B. Blackwell [et al.] // Blood. – 2016. – Vol. 128, N 22. - Abstract

78. Comparison of comorbidity collection methods / D.Kallogjeri, S. M. Gaynor, M. L. Piccirillo [et al.] // J Am Coll Surg. – 2014. – Vol. 219, N 2. – P. 245–255

79. Comparison of different comorbidity measures for oral cancer patients with surgical intervention. A longitudinal study from a single cancer center. / C. C. Lee, H. C. Ho, Y. C. Su [et al.] // Auris Nasus Larynx. – 2016. – Vol. 43, N 3. – P. 322–329

80. Comparison of skeletal complications and treatment patterns associated with early vs. delayed zoledronic acid therapy in multiple myeloma / E. Q. Wu, A. G. Bensimon, M. Marynchenko [et al.] // Clin Lymphoma Myeloma Leuk. – 2011. – Vol. 11, N 4. – P. 326–335

81. Comparison of the freiburg and charlson comorbidity indices in predicting overall survival in elderly patients with newly diagnosed multiple myeloma / S. M. Kim, M. J. Kim, H. A. Jung [et al.] // Biomed Res Int. - 2014. – ePub 2014:437852. – P. 1-11

82. Comparison of the prognostic significance of 5 comorbidity scores and 12 functional tests in a prospective multiple myeloma patient cohort / S. Scheubeck, G. Ihorst, K. Schoeller [et al.] // Cancer. – 2021. – Vol. 127, N 18. – P. 3422–3436

83. Concise review - Treatment of multiple myeloma in the very elderly: How do novel agents fit in? / N. Kint, M. Delforge // J Geriatr Oncol. – 2016. – Vol. 7, N 5. – P. 383-389

84. Cost Implications of Comorbidity for Autologous Stem Cell Transplantation in Elderly Patients with Multiple Myeloma Using SEER-Medicare / G. L. Shah, A. Winn, P. J. Lin [et al.] // Bone Marrow Res. - 2016. – 2016:3645623

85. Cost-Effectiveness of Autologous Hematopoietic Stem Cell Transplantation for Elderly Patients with Multiple Myeloma using the Surveillance, Epidemiology, and End Results-Medicare Database / G. L. Shah, A. N. Winn, P. J. Lin [et al.] // Biol Blood Marrow Transplant. – Vol. 21, N 10. – P. 1823–1829

86. Current approach to diagnosis and management of acute renal failure in myeloma patients / N. Leung, J. Behrens // Adv Chronic Kidney Dis. – 2012. – Vol. 19, N 5. – P. 297 - 392

87. Current Review on High-Risk Multiple Myeloma / H. S. H. Chan, C. I. Chen, D. E. Reece // Current Hematol Malig Rep. – 2017. – Vol. 12, N2. – P. 96-108

88. Cutaneous comorbidities in patients with multiple myeloma: A 10-year retrospective cohort study from a Korean population / Y. R. Woo, Y. J. Jung, J. S. Kim [et al.] // Medicine (United States). – 2018. – Vol. 97, N 43: e12825

89. Daratumumab plus bortezomib, melphalan, and prednisone for untreated myeloma // M.-V. Mateos, M. A. Dimopoulos, M. Cavo [et al.] // N Engl J Med. – 2018. - Vol. 378, No 6. - P. 518–528

90. Daratumumab plus lenalidomide and dexamethasone for untreated myeloma / T. Facon, S. Kumar, T. Plesner [et al.] // N Engl J Med. – 2019. – Vol. 380. – P. 2104- 2115

91. Daratumumab, lenalidomide, bortezomib, and dexamethasone for transplant-eligible newly diagnosed multiple myeloma: the GRIFFIN trial / P. M. Voorhees, J. L. Kaufman, J. P. Laubach [et al.] // Blood. – 2020. – Vol. 136. – P. 936- 945

92. Defining Multimorbidity and Its Impact in Older United States Veterans Newly Treated for Multiple Myeloma / N. R. Fillmore, C. DuMontier, C. Yildirim [et al.]. – J Natl Cancer Inst. – 2021. – Vol. 113, N 8. – P. 1084-1093

93. Development and validation of a Medicines Comorbidity Index for older people / S. W. Narayan, P. S. Nishtala // Eur J Clin Pharmacol. – 2017. – Vol. 73, N 12. – P. 1665–1672

94. Diagnosis and treatment of multiple myeloma in Germany: analysis of a nationwide multi-institutional survey / M. Merz, L. Kellermann, W. Poenisch [et al.] // Ann Hematol. – 2017. – Vol. 96, N 6. – P. 987–993

95. Disparities in Utilization of Autologous Hematopoietic Cell Transplantation for Treatment of Multiple Myeloma / M. A. Fiala, J. D. Finney, K. E. Stockerl-Goldstein [et al.] // Biol Blood Marrow Transplant. – 2015. – Vol. 21, N 7. – P. 1153-4

96. Double autologous stem cell trans- plantation significantly prolongs progression-free survival and overall survival in comparison with single autotransplantation in newly diag- nosed multiple myeloma: an analysis of phase 3 EMN02/HO95 study / M. Cavo, F. Gay, F. Patriarca [et al.] // Blood. – 2017. – Vol. 130, suppl 1. – P. 401

97. Early mortality after diagnosis of multiple myeloma: Analysis of patients entered onto the United Kingdom Medical Research Council trials between 1980 and 2002 - Medical Research Council Adult Leukaemia Working Party. / B. M. Augustson, G. Begum, J. A. Dunn [et al.] // J Clin Oncol. – 2005. – Vol. 23, N 36. – P. 9219–9226

98. Early mortality in multiple myeloma: the time-dependent impact of comorbidity: A population-based study in 621 real-life patients / R. Ríos-Tamayo, J. Sáinz, J. Martínez-López, J. M. Puerta [et al.] // Am J Hematol. – 2016. – Vol. 91, N 7. – P. 700–704

99. Economic burden of skeletal-related events in patients with multiple myeloma: analysis of US commercial claims database. / D. Bhowmik, D. M. Hines, M. Intorcia [et al.] // J Med Econ. – 2018. – Vol. 21, N 6. – P. 622–628

100. Effect of Conditioning Regimen Dose Reduction in Obese Patients Undergoing Autologous Hematopoietic Cell Transplantation / C. G. Brunstein, M. C. Pasquini, S. Kim [et al.] // Biol Blood Marrow Transplant. – 2019. – Vol. 25, N 3. – P. 480–487

101. Effect of levofloxacin prophylaxis for prevention of severe infections in multiple myeloma patients receiving bortezomib-containing regimens / S. H. Jung, S. J. Kang, H. C. Jang [et al.] // Int J Hematol. – 2014. – Vol. 100, N 5. – P. 473–477

102. Effect of obesity on outcomes after autologous hematopoietic stem cell transplantation for multiple myeloma / C. G. Brunstein, M. C. Pasquini, S. Kim [et al.] // Biol Blood Marrow Transplant. – 2019. – Vol. 25, N3. – P. 480-487

103. Effect of obesity on outcomes after autologous hematopoietic stem cell transplantation for multiple myeloma / D. T. Vogl, T. Wang, W. S. Pérez [et al.] Biol Blood Marrow Transplant. – 2011. – Vol. 17, N 12. – P. 1765–1774

104. Effects of paraprotein heavy and light chain types and free light chain load on survival in myeloma: an analysis of patients receiving conventional-dose chemotherapy in Medical Research Council UK multiple myeloma trials / M. Drayson, G. Begum, S. Basu [et al.] // Blood. – 2006. – Vol. 108, N 6. – P. 2013-9.

105. Effects of the proteasome inhibitor PS-341 on apoptosis and angiogenesis in orthotopic human pancreatic tumor xenografts / S.T. Nawrocki, C.J. Bruns, M.T. Harbison [et al.] // Molecular Cancer Therapeutics. – 2002. – Vol. 1, N 14. – P. 1243–1253

106. Efficacy of carfilzomib lenalidomide dexamethasone (KRd) with or without transplantation in newly diag- nosed myeloma according to risk status: results from the FORTE trial / F. Gay, C. Cerrato, M. Petrucci [et al.] // J Clin Oncol. – 2019. - 37(suppl 15) - P. 8002

107. 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.] // Biol Marrow Transplant. – 2015. – Vol. 50, N 1. – P. 95-9.

108. Elderly patients with multiple myeloma: Towards a frailty approach? / S. Zweegman, M. Engelhardt, A. Larocca // Current Opin in Oncol. 2017. – Vol. 29, N 5. – P. 315-321.

109. Electronic FRAIL score may predict treatment outcomes in older adults with myeloma / H. Chan, Y. H. Chong, M. Y. Seow [et al.] // J Geriatr Oncol. – 2021. – Vol. 12, N4. – P. 515-520.

110. Elevated BMI Linked to Multiple Myeloma Development and Progression / K. McCallum // [URL]: myelomaresearchnews.com/2016/07/14/elevated-bmi-associated-with-multiple-myeloma-development-and-progression

111. Elucidating under-studied aspects of the link between obesity and multiple myeloma: Weight pattern, body shape trajectory, and body fat distribution / C. R. Marinac, C. A. Suppan, E. Giovannucci [et al.] // JNCI Cancer Spectrum. – 2019. – Vol. 3, N 3:pkz044

112. Emerging therapies for multiple myeloma: Application in older adults / T M Wildes // J Geriatr Oncol. – 2017. – Vol. 8, N 6. – P. 413-416.

113. Epidemiology of multiple myeloma in Taiwan, a population based study / C. H. Tang, H. Y. Liu, H. A. Hou [et al.] // Cancer Epidemiol. – 2018. – Vol. 55. – P. 136–141

114. ESRD due to multiple myeloma in the United States, 2001-2010 / S. Reule, D. J. Sexton, C. A. Solid, S. C. Chen [et al.] //J Am Soc Nephrol. – 2016. - Vol. 27, N 5. – P. 1487–1494

115. Evaluation of Performance Status and Hematopoietic Cell Transplantation Specific Comorbidity Index on Unplanned Admission Rates in Patients with Multiple Myeloma Undergoing Outpatient Autologous Stem Cell Transplantation / C. Obiozor, D. P. Subramaniam, C. Divine [et al.] // Biol Blood Marrow Transplant. – 2017. – Vol. 23, N 10. – P. 1641–1645

116. Factors associated with second-line triplet therapy in routine care in relapsed/refractory multiple myeloma / P. Hari, D. Romanus, H. J. Henk [et al.] – J Clin Pharm Ther. – 2018. – Vol. 43, N 1. P.45-51

117. Final analysis of survival outcomes in the phase 3 FIRST trial of up-front treatment for multiple myeloma / T. Facon, M. A. Dimopoulos, A. Dispenzieri [et al.] // Blood. – 2018. – Vol. 131, N3. – P. 301-310

118. Gait speed, grip strength, and clinical outcomes in older patients with hematologic malignancies / M. A. Liu, C. DuMontier, A. Murillo [et al.] // Blood. – 2019. - Vol.134, N 4. - P. 374–382

119. Geriatric assessment in multiple myeloma patients: Validation of the international Myeloma Working Group (IMWG) score and comparison with other common comorbidity scores / M. Engelhardt, S. M. Dold, G. Ihorst [et al.] // Haematologica, - 2016. – Vol. 101, N 9. – P. 1110–1119

120. Geriatric Assessment in Older Adults with Multiple Myeloma / T. M. Wildes, S. A. Tuchman, H. D. Klepin [et al.] // J Am Geriatr Soc. – 2019. – Vol. 67, N 5. – P. 987–991

121. Geriatric assessment predicts survival and toxicities in elderly myeloma patients: an International Myeloma Working Group repor / A. Palumbo, S. Bringhen, M- V. Mateos [et al.] // Blood. – 2015. – Vol. 125, N 13. – P. 2068–2074.

122. Geriatric Assessment to Predict Survival and Risk of Serious Adverse Events in Elderly Newly Diagnosed Multiple Myeloma Patients: A Multicenter Study in China / Y. P. Zhong, Y. Z. Zhang, A. J. Liao // Chin Med J. – 2017. – Vol. 130. – P. 130–134.

123. Granulocyte colony-stimulating factor utilization postautologous hematopoietic stem cell transplant in multiple myeloma patients: Does one size fit all? / E. R. Jackson, J. R. Jared, J. K. Piccolo [et al.] // J Oncol Pharm Pract. – 2019. – Vol. 25, N 5. – P. 1135–1141

124. Healthcare resource utilization and costs in patients with multiple myeloma with and without skeletal-related events / Ailawadhi, S., Medhekar, R., Princic, N [et al] // J Oncol Pharm Pract. – 2020. – Vol.26, N5. – P. 1070–1079

125. Heart involvement in patients with multiple myeloma based on echocardiographic data / S. S. Bessmeltsev, K M. Abdulkadyrov // Vrach Delo. – 1991. – Vol. 7. – P. 49-53

126. Hematopoietic cell transplant comorbidity index is predictive of survival after autologous hematopoietic cell transplantation in multiple myeloma / A. Saad, A. Mahindra, M-J Zhang [et al.] // Biol Blood Marrow Transplant. – 2014. – Vol. 20, N 3. – P. 402-408

127. Hematopoietic Cell Transplantation–Specific Comorbidity Index Predicts Morbidity and Mortality in Autologous Stem Cell Transplantation / M. Berro, J. A. Arbelbide, M. M. Rivas [et al.] // Biol Blood Marrow Transplant. – 2017. – Vol. 23, N 10. – P. 1646–1650

128. Hispanics have the lowest stem cell transplant utilization rate for autologous hematopoietic cell transplantation for multiple myeloma in the United States: A CIBMTR report / J. R. Schriber, P. N. Hari, K. W. Ahn [et al.] // Cancer. - 2017. – Vol. 123, N 16. – P. 3141–3149

129. History of autoimmune disease is associated with impaired survival in multiple myeloma and monoclonal gammopathy of undetermined significance: a population-based study / E. K. Lindqvist, O. Landgren, S. H. Lund // Ann Hematol. – 2017. – Vol. 96, N 2. – P. 261–269

130. How I manage frontline transplant-ineligible multiple myeloma / D. Derudas, F. Carparo, G.Martinelli, C. Cerchione // Hematol Rep. – 2020. – Vol. 12 (Suppl 1): 8956

131. How I manage frontline transplant-ineligible multiple myeloma / D. Derudas, F. Capraro, G. Martinelli, C. Cerchione // Hematol Rep. – 2020. – Vol. 12, S1. – P. 1–15

132. How I treat fragile myeloma patients / A. Larocca, A. Palumbo // Blood. – 2015. – Vol. 126, N 19. – P. 2179-85

133. How to treat elderly patients with multiple myeloma: combination of therapy or sequencing Diagnosis and Treatment Strategy / A. Palumbo, F. Gay // Hematol Am Soc Hematol Educ Program. - 2009. – P. 566-77

134. How we manage autologous stem cell transplantation for patients with multiple myeloma / M. A. Gertz, D. Dingli // Blood. - 2014. Vol. 124, N 6. – P. 882-90

135. Hypercalcemia can potentiate the nephrotoxicity of Bence Jones proteins / P. Smolens, J. L. Barnes, R. Kreisberg // J Lab Clin Med. – 1987. – Vol. 110 N 4. – P. 460-5

136. Idecabtagene Vicleucel in Relapsed and Refractory Multiple Myeloma / N. C. Munshi, L. D .Anderson Jr, N. Shah [et al.] // N Engl J Med. – 2021. – Vol. 384, N 8. – P. 705-716

137. Impact of obesity on cancer survivorship and the potential relevance of race and ethnicity / K. H. Schmitz, M. L. Neuhouser, T. Agurs-Collins [et al.] // J Natl Cancer Inst. – 2013. – Vol. 105, N 18. – P. 1344-54

138. Impact of Pretransplantation Indices in Hematopoietic Stem Cell Transplantation: Knowledge of Center-Specific Outcome Data Is Pivotal before Making Index-Based Decisions / J. Törlén,, M. Remberger, K. Le Blanc, P. Ljungman, J. Mattsson [et al.] //Biol Blood Marrow Transplant. - 2017. – Vol. 23, N 4. – P. 677–683

139. Incidence and risk of hypertension in patients newly treated for multiple myeloma: A retrospective cohort study / A. Chari, K. Mezzi, S. Zhu [et al.]. - BMC Cancer. – 2016. - Vol. 16, N1. – P. 1-10.

140. Incidence of hematologic malignancies in Europe by morphologic subtype: results of the HAEMACARE project / Blood. – 2010 – Vol. 116, N 19. – P. 3724 - 34

141. Influence of Body Mass Index on Survival in Veterans With Multiple Myeloma / Beason, T. S., Chang, S., Sanfilippo, K. M [et al.] // The Oncologist. – 2013. – Vol. 18, N 10. – P. 1074–1079

142. Influence of Obesity on Outcomes of Patients with Relapsed Refractory Multiple Myeloma / V. Roy, A. Swaika, S. Kumar [et al.] // Clinical Lymphoma Myeloma Leuk. - 2017. – Vol. 17, N 1. - e139–e140

143. Inpatient vs outpatient autologous hematopoietic stem cell transplantation for multiple myeloma / N. Shah, A. M. Cornelison, R. Saliba [et al.] // Eur J Haematol. Vol. 99, N 6. – P. 532–535

144. International Myeloma Working Group (IMWG) criteria for the diagnosis of multiple myeloma. [URL]: https://www.myeloma.org/international-myeloma-working-group-imwg-criteria-diagnosis-multiple-myeloma

145. International Myeloma Working Group (IMWG) Uniform Response Criteria for Multiple Myeloma. [URL]: https://www.myeloma.org/resource-library/international-myeloma-working-group-imwg-uniform-response-criteria-multiple

146. 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.] // The Lancet Oncol. – 2016. – Vol. 17, N 8. – e328-e346.

147. Investigation of demographic features, performance, comorbidity status and mortality cause among multiple myeloma patients: real-life data / T. Şahin, A. Turgutkaya, G. Kadıköylü [et al.] // Expert Rev Hematol. – 2021. – Vol. 14, N 12. – P. 1147-1153

148. IRF4 addiction in multiple myeloma / A. L. Shaffer, N. C. Emre, L. Lamy [et al.] // Nature – 2008. – Vol. 454, N 7201. – P. 226–231

149. Lenalidomide after stem cell transplantation for multiple myeloma / P. L. McCarthy, K. Owzar, C. C. Hofmeister [et al.] // N Engl J Med. – 2012. – Vol. 366, N 19. – P. 1770-1781

150. Lenalidomide causes selective degradation of IKZF1 and IKZF3 in multiple myeloma cells / J. Krönke, N. D. Udeshi, A. Narla [et al.] // Science. - 2014 - Vol. 343, N 6168. – P. 301–305

151. Lenalidomide induces immunomodulation in chronic lymphocytic leukemia and enhances antitumor immune responses mediated by NK and CD4 T cells / Acebes-Huerta A, Huergo-Zapico L, Gonzalez-Rodriguez AP [et al] // BioMed Res Int. - 2014; 2014:265840

152. Lenalidomide maintenance after stem-cell transplantation for multiple myeloma / Attal M, Lauwers-Cances V, Marit G [et al.] //N Engl J Med. 2012. – Vol. 366. - P. 1782-1791

153. Lenalidomide maintenance versus observation for patients with newly diagnosed multiple myeloma (Myeloma XI): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial / G. H. Jackson, F. E. Davies, C. Pawlyn [et al.] // Lancet Oncol. – 2019. – Vol. 20. – P. 57-73

154. Lenalidomide, bortezomib, and dexamethasone combination therapy in patients with newly diagnosed multiple myeloma / P. G. Richardson, E. Weller, S. Lonial [et al.] // Blood. – 2010. – Vol. 116, N 5. – P. 679-86

155. Limitation in Patient-Reported Function Is Associated with Inferior Survival in Older Adults Undergoing Autologous Hematopoietic Cell Transplantation / M. T. Nawas, C. Andreadis, T. G. Martin, J. L. Wolf [et al.] // Biol Blood Marrow Transplant. – 2019. – Vol. 25, N 6. – P. 1218–1224

156. Long-term follow-up of BMT CTN 0702 (STaMINA) of postautologous hematopoietic cell transplantation (autoHCT) strategies in the upfront treatment of multiple myeloma (MM) / P. Hari, M. C. Pasquini, E. A. Stadtmauer [et al.] // Meeting Abstract. ASCO Annual Meeting. – 2020. - 8506

157. Management of cardiovascular risk in patients with multiple myeloma / C. Plummer, C. Driessen, Z. Szabo [et al.] // Blood Cancer J. – 2019. - Vol. 9, N3. – P. 26

158. Management of multiple myeloma in older adults: Gaining ground with geriatric assessment / T. M. Wildes, E. Campagnaro // J Geriatr Oncol. – 2017. – Vol. 8, N 1. – P. 1-7

159. Management of older adults with multiple myeloma / A. Palumbo, R. Mina // Blood Rev. – 2013. – Vol. 27, N 3. – P. 133–142

160. Mapping the binding domain of immunoglobulin light chains for Tamm-Horsfall protein / W. Y. Zing, P. W. Sanders // Am J Pathol. – 2001. – Vol. 158, N 5. – 1859-66

161. Metabolic factors and blood cancers among 578,000 adults in the metabolic syndrome and cancer project (Me-Can) / G. Nagel, T. Stocks, D. Späth [et al.] // Ann Hematol. – 2012. – Vol. 91, N 10. – P. 1519–1531

162. Methodological aspects of health-related quality of life measurement and analysis in patients with multiple myeloma / L. K. Nielsen, N. Abildgaard, M. Jarden. [et al.] // Br J Haematol. – 2019. – Vol. 185, N 1. – P. 11-24

163. Modified EBMT pretransplant risk score can identify favorable-risk patients undergoing allogeneic hematopoietic cell transplantation for AML, not identified by the HCT-CI score / F. V. Michelis, H. A. Messner., J. Uhm [et al.] // Clin Lymphoma Myeloma Leuk. - 2015. – Vol. 15, N 5. - e73–e81

164. Molecular architecture and assembly of the DDB1-CUL4A ubiquitin ligase machinery / Angers S, Li T, Yi X [et al.] // Nature. – 2006. - 443. – P. 590–593

165. Molecular sequelae of proteasome inhibition in human multiple myeloma cells / N. Mitsiades, C.S. Mitsiades, V. Poulaki [et al.] // Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America. – 2002. – Vol. 99, N 22. – P. 14374–14379

166. Monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS) consistently precedes multiple myeloma: a prospective study / O. Landgren, R. A. Kyle, R. M. Pfeiffer [et al.] // Blood. – 2009. – Vol. 113, N 22. – P. 5412-7

167. Multiple myeloma current treatment algorithm / S. V. Rajkumar, S. Kumar // Blood Cancer J. – 2020. – Vol. 10, N 9. – P. 94

168. Multiple myeloma epidemiology and patient geographic distribution in Canada: A population study / M. Tsang, M. Le, F. M. Ghazavi [et al.] // Cancer. – 2019. – Vol. 125, N 14. – P. 2435-2444

169. Multiple myeloma epidemiology and survival: A unique malignancy / D. Kazandjian // Semin Oncol. – 2016. – Vol. 43, N 6. – P. 676-681

170. Multiple myeloma hinders erythropoiesis and causes anaemia owing to high levels of CCL3 in the bone marrow microenvironment / L. Liu, Z. Yu, H. Cheng [et al.] // Sci Rep. – 2020. – Vol. 10, N 1:20508

171. Multiple myeloma in the very elderly patient: Challenges and solutions / J. Willan, T. A. Eyre, F. Sharpley [et al.] // Clinical Interv Aging. – 2016. – Vol. 11. – P. 423-35

172. Multiple myeloma in young patients: clinical presentation and treatment approach / J. Blade, R. Kyle // Leuk Lymphoma. – 1998. – Vol. 30, N 5-6. – P. 493-501

173. Multiple Myeloma Mortality in Relation to Obesity Among African Americans / J.S. Sonderman, T. N. Bethea, C. M. Kitahara [et al.] // J Natl Cancer Inst. – 2016. – Vol. 108, N 10. – P. 1-4

174. Multiple Myeloma, Globocan. [URL]: https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/cancers/35-Multiple-myeloma-fact-sheet.pdf

175. Multiple myeloma: A review of the epidemiologic literature / Alexander, D. D., Mink, P. J., Adami [et al.] // Int J Cancer. 2007. Suppl. 12:40-61

176. Multiple Myeloma: Clinical Updates From the American Society of Hematology Annual Meeting, 2017 / E. Terpos // Clin Lymphoma Myeloma Leuk. – 2018. – Vol. 18, N 5. – P. 321-334

177. Multiple myeloma: EHA-ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up / M. A. Dimopoulos, P. Moreau, E. Terpos [et al.] // Ann Oncol. – 2021. – Vol. 32, N 3 - P. 309–322

178. Multiple myeloma: patient outcomes in real-world practice / K. Yong, M. Delforge, C. Driessen [et al.] // Br J Haematol. – 2016. – Vol. 175, N 2. – P. 252–264

179. Multiple myeloma: review of 869 cases / R. A. Kyle // Mayo Clin Proc. – 1975. – Vol. 50, N 1. – P. 29-40.

180. MYC dysregulation in the progression of multiple myeloma / K. Misund, N. Keane, C. K. Stein [et al.] // Leukemia. – 2020. – Vol. 34, N 1. – P. 322-326.

181. Myeloma bone disease: recent advances in biology, diagnosis, and treatment / O. Sezer // Oncologist. – 2009. – Vol. 14, N 3. – P. 276-83

182. Myeloma is associated with features of metabolic syndrome / M. J. Streetly, G. Milner, M. Kazmi [et al.] // Clin Lymphoma Myeloma Leuk. – 2015. - e253–e254

183. N-terminal fragment of the type-B natriuretic peptide (NT-proBNP) contributes to a simple new frailty score in patients with newly diagnosed multiple myeloma / P. Milani, V. Rajkumar, G. Merlini [et al.] // Am J Hematol. – 2016. – Vol. 91, N 11. – P. 1129–1134

184. New insights into role of microenvironment in multiple myeloma / G. Tricot // Int J Hematol. – 2002. – Vol. 76, Suppl 1. – P. 334-6

185. Obesity and Multiple Myeloma / G. D. Friedman, L. J. Herrinton // Cancer Causes Control. – 1994. – Vol. 5, N 5. – 479-83

186. Obesity and Multiple Myeloma: What Do the Data Tell Us? / R. R. Tamayo, J. S. Perez, J. J. Jimenez-Moleon [et al.] //Journal of Leukemia. – 2014. – Vol. 02, Issue 2, 1000e109

187. Obesity and risk of monoclonal gammopathy of undetermined significance and progression to multiple myeloma: A population-based study / M. Thordardottir, E. K. Lindqvist, S. H. Lund [et al.] // Blood Adv. – 2017. – Vol. 1, N 24. – P. 2186–2192

188. Obesity and the Risk for a Hematological Malignancy: Leukemia, Lymphoma, or Myeloma / M. A. Lichtman // Oncologist. - 2010. – Vol. 15, N 10. – P. 1083–1101

189. Obesity and the Transformation of Monoclonal Gammopathy of Undetermined Significance to Multiple Myeloma: A Population-Based Cohort Study / S. H. Chang, S. Luo, T. S. Thomas [et al.] // J Natl Cancer Inst. – 2016. – Vol. 109, N 5. – P. 1-8

190. Obesity as a major risk factor for cancer / G. De Pergola, F. Silvestris // J Obes. – 2013. – Vol. 2013. – P. 1-11

191. Obesity related hyperinsulinaemia and hyperglycaemia and cancer development / S. Becker, L. Dossus, R. Kaaks, // Arch Physiol Biochem. – 2009. – Vol. 115, N 2. – P. 86-96

192. Older patients with myeloma derive similar benefit from autologous transplantation/ Sharma M, M. J. Zhang, X. Zhong [et al.] / Biol Blood Marrow Transplant – 2014 – Vol. 20, N 11 – P. 1796-803

193. Once-per-week selinexor, bortezomib, and dexamethasone versus twice-per-week bortezomib and dexamethasone in patients with multiple myeloma (BOSTON): a randomised, open-label, phase 3 trial / S. Grozicki, M. Simonova, I. Spicka [et al.] // Lancet. – 2020. – Vol. 396, N 10262. – P. 1563-1573.

194. Oral Ixazomib, Lenalidomide, and Dexamethasone for Multiple Myeloma / P. Moreau, T. Masszi, N. Grzasko [et al.] // N Engl J Med. – 2016. – Vol. 374. – P. 1621-1634

195. Overall survival with daratumumab, bortezomib, melphalan, and prednisone in newly diagnosed multiple myeloma (ALCYONE): a randomised, open-label, phase 3 trial / M.-V. Mateos, M. Cavo, J. Blade [et al.] // Lancet. – 2020. – Vol. 395, N 10218. – P. 132-141

196. Overweight, Obesity, and Mortality from Cancer in a Prospectively Studied Cohort of U.S. Adults / E. E. Calle, C. Rodriguez, K. Walker-Thurmond, M. J. Thun / N Engl J Med. – Vol. 348, N 17. – P. 1625-1638

197. Panobinostat plus bortezomib and dexamethasone versus placebo plus bortezomib and dexamethasone in patients with relapsed or relapsed and refractory multiple myeloma: a multicentre, randomised, double-blind phase 3 trial / J. F. San-Miguel, V. T. M. Hungria, S. S. Yoon [et al.] // Lancet Oncol. – 2014. – Vol. 15, N 11. – P. 1195-206

198. Pathogenesis beyond the cancer clone(s) in multiple myeloma / G. Bianchi, N.C. Munshi // Blood. – 2015. – Vol. 125, N 20. – P. 3049–3058

199. Pemphigus and hematologic malignancies: A population-based study of 11,859 patients / K. Kridin, S. Zelber-Sagi, D. Comaneshter [et al.] // J Am Acad Dermatol. – 2018. – Vol. 78, N 6. – P. 1084-1089

200. Personalized therapy in multiple myeloma according to patient age and vulnerability: A report of the European Myeloma Network (EMN) / A. Palumbo, S. Bringhen, H. Ludwig, M. A. Dimopoulos [et al.] // Blood. 2011. – Vol. 118, N 17. – P. 4519-29

201. Phase 2 study of dovitinib in patients with relapsed or refractory multiple myeloma with or without t(4;14) translocation / C. Scheid, D. Reece, M. Beksac [et al.] // Eur J Hematol. – 2015. – Vol. 95, N 4. – P. 316-24

202. Phase 2 study of venetoclax plus carfilzomib and dexamethasone in patients with relapsed/refractory multiple myeloma / L. J. Costa, F. E. Davies, G. P. Monohovan [et al.] // Blood Adv. – 2021. – Vol. 5, N 19. – P. 3748-3759

203. Phase II study of bortezomib, cyclophosphamide and dexamethasone as induction therapy in multiple myeloma: DSMM XI trial / H.Einsele, M.Engelhardt, C. Tapprich [et al.] // Br. J. Haematol. – 2017. – Vol. 179, N 4. – P. 586–597

204. Phase II study of dose-attenuated bortezomib, cyclophosphamide and dexamethasone (“VCD-Lite”) in very old or otherwise toxicity-vulnerable adults with newly diagnosed multiple myeloma / S. A. Tuchman, J. O. Moore, C. D. DeCastro [et al.] / Journal of Geriatric Oncology. – 2017. - Vol 8, N 3. – P. 165–169.

205. Pleural effusion in multiple myeloma / Z. Wang, G. Xia, L. Lan [et al.] // Int Med. – 2016. – Vol. 55, N 4. – P. 339–345

206. Predicting Mortality after Autologous Transplant: Development of a Novel Risk Score / M. Berro, S. Chhabra, J. L. Piñana, [et al.] // Biol Blood Marrow Transplant. – 2017. – Vol. 26, N10. – P. 1828–1832

207. Predicting the progression of vertebral fractures in patients with multiple myeloma / R. Xiao, J. A. Miller, K. Margetis [et al.] // Spine J. – 2016. – Vol. 16, N 4. – P. 510–515

208. Predictive value of pulmonary function tests before marrow transplantation / S. W. Crawford, L. Fisher // Chest. – 1992. – Vol. 101, N 5. – P. 1257-64

209. Prevalence of comorbidities and the prognostic value of the PROFUND index in a hospital cardiology unit / M. A. López-Garrido, M.-P. Antequera, I., Becerra-Muñoz [et al.] // Revista Clínica Española (English Edition). – 2017. – Vol. 217, N 2. – P. 87–94

210. Prevalence of iron overload vs iron deficiency in multiple myeloma: Resembling or different from MDS - And stem cell transplant (SCT) - Patients? / C. König, M. Kleber, G. Ihorst [et al.] // Clin Lymphoma Myeloma and Leuk. – 2013. - Vol. 13, N 6. – P. 671-680

211. Prognostic effect of comorbidity indices in elderly patients with multiple myeloma / J. Bila, J. Jelicic, V. Djurasinovic [et al.]// Clin Lymphoma Myeloma Leuk. – 2015. – Vol. 15, N 7. – P. 416–419

212. Prognostic factors for early severe pulmonary complications after hematopoietic stem cell transplantation / V. T. Ho, E. Weller, S. J. Lee [et al.] // Biol Blood Marrow Transplant. – 2001. – Vol. 7, N 4. – P. 223-9

213. Prognostic risk factor evaluation in patients with relapsed or refractory multiple myeloma receiving lenalidomide treatment: Analysis of renal function by eGFR and of additional comorbidities by comorbidity appraisal / M. Kleber, G. Ihorst, J. Udi [et al.] // Clin Lymphoma Myeloma and Leuk. – 2012. – Vol. 12, N 1. – P. 38–48

214. Prognostic value of angiogenesis in solitary bone plasmacytoma / S. Kumar, R. Fonseca, A. Dispennzieri [et al.] // Blood. – 2003. – Vol. 101, N 5. – P. 1715-7

215. Prospective longitudinal study on quality of life in relapsed/refractory multiple myeloma patients receiving second- or third-line lenalidomide or bortezomib treatment / X. Leleu, C. Kyriakou, I. Vande Broek [et al.] // Blood Cancer J. – 2016. – Vol. 7, N 3. – e543

216. Prospective Validation of the Predictive Power of the Hematopoietic Cell Transplantation Comorbidity Index: A Center for International Blood and Marrow Transplant Research Study / M. L. Sorror, B. R. Logan, X. Zhu [et al.] // Biol Blood Marrow Transplant. – 2015. – Vol. 21, N 8. – P. 1479-87

217. Proteasome inhibitors block Ikaros degradation by lenalidomide in multiple myeloma / C-X. Shi, K. M. Kortüm, Y. X. Zhu [et al.] // Haematologica. – 2015. – Vol. 100, N 8. - e315–e317

218. Randomized, multicenter, phase 2 study (EVOLUTION) of combinations of bortezomib, dexamethasone, cyclophosphamide, and lenalidomide in previously untreated multiple myeloma / S. Kumar, I. Flinn, P. G. Richardson [et al.] // Blood. – 2012. – Vol. 119, N 19. – P. 4375-82

219. Real-world clinical outcomes in elderly chinese patients with multiple myeloma: A single-center experience / X. Qian, H. Chen, J. Xia [et al.] // Med Sci Monit. – 2018. – Vol. 24. – P. 5887–5893

220. Recent trends in multiple myeloma incidence and survival by age, race, and ethnicity in the United States / L. J. Costa, I. K. Brill, J. Omel [et al.] // Blood Advances. – 2017. – Vol. 1, N 4. – P. 282–287.

221. Reducing mortality in acute kidney injury patients: Systematic review and international web-based survey / G. Landoni, T. Bove, A. Székely [et al.] // J Cardiothorac Vasc Anesth. – 2013. – Vol. 27, N 6. – 1384-98

222. Relapsed refractory multiple myeloma: a comprehensive overview / Bazarbachi, A. H., Al Hamed, R., Malard, F. [et al.] // Leukemia. – 2019. – Vol. 33, N 10. – P. 2343-2357

223. Renal insufficiency in multiple myeloma: basic mechanisms in its development and methods for treatment / K. M. Abdulkadyrov, S. S. Bessmeltsev // Ren Fail. – 1996. – Vol. 18, N 1. – P. 139-46

224. Results of autologous stem cell transplant in multiple myeloma patients with renal failure / A. Badros, B. Barlogie, E. Siegel // Br J Hematol. – 2001. – Vol. 114, N 4. – P. 822-9

225. Review of 1027 patients with newly diagnosed multiple myeloma / R. A. Kyle, M. A. Gertz, T. E. Witzig [et al.] // Mayo clin prot. – 2003. – Vol. 78, N 1. – P. 21-33

226. Risk and response-adapted treatment in multiple myeloma / T. Cazaubiel, O. Mulas, L. Montes [et al.] // Cancers (Basel). – 2020. – Vol. 12, N12. – P. 1-16

227. Risk factors associated with early mortality in patients with multiple myeloma who were treated upfront with a novel agents containing regimen /S. H. Jung, M. S. Cho, H. K. Kim [et al.] // BMC Cancer. – 2016. – Vol. 16, N 1. - P. 613

228. Risk factors for infections in newly diagnosed Multiple Myeloma patients: A Danish retrospective nationwide cohort study / R. Sørrig, T. Klausen, M. Salomo [et al.] // Eur J Haematol. -2019. - Vol. 102, N 2. – P. 182–190

229. Risk of early mortality in patients with newly diagnosed multiple myeloma / P. Hsu, T. W. Lin, J. P. Gau [et al.] // Medicine (Baltimore). – 2015. – Vol. 94, N 50 – e2305

230. Role of BMI and age in predicting pathologic vertebral fractures in newly diagnosed multiple myeloma patients: A retrospective cohort study / Y. L. Chen, Y. C. Liu, C. H. Wu [et al.]. - Hematol Oncol. – 2018. – Vol. 36, N2. – P. 407–415

231. Role of the bone marrow microenvironment in multiple myeloma / G. D. Roodman // J Bone Miner Res. – 2002. – Vol. 17, N 11. – P. 1921-5

232. SEER Stat Fact Sheets: Kidney and Renal Pelvis. [URL]: http://seer.cancer.gov/statfacts/html/kidrp.html

233. Significance of Salvage Autologous Stem Cell Transplantation for Relapsed Multiple Myeloma: A Nationwide Retrospective Study in Japan / T. Muta, T. Miyamoto, T. Kamimura // Acta Haematologica. – 2018. – Vol. 139, N 1. – P. 35–44

234. Socioeconomic status is independently associated with overall survival in patients with multiple myeloma / M. A. Fiala, J. D. Finney, J. Liu [et al.] // Leuk Lymphoma. – 2015. – Vol. 56, N 9. – P. 2643–2649

235. Special considerations for the treatment of multiple myeloma according to advanced age, comorbidities, frailty and organ dysfunction / M. A.Fraz, F. H. Warraich, S. U. Warraich [et al.] // Crit Rev Oncol Hematol. – 2019. – Vol. 137. – P. 18-26

236. Substratification of patients with newly diagnosed standard-risk multiple myeloma / M. Binder, S. V. Rajkumar, R. P. Ketterling [et al.] //Br J Haematol. – 2019. – Vol. 185, N 2. – P. 254–260

237. Survival of Older Adults With Newly Diagnosed Acute Myeloid Leukemia: Effect of Using Multiagent Versus Single-agent Chemotherapy / V.R. Bhatt, V. Shostrom, S.A. Holstein [et al.] // Clin Lymphoma, Myeloma Leuk. – 2020. - Vol. 20, N 5. – P. 239-258

238. The Association between Metabolic Syndrome and Multiple Myeloma / S. C. Ragbourne, N. Maghsoodi, M. Streetly [et al.] // Acta Haematologica. – 2021. – Vol. 144, N 1. – P. 24-33

239. The evolution of stem-cell transplantation in multiple myeloma / S. Mahajan, N. Tandon, S. Kumar // Ther Adv Hematol. – 2018. – Vol. 9, N 5. P. 123–133

240. The hematopoietic stem cell transplant comorbidity index can predict for 30-day readmission following autologous stem cell transplant for lymphoma and multiple myeloma / S. M. Jaglowski, A. S. Ruppert, C. C. Hofmeister [et al.] // Bone Marrow Transplant. – 2014. – Vol. 49, N 10. – P. 1323–1329

241. The impact of comorbid disease history on all-cause and cancer-specific mortality in myeloid leukemia and myeloma - a Swedish population-based study / M. Mohammadi, Y. Cao, I. Glimelius [et al.] // BMC Cancer. – 2015. – 15:850.

242. The impact of comorbidity on mortality in multiple myeloma: a Danish nationwide population-based study / H. Gregersen, A. J. Vangsted, N. Abildgaard [et al.] // Cancer Med. – 2017. – Vol. 6, N 7. – P. 1807–1816

243. The Pre-therapeutic classification of comorbidity in chronic disease / A. R. Feinstein // J. Chronic Dis. – 1970. – Vol. 23, N 7. – P. 455-68

244. The proteasome inhibitor PS-341 inhibits growth, induces apoptosis, and overcomes drug resistance in human multiple myeloma cells / T. Hideshima, P. Richardson, D. Chauhan [et al.] // Cancer Research. – 2001. – Vol. 61, N 7. – P. 3071–3076.

245. The Real-World Effectiveness of Hematopoietic Transplant Among Elderly Individuals With Multiple Myeloma / A. N. Winn, G. L. Shah, J. T. Cohen [et al.] // J Natl Cancer Inst. – 2015. – Vol. 107, N 8. – djv139

246. The role of initial clinical presentation, comorbidity and treatment in multiple myeloma patients on survival: a detailed population-based cohort study / B. E. Oortgiesen, E. N. van Roon, P. Joosten [et al.] // Eur J Clin Pharmacol. – 2017. – Vol. 73, N 6. – P. 771–778

247. The role of the Wnt-signaling antagonist DKK1 in the development of osteolytic lesions in multiple myeloma / E. Tian, F. Zhan, R. Walker // N Engl J Med. – 2003. – Vol. 349, N 26. – P. 2483-94

248. The skinny on obesity and plasma cell myeloma: A review of the literature / K. R. Carson, M. L. Bates, M. H. Tomasson / Bone Marrow Transplant. – 2014. – Vol. 49, N 8. – P. 1009-1015

249. Toward personalized treatment in multiple myeloma based on molecular characteristics / C. Pawlyn, F. E. Davies // Blood. – 2019. – Vol. 133, N 7. – P. 660-675

250. Transplant eligibility in elderly multiple myeloma patients: Prospective external validation of the international myeloma working group frailty score and comparison with clinical judgment and other comorbidity scores in unselected patients aged 65-75 years / A. Belotti, R. Ribolla, V. Cancelli [et al.] // Am J Hematol. – 2020. – Vol 95, N 7. – P. 759-765

251. Treatment of relapsed and refractory multiple myeloma / J. H. Lee, S. H. Kim // Blood Res. – 2020. – Vol. 55, S1. – S43-S53

252. Treatment patterns and medication adherence among patients diagnosed with multiple myeloma and treated with panobinostat / A. Chari, M. Bhor, L. Eldjerou [et al.] // Future Oncol. – 2018. – Vol. 14, N 21. – P. 2149–2160

253. Trends in autologous hematopoietic cell transplantation for multiple myeloma in Europe; increased use and improved outcomes in elderly patient in recent years/ Auner H.W. , Szydlo R, Hoek J. [et al]/ Bone Marrow Transplant. – 2015 – Vol. 50, N 2. – P. 209-215

254. Trends in survival of multiple myeloma: A thirty-year population-based study in a single institution / R. Ríos-Tamayo, M. J. Sánchez, J. M. Puerta [et al.] // Cancer Epidemiol. – 2015. – Vol. 39, N 5. – P. 693–699

255. Understanding mortality in multiple myeloma: Findings of a European retrospective chart review / M. Mohty, M. Cavo, L. Fink [et al.] // Eur J Haematol. - 2019. – Vol. 103, N 2. – P. 107–115

256. Underweight as a risk factor of mortality in patients with newly diagnosed multiple myeloma / C. K. Tsai, C. M. Yeh, T. L. Hsu [et al.] // Supportive Care in Cancer. – 2021. – Vol. 29, N 7. – P. 3991–3999

257. Untangling the concepts of disability, frailty, and comorbidity: implications for improved targeting and care / L. P. Fried, L. Ferrucci, J. Darer [et al.] // J Gerontol. A Biol Sci Med Sci. – 2004. – Vol. 59, N 3. – P. 255–263

258. Utility of Comorbidity Assessment in Predicting Transplantation-Related Toxicity Following Autologous Hematopoietic Stem Cell Transplantation for Multiple Myeloma / L. Labonté, T. Iqbal, M. A. Zaidi [et al.] // Biol Blood Marrow Transplant. – 2008. – Vol. 14, N 9. – P. 1039–1044

259. Vaccination in Multiple Myeloma: Review of Current Literature / Alemu, A., Richards, J. O., Oaks, M. K. [et al.] // Clin Lymphoma, Myeloma Leuk. – 2016. – Vol. 16, N9. – P. 495-502

260. Validation of a combined comorbidity index / M. Charlson, T. P. Szatrowski, J. Peterson, J. J. Gold // J Clin. Epidemiol. – 1994. – Vol. 47, N 11. – P. 1245–1251

261. Validation of the Freiburg Comorbidity Index in 466 Multiple Myeloma Patients and Combination With the International Staging System Are Highly Predictive for Outcome / M. Kleber, G. Ihorst, B. Gross [et al.] // Clin Lymphoma Myeloma Leuk. – 2013. – Vol. 13, N 5. – P. 541-551